



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

# № 4 (92)

## Содержание

## Contents

### Обзоры

### Reviews

**Власова Т. И., Власов Т. Д.**  
Современные методы оценки микроциркуляции

5

**Vlasova T. I., Vlasov T. D.**  
Current methods for microvascular blood flow research

**Малишевская Т. Н., Киселева Т. Н., Рензяк Е. В.**  
Ультразвуковые доплеровские методы в оценке  
глазного кровотока у пациентов с глаукомой

22

**Malishevskaya T. N., Kiseleva T. N., Renzyak E. V.**  
Evaluation of ocular blood flow by Doppler Ultrasound  
in patients with glaucoma

### Оригинальные статьи (клинические исследования)

### Original articles (clinical investigations)

**Рыжкова Е. Г., Моргунова Т. Б., Рыжков И. А.,  
Фадеев В. В.**

30

**Ryzhkova E. G., Morgunova T. B., Ryzhkov I. A.,  
Fadeyev V. V.**  
Spatial heterogeneity of skin perfusion  
and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results  
with thermal functional tests in healthy volunteers

Пространственная гетерогенность перфузии кожи  
и воспроизводимость результатов лазерной  
доплеровской флоуметрии с температурными  
функциональными пробами у здоровых добровольцев

**Стрельцова Н. Н., Васильев А. П.**  
Особенности нелинейных динамических процессов  
микроциркуляции крови у пациентов  
с облитерирующим атеросклерозом нижних  
конечностей и сахарным диабетом 2-го типа

39

**Streltsova N. N., Vasiliev A. P.**  
Features of nonlinear dynamic processes  
of blood microcirculation in patients with obliterating  
atherosclerosis of lower limbs and diabetes mellitus  
2 types

**Скедина М. А., Ковалева А. А., Мануйлов В. М.**  
Применение метода высокочастотной ультразвуковой  
доплерографии для сравнительной оценки реакции  
микроциркуляторного русла на искусственную  
вентиляцию легких и терапию кислородно-гелиевой  
смесью у пациентов с тяжелым течением вирусной  
пневмонии, вызванной COVID-19

46

**Skedina M. A., Kovaleva A. A., Manuylov V. M.**  
Application of high-frequency Doppler ultrasound  
for comparative assessment of the response of the  
microcirculatory bloodstream to artificial ventilation  
and therapy with an oxygen-helium mixture in patients  
with severe viral pneumonia caused by COVID-19

**Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., Фаркад Аль-Бадри,  
Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А.,  
Залетов И. С., Клочков В. А.**

56

**Skripal An. V., Verkhov D. G., Farkad Al-Badri,  
Mashkov K. V., Usanov A. D., Sagaidachny A. A.,  
Zaletov I. S., Klochkov V. A.**  
Assessment of blood microcirculation and oxidative  
metabolism of biological tissue in the limb at changing  
its position by methods of laser Doppler flowmetry  
and fluorescence spectroscopy

Оценка микроциркуляции крови и окислительного  
метаболизма биоткани в конечности при изменении  
ее положения методами лазерной доплеровской  
флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии

- Ермолаева С. А., Локтионова Ю. И., Дубасова Е. Г., Дунаев А. В., Фролов А. В.**  
Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении инверсионной позы йоги с помощью распределенной системы портативных анализаторов
- Ларичев А. Б., Тихомирова И. А., Рябов М. М., Габибов И. К.**  
Возрастные особенности кожной перфузии в различных отделах передней брюшной стенки по данным лазерной доплеровской флоуметрии
- Давыдов Д. А., Марченко В. Н., Щукина О. Б., Трофимов В. И., Кузнецова Д. А., Холопова И. В., Лапин С. В., Лозовая Т. А., Рубинштейн А. А., Никифорова Э. А., Власов Т. Д.**  
Микрососудистые расстройства при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с болезнью Крона
- Шишканова Т. И., Капитанова Д. А., Маркина А. Е., Алямкина Е. А., Власова Т. И.**  
Фотоплетизмография в оценке микроциркуляции кожи у беременных с гестационной артериальной гипертензией
- Тихомирова И. А., Коршунова А. А., Лемехова В. А.**  
Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов
- Левкович Т. В., Пронько Т. П., Бородавко О. Н., Мелешко А. В.**  
Оценка ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией: роль инструментальных и лабораторных маркеров
- Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)**
- Андреева И. В., Виноградов А. А., Симаков Р. Ю.**  
Влияние хронического предаторного стресса на микроциркуляцию печени крыс
- Краткие сообщения**
- Сухарева Т. В., Батрашов В. А., Коньсов М. Н., Морозов К. М., Колесник Д. И.**  
Редкий случай синдрома артериальной извитости (клиническое наблюдение)
- Лекции**
- Золотницкая В. П.**  
100 лет эволюции радионуклидной диагностики. Исследование микроциркуляции легких
- Сообщения молодых ученых**
- Тургель В. А., Мансуров А. С., Патрина Е. А., Тульцева С. Н., Руснак М. В.**  
Перспектива использования оптической-когерентной томографии-ангиографии в прогнозировании зрительных нарушений у пациентов после стентирования аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Пилотное исследование
- 67 Ermolaeva S. A., Loktionova Yu. I., Dubasova E. G., Dunaev A. V., Frolov A. V.**  
Assessment of cutaneous blood microcirculation changes while performing hatha yoga inverted pose using a distributed system of wearable analyzers
- 78 Larichev A. B., Tikhomirova I. A., Riabov M. M., Gabibov I. K.**  
Age peculiarities of skin perfusion in different parts of anterior abdominal wall based on laser doppler flowmetry data
- 86 Davydov D. A., Marchenko V. N., Shchukina O. B., Trofimov V. I., Kuznetsova D. A., Kholopova I. V., Lapin S. V., Lozovaya T. A., Rubinstein A. A., Nikiforova E. A., Vlasov T. D.**  
Microvascular impairments in axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease
- 98 Shishkanova T. I., Kapitanova D. A., Markina A. E., Alyamkina E. A., Vlasova T. I.**  
Photoplethysmography in assessment of skin microcirculation in pregnant women with gestational arterial hypertension
- 105 Tikhomirova I. A., Korshunova A. A., Lemehova V. A.**  
Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms
- 114 Levkovich T. V., Pronko T. P., Baradauka V. N., Mialehka A. V.**  
Assessment of arterial remodeling in men with arterial hypertension: the role of instrumental and laboratory markers
- Original articles (experimental investigations)**
- 124 Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Simakov R. Yu.**  
Effect of chronic predatory stress on rat liver microcirculation
- Brief Surveys**
- 131 Sukhareva T. V., Batrashov V. A., Konysov M. N., Morozov K. M., Kolesnik D. I.**  
Rare case of arterial tortuosity syndrome (clinical observation)
- Lectures**
- 139 Zolotnitskaya V. P.**  
100 years of evolution of radionuclide diagnostics. Study of lung microcirculation
- Messages from young scientists**
- 149 Turgel V. A., Mansurov A. S., Patrina E. A., Tultseva S. N., Rusnak M. V.**  
Perspective of optical coherence tomography angiography in visual outcome prognosis in patients after aneurysm stenting of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. Pilot study

# Regional blood circulation and microcirculation

## Editor-in-chief

T. D. Vlasov (Saint Petersburg, Russia)  
Vice 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. P. Zolotnitskaya (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),  
Muhiddin Tabarov (Dushanbe, Tajikistan),  
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 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. б. н. Золотницкая В. П. (Санкт-Петербург),  
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),  
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),  
д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),  
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),  
д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),  
акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

## Редакционный совет

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

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

Подписано в печать: 20.11.2024 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 199.



## Глубокоуважаемые коллеги!



На протяжении многих десятилетий неизменным трендом научного поиска компонентов патогенеза каждого конкретного патологического явления остается изучение микроциркуляции. Адекватное состояние микрогемодинамики определяет реализацию важнейших физиологических процессов от кратковременного изменения функциональной активности органов до обеспечения процессов роста и инволюции тканей в динамике онтогенеза. Неугасающий интерес исследователя и клинического специалиста к регионарному кровообращению определяется и тем, что дисрегуляция и нарушение структурно-функциональных характеристик микроциркуляторного русла являются звеном патогенеза большинства известных патологических процессов и состояний. В связи с этим особое значение имеет понимание преимуществ и ограничений различных подходов к изучению микроциркуляции. Безусловно, методология инструментального исследования регионарного кровообращения имеет ряд проблемных аспектов, определяемых особенностями региона исследования, характеристиками и возможностями агента влияния, способами регистрации результата, опе-

раторозависимостью и т. д., что в свою очередь способствует постоянному совершенствованию технологий и появлению новых подходов к исследованию микроциркуляции.

Данный тематический номер журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» посвящен методологии изучения микроциркуляции, в частности различным инструментальным методам исследования.

В обзоре, открывающем номер, приведены сведения о наиболее распространенных современных нерадиологических способах изучения микрогемодинамики. Авторами рассмотрены варианты, основные принципы, достоинства и ограничения отдельных методов, базирующихся на плетизмографии, доплерографии, изменении оптических свойств ткани; также отмечены основные современные тренды совершенствования подходов к изучению микроциркуляции. Более подробно аспекты ультразвуковой диагностики в конкретной клинической ситуации (при глаукоме) раскрываются в обзоре Т. Н. Малишевской с соавторами.

В обширном блоке оригинальных работ представлен опыт различных научных школ по использованию методов лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии, высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния микроциркуляции при ряде физиологических и патологических состояний в эксперименте и клинике. В дополнение к материалам блока клинических исследований представлен редкий клинический случай синдрома артериальной извитости.

В завершении номера лекция В. П. Золотницкой дополняет представление читателя о методических подходах к изучению микроциркуляции, раскрывая особенности радионуклидной диагностики нарушений микрогемодинамики на примере исследования микроциркуляции легких.

Хочется надеяться, что прочтение данного номера вызовет интерес читателя, расширяя представление о возможностях и перспективах изучения микроциркуляции как универсального компонента многих физиологических процессов и патологических состояний.

С уважением, доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии  
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный  
университет имени Н. П. Огарева» *Власова Татьяна Ивановна*



УДК 616.16: 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21

Т. И. ВЛАСОВА<sup>1</sup>, Т. Д. ВЛАСОВ<sup>2</sup>

## Современные методы оценки микроциркуляции

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия  
430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68<sup>2</sup> 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: vlasova-t.i@mrsu.ru

Статья поступила в редакцию 06.09.24 г.; принята к печати 18.10.24 г.

### Резюме

Интерес к изучению микроциркуляции тканей как с позиции исследователя, так и клинического специалиста определяется ролью микроциркуляторных нарушений в формировании и прогрессировании патологии, а также возможностью использования полученных данных для диагностики и контроля лечения заболеваний. Дисрегуляция и нарушения структурно-функциональных характеристик микроциркуляторного русла являются звеном патогенеза большинства известных патологических процессов и состояний. В настоящее время существует большое количество методов, позволяющих исследовать особенности микроциркуляции в норме и патологии. В обзоре приведены сведения о наиболее распространенных современных нерадиологических способах изучения микрогемодинамики. Рассмотрены варианты, основные принципы, достоинства и ограничения отдельных методов, базирующихся на принципах плетизмографии, доплерографии, изменении оптических свойств ткани. Также отмечены основные современные тренды совершенствования подходов к изучению микроциркуляции.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, методы, фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная спектроскопия, ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия, спектроскопия, микроскопия, томография

**Для цитирования:** Власова Т. И., Власов Т. Д. Современные методы оценки микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):5–21. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.

UDC 616.16: 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21

TATYANA I. VLASOVA<sup>1</sup>, TIMUR D. VLASOV<sup>2</sup>

## Current methods for microvascular blood flow research

<sup>1</sup> National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

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

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

Received 06.09.24; accepted 18.10.24

### Summary

Interest in studying tissue microcirculation both from a researcher and a clinical specialist perspective is determined by the role of microcirculatory disorders in the development and progression of pathology and the possibility of using the obtained data to diagnose and control the disease treatment. Disorders of regulation and the structural and functional characteristics of the microcirculatory vessels are a link in the pathogenesis of most known pathological processes and conditions. Currently, there are a large number of methods that allow us to study the features of microvascular blood flow in norm and pathology. The review provides information on the most common modern non-radiological methods for microvascular blood flow research. We discuss the options, basic principles, advantages and limitations of individual methods based on the principles of plethysmography, Dopplerography, and changes in the optical properties of the tissue. Major trends in the improvement of approaches to the study of microcirculation are also noted.

**Keywords:** microcirculation, methods of investigation, photoplethysmography, laser Doppler flowmetry, laser spectroscopy, ultrasound high-frequency Doppler flowmetry, spectroscopy, microscopy, tomography

**For citation:** Vlasova T. I., Vlasov T. D. Current methods for microvascular blood flow research. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):5–21. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.

Сосуды микроциркуляторного русла крови являются наиболее дистальным сегментом сосудистой системы, состоящим из сети микрососудов, расположенных между артериями и венами и определяющих

объем перфузии тканей и особенности обмена между тканью и кровью каждого конкретного региона в соответствии с его физиологической потребностью. В широком понимании микроциркуляция является

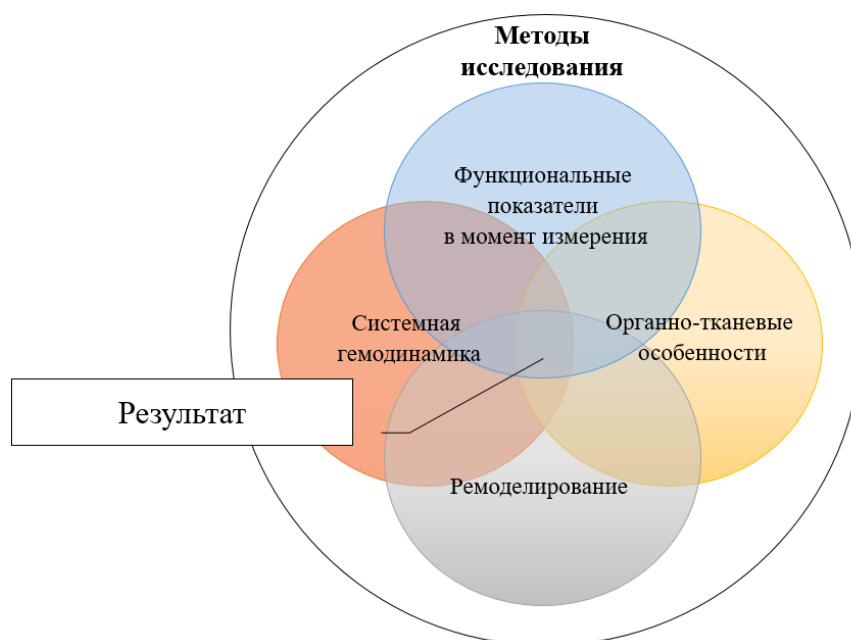


Рис. 1. Факторы, влияющие на показатели, получаемые при исследовании микроциркуляции

Fig. 1. Significant factors affecting the parameters obtained in the study of microcirculation

важнейшим инструментом обеспечения функции, каждого органа и ткани и ее нарушение может быть и следствием и причиной дисфункции. Микроциркуляция выступает связующим звеном между различными уровнями структурно-функциональной организации тканей, являясь одним из интегративных элементов организма как биологической системы [1]. На адекватной микроциркуляции базируются важнейшие физиологические процессы – от кратковременного изменения (усиления/ослабления) функциональной активности органов до обеспечения процессов роста и инволюции тканей в динамике онтогенеза. Дисрегуляция и нарушения структурно-функциональных характеристик микроциркуляторного русла являются звеном патогенеза большинства известных патологических процессов и состояний.

Понимание роли микроциркуляторных нарушений в формировании и прогрессировании патологии, а также возможности терапевтических влияний на данный процесс определяет интерес к изучению микроциркуляции тканей как с позиции исследователя, так и клинического специалиста [2, 3].

Несмотря на известные представления об общих законах функционирования и некоторой универсальности процессов микроциркуляции, определенные трудности в научном поиске подходов к их изучению формируют следующие факторы влияния: индивидуальные особенности организма (возрастные и гендерные характеристики), органотипические особенности микроциркуляторного русла (плотность и микроархитектоника сосудов, гетероформность эндотелия) [4]. Кроме того, показатели микроциркуляции меняются в зависимости от нагрузки или биологической ситуации. А при длительном процессе (хроническое воспаление, изменение системного гидростатического давления и т.д.) может происходить ремоделирование микроциркуляторного русла, что наблюдается, например, при артериальной

гипертензии. К этому необходимо добавить, что индивидуальная картина состояния микроциркуляции изучаемого локуса организма в конкретный момент времени подлежит оценке и интерпретации с учетом особенностей методологического подхода. Последнее, учитывая различия основных физических принципов, на которых базируются конкретные методы исследования микроциркуляции, вносит еще одну вариативную компоненту в финальный результат формирования представления о состоянии микроциркуляции (рис. 1).

Учитывая тот факт, что микроциркуляция включает в себя комбинацию физических процессов (гидродинамика крови как неньютоновской жидкости, изменения механических параметров кровеносных сосудов, диффузия жидкости в системе «кровь–ткань») и биологических явлений (клеточные реакции на физические и биохимические сигналы), исследование микроциркуляции требует междисциплинарного подхода. Исторически сложилось, что разработкой методологии исследования микрогемодинамики совместно со специалистами медико-биологического профиля занимались физики, инженеры, математики [5–8].

В настоящее время существует большое количество методов, позволяющих исследовать особенности микроциркуляции в норме и патологии (таблица).

Большая часть методических подходов основана на динамической фиксации датчиком проходящего/отраженного/испускаемого физического сигнала (излучение, звук, электро-магнитное поле) в виде цифрового преобразования с последующим математическим анализом его амплитудных и частотных характеристик. В основе формирования динамических изменений используемого физического сигнала чаще всего лежат два феномена. Первый – колебания объема и физических характеристик ткани, основными компонентами которых и являются микрогемодинамика

Наиболее часто используемые нерadiологические методы исследования микроциркуляции

The most commonly used non-radiological methods for studying the microcirculation

| Методы                                             | Принцип работы                                                                                                                 | Достоинства метода                                                                                                                                                           | Ограничения                                                                                                                                | Примеры применения                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Без визуализации</i>                            |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Фотоплетизмография (ФПГ)                           | Математический анализ отраженного светового сигнала                                                                            | Неинвазивно, простота (накопление большого массива данных благодаря носимым устройствам), экономическая доступность, малая зависимость от оператора, возможность мониторинга | Малый объем исследуемой области                                                                                                            | Оценка микроциркуляции кожных покровов при патологии сердечно-сосудистой системы [9, 10], при сахарном диабете [11] и др.                                                                                                                        |
| Пневмоплетизмография (EndoPat)                     | Измерения градиента давлений в камере вокруг измеряемого объекта                                                               | Неинвазивно, операторонезависимость                                                                                                                                          | Дорогостоящее оборудование и расходные материалы                                                                                           | Оценка эндотелиальной дисфункции при различной патологии [12, 13]                                                                                                                                                                                |
| Электроплетизмография                              | Математический анализ динамического изменения электрического импеданса тканей                                                  | Неинвазивно, экономическая доступность, большая глубина проникновения, простота, возможность мониторинга, различные области исследования                                     | Зависимость от оператора, «зашумленность» сигнала                                                                                          | Оценка кровотока конечностей (реовазография), головного мозга (реоэнцефалография), почек (реоренография), печени (реогепатография) [14]                                                                                                          |
| Лазерная доплеровская флоуметрия                   | Математический анализ сдвига частот гелий-неонового лазерного излучения, отраженного от форменных элементов крови              | Неинвазивно, возможность мониторинга, экономическая доступность, возможность анализа компонентов регуляции микроциркуляции                                                   | Малый объем исследуемой области, зависимость от оператора (ниже в портативных устройствах), зашумленность сигнала, нестандартизированность | Оценка микроциркуляции конъюнктивы [15], кожи в кардиологии [16, 17], дерматовенерологии и косметологии [18, 19], гинекологии [20], хирургии [21–23], слизистой оболочки полости рта [24]                                                        |
| <i>С визуализацией</i>                             |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Веб-фотоплетизмография (вФПГ)                      | Математический анализ динамических изменений контраста фото и видео-изображений                                                | Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, экономическая доступность, возможность картирования                                                                      | Малая глубина проникновения, «зашумленность» сигнала                                                                                       | Оценка микроциркуляции кожных покровов в кардиологии [25–27], неврологии [28, 29], серозной оболочке кишечника интраоперационно в хирургии [30]                                                                                                  |
| ЛДФ визуализация (laser Doppler perfusion imaging) | Математический анализ сдвига частот сканирующего гелий-неонового лазерного излучения, отраженного от форменных элементов крови | Неинвазивно, возможность картирования                                                                                                                                        | Временной сдвиг при сканировании (сложности при оценке функциональных проб)                                                                | Контроль репарации ожоговых ран [31]                                                                                                                                                                                                             |
| Контрастная лазерная спектроскопия                 | Математический анализ изменений контрастных лазерных спектров облучаемой поверхности                                           | Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, возможность картирования                                                                                                 | Дорогостоящее оборудование, малая глубина проникновения                                                                                    | Оценка перфузии кожных покровов при патологии в ревматологии [32, 33], слизистой оболочки полости рта в стоматологической практике [34], контроле репарации ожоговых ран, перфузии тканей внутренних органов интраоперационно в хирургии [35–37] |



| Окончание таблицы                                                                                                                    |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| End of the table                                                                                                                     |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| Методы                                                                                                                               | Принцип работы                                                                                                              | Достоинства метода                                                                                                                                                                                                      | Ограничения                                                                                                    | Примеры применения                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия, локализационная ультразвуковая микроскопия сверхвысокого разрешения (PUM CR) | Математический анализ сдвига частот эхосигнала, отраженного от форменных элементов крови                                    | Неинвазивно, большая глубина проникновения, абсолютные единицы измерения параметров, звуковой и визуальный контроль получаемого сигнала, возможность определения типа сосуда, высокое разрешение изображения при PUM CR | Зависимость от оператора                                                                                       | Оценка скоростных и объемных параметров кровотока сосудов конечностей, кожных покровов и слизистых оболочек при патологии в кардиологии, эндокринологии, онкологии и др. [38–42]                                                                        |  |
| Капилляроскопия (оптическая микроскопия)                                                                                             | Формирование изображения на основании динамики поглощения света эритроцитами, технология эпиллюминесценции                  | Неинвазивно, возможность мониторинга, абсолютные единицы измерения                                                                                                                                                      | Дорогостоящее оборудование, ограничение по зонам исследования (ногтевое ложе, конъюнктивы, слизистые оболочки) | Оценка микроциркуляции конъюнктивы в офтальмологической практике [15], кожных покровов при ревматологической патологии [43, 44], при кардиологических заболеваниях [17], слизистой оболочки полости рта в клинике критических состояний [45] и др. [46] |  |
| Микроскопия лазерная: конфокальная, флуоресцентная, двухфотонная                                                                     | Формирование изображения на основании динамики поглощения сфокусированного света эритроцитами, технология эпиллюминесценции | Неинвазивно, высокое разрешение, абсолютные единицы измерения                                                                                                                                                           | Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы                                                                  | Оценка микроциркуляции конъюнктивы [15]                                                                                                                                                                                                                 |  |
| Термография                                                                                                                          | Формирование карты распределения температуры на основании сигнала с термосенсора                                            | Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, возмозможность картирования, абсолютные единицы измерения                                                                                                           | Дорогостоящее оборудование                                                                                     | Оценка микроциркуляции кожных покровов в реабилитации, хирургии, гинекологии, эндокринологии, дерматологии и др. [47–49]                                                                                                                                |  |
| Оптическая когерентная томография (многолучевая, линейно-полевая)                                                                    | Динамическая интерферометрия отраженного тканью света                                                                       | Неинвазивно, возможность картирования, абсолютные единицы измерения, высокое разрешение изображений                                                                                                                     | Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы                                                                  | Визуализация микроциркуляции сетчатки [15, 50, 51], рубцовой ткани при заживлении ран [52], ткани опухоли в эксперименте [53]                                                                                                                           |  |
| Фотоакустическая томография                                                                                                          | Реконструкция распределения фотоакустических волн                                                                           | Неинвазивно, возможность картирования, абсолютные единицы измерения, высокое разрешение изображений, информативность                                                                                                    | Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы                                                                  | Оценка микроциркуляции кожных покровов [54], экспериментальные исследования [55–57]                                                                                                                                                                     |  |
| Спектроскопия: диффузного отражения, флуоресцентная, рамановская                                                                     | Спектроскопия                                                                                                               | Неинвазивно, возможность картирования, экономическая доступность, возможность изучения роли отдельных молекул                                                                                                           | Малая глубина проникновения                                                                                    | Оценка микроциркуляции и интенсивности метаболизма конъюнктивы [15], кожных покровов [58, 59]                                                                                                                                                           |  |

и гемотканевой обмен, второй – эффект Допплера, как результат отражения сигнала от движущихся элементов крови (форменные элементы крови).

Последние десятилетия активно совершенствуются подходы, позволяющие визуализировать микроциркуляцию тканей, в том числе и на основании компьютерной обработки видеосигнала по динамической оценке контрастности получаемого изображения.

Учитывая достоинства и ограничения каждого из методов, важными моментами в выборе последнего являются задачи исследователя, особенности изучаемой области, клиническая ситуация, а также необходимость применения функциональных проб [59–62]. Большой интерес представляют комбинированные методы исследования микроциркуляции, когда сочетание различных принципов измерения и анализа добавляет системе свойство эмерджентности.

### Плетизмография

Методы исследования, в основе которых лежат изменение объема и физических характеристик ткани в зависимости от ее кровенаполнения, получили название плетизмографии. На основании природы используемого физического агента для оценки изменений характеристик ткани выделяют электроплетизмографию, пневмоплетизмографию и фотоплетизмографию (ФПГ). В литературе встречается упоминание об использовании водяных плетизмографов, но широкого применения данный метод не получил [63, 64].

Наиболее распространенным в клинической практике с середины прошлого века электрофизиологическим методом исследования кровенаполнения тканей является электроплетизмография (реография, rheos – поток). Метод базируется на динамическом измерении электрического сопротивления (импеданса) тканей в области прохождения высокочастотного зондирующего тока. Данный подход широко используется как метод функциональной диагностики нарушений кровоснабжения различных зон организма, но по точности и информативности уступает ультразвуковым способам оценки гемодинамики органов и тканей. К тому же он не является избирательным для оценки гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла, определяя кровенаполнение ткани с учетом сосудов более крупного калибра [14].

Пневмоплетизмография основана на записи колебаний давления в манжете, охватывающей исследуемую область тела. В настоящее время применяется для оценки эндотелиальной функции при функциональной пробе с потокзависимой вазодилатацией по методике периферической артериальной тонометрии в модификации ЭндоПАТ-2000 [65]. Данный метод позиционируется производителем оборудования как единственный неинвазивный стандартизированный тест для оценки дисфункции эндотелия. Преимуществом является полная автоматизация и независимость от оператора, к недостаткам можно отнести высокую стоимость оборудования и одноразовых чипированных датчиков [12, 13, 66].

В последние годы наблюдается рост интереса исследователей и клинических специалистов к ФПГ,

что обусловлено достаточной простотой, портативностью и экономической доступностью метода, а также распространенностью технологии как в широком спектре коммерчески доступных медицинских приборов для комбинированного измерения различных параметров (включая показатели кровенаполнения органов). ФПГ – это неинвазивный оптический метод изучения изменений объема крови в микрососудистом русле ткани, базирующийся на динамическом измерении интенсивности света, отраженного от исследуемой ткани, с последующим математическим анализом получаемого сигнала. Для освещения ткани чаще используется свет в ближнем инфракрасном и красном (635–770 нм) диапазоне. Природа изменений интенсивности света еще не полностью изучена, но основными факторами влияния являются: смещение направления эритроцитов в разные фазы сердечного цикла, движение стенки сосуда и изменение объема крови в тканях. Они определяются результирующим взаимодействием сердечно-сосудистой, дыхательной, вегетативной нервной систем и также зависят от интенсивности метаболических процессов в исследуемой ткани [67–69].

Пульсоксиметрия. Оптические свойства крови определили возможность использования данного метода для измерения насыщения крови кислородом – пульсоксиметрии [70]. В начале 2000-х годов были предложены подходы для оценки вазомоторной функции эндотелия методом ФПГ с использованием пробы с реактивной гиперемией и оценкой индекса отражения на третьей минуте постокклюзионного кровотока [71–73].

В 2019 г. впервые было показано успешное применение двумерной ФПГ для получения данных о реакции периферического кровотока нижних конечностей на венозную окклюзию [74].

В настоящее время активное совершенствование технологии получения и обработки ФПГ-сигнала связано с активной разработкой портативных smart-устройств, а также с развитием технологий фотоплетизмографической визуализации [75].

Одной из перспективных модификаций метода ФПГ является вФПГ (ФПГ-визуализация, дистантная ФПГ). В основе оценки кровенаполнения тканей и характеристик сердечно-сосудистой системы (ССС) лежит динамическое измерение контрастности пикселей с последующей сравнительной оценкой изображений, полученных при анализе видеозаписи кожного покрова. Первоначально было показано, что наибольшая эффективность этого метода достигается при использовании источника света в зеленом спектре и монохромной камеры, но в последующем совершенствование анализа изображений позволило использовать данный метод и в условиях обычной освещенности и стандартных видеокамер портативных устройств [76].

Последнее условие существенно расширило возможности метода и перспективу его использования в качестве скринингового для оценки функции и выявления патологии ССС (определение артериального давления, выявление нарушений ритма, ишемической болезни сердца), что связано с изменением микро-

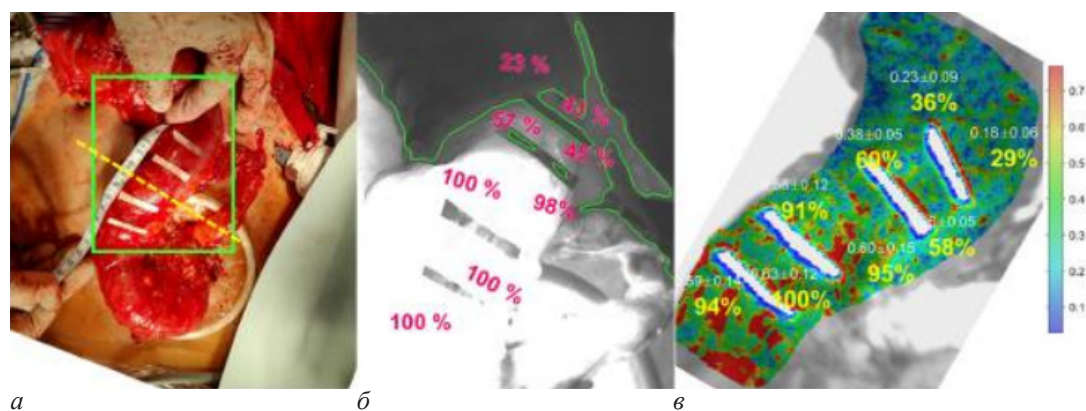


Рис. 2. Веб-фотоплетизмография. Изображения тканей пациента с раком сигмовидной кишки: *а* – фотография толстой кишки; *б* – визуализация перфузии с помощью флуоресцентной ангиографии; *в* – вФПГ  
 Fig. 2. Web photoplethysmography. Tissue images of a patient with sigmoid colon cancer: *a* – photograph of the colon; *б* – perfusion imaging with fluorescein angiography; *в* – webPPG

циркуляции кожных покровов при изменении уровня артериального давления, нарушении системной гемодинамики при возникновении аритмии, усилении симпатических влияний в момент болевого приступа [25–27, 77–82].

В настоящее время вФПГ активно изучается, как метод, позволяющий давать дополнительную информацию о состоянии пациента, что используется как помощь в диагностике и дает возможность оценить динамику заболевания. Так, предлагается использование данных вФПГ в системе для раннего выявления сепсиса [83], рассматривается возможность оценки чувствительности кожных покровов с помощью вФПГ [28], а также использования метода интраоперационно в абдоминальной хирургии для уточнения зоны резекции (рис. 2).

Имеются исследования по использованию вФПГ в качестве простого неинвазивного метода определения реологических характеристик крови для быстрой оценки эффективности антикоагулянтной и дезагрегантной терапии [29].

Для дальнейшего расширения возможностей применения этого метода оценки микроциркуляции в настоящее время активно продолжается совершенствование методов анализа ФПГ-сигнала [84]. В частности, для дальнейшей автономизации этого процесса внедряются технологии машинного обучения с использованием возможностей искусственного интеллекта [85].

Важным направлением является исследование микроциркуляции крови во время движения испытуемого, что расширяет возможности применения данного метода [86] с учетом индивидуальных характеристик кожи объекта исследования [87].

### Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

Одним из наиболее изученных и распространенных методов исследования микроциркуляции является использование лазерных технологий (лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), ЛДФ-визуализация, спеклоскопия).

Лазерная доплеровская флоуметрия использовалась для измерения скорости кровотока на протяжении почти пятидесяти лет. Ранние работы были посвящены кровотоку сетчатки [88], но вскоре были

дополнены изучением микроциркуляции других тканей [89].

Принцип метода основан на измерении доплеровского сдвига частот при отражении низкоинтенсивного, как правило, гелий-неонового лазерного света движущимися объектами (форменные элементы крови). При ЛДФ глубина проникновения лазерного излучения в ткань не превышает 1,0–1,2 мм, что позволяет при использовании алгоритма усреднения (по причине разной скорости движения эритроцитов в сосудах разного типа и диаметра) получить данные об объемном кровотоке в 1 мм<sup>3</sup> исследуемой ткани. Использование в последующем математического преобразования сигнала позволяет выделить и оценить различные компоненты регуляции колебаний кровенаполнения ткани [90].

ЛДФ традиционно используется для оценки микроциркуляции кожных покровов и слизистых оболочек различных зон, внутренних органов интраоперационно при открытых и эндоскопических хирургических манипуляциях [91, 92]. Переменными компонентами, определяющими возможности данного метода, являются длина волны используемого лазера, расстояния от источника излучения до измеряемого объекта, биофизические и анатомические характеристики ткани, влияющие на ее свойства обратного рассеяния (плотность и диаметр сосудов в данном объеме ткани, количество клеток крови, плотность и пигментация кожи и др.). Учитывая существенные вариации последнего компонента одноточечная ЛДФ имеет существенные трудности с воспроизводимостью и стандартизацией метода и широким применением в клинической практике [93–95].

Несмотря на наличие хорошо отработанных подходов к анализу сигнала (выделение отдельных его периодических составляющих), аperiodические компоненты остаются достаточно трудны для анализа и интерпретации [96]. В настоящее время метод в связи с экономической доступностью широко применяется в исследовательских целях в различных областях экспериментальной и клинической медицины.

Активно развиваются подходы к использованию сочетания ЛДФ со спектрофотометрией, что позволяет дополнительно к микроциркуляции оценивать



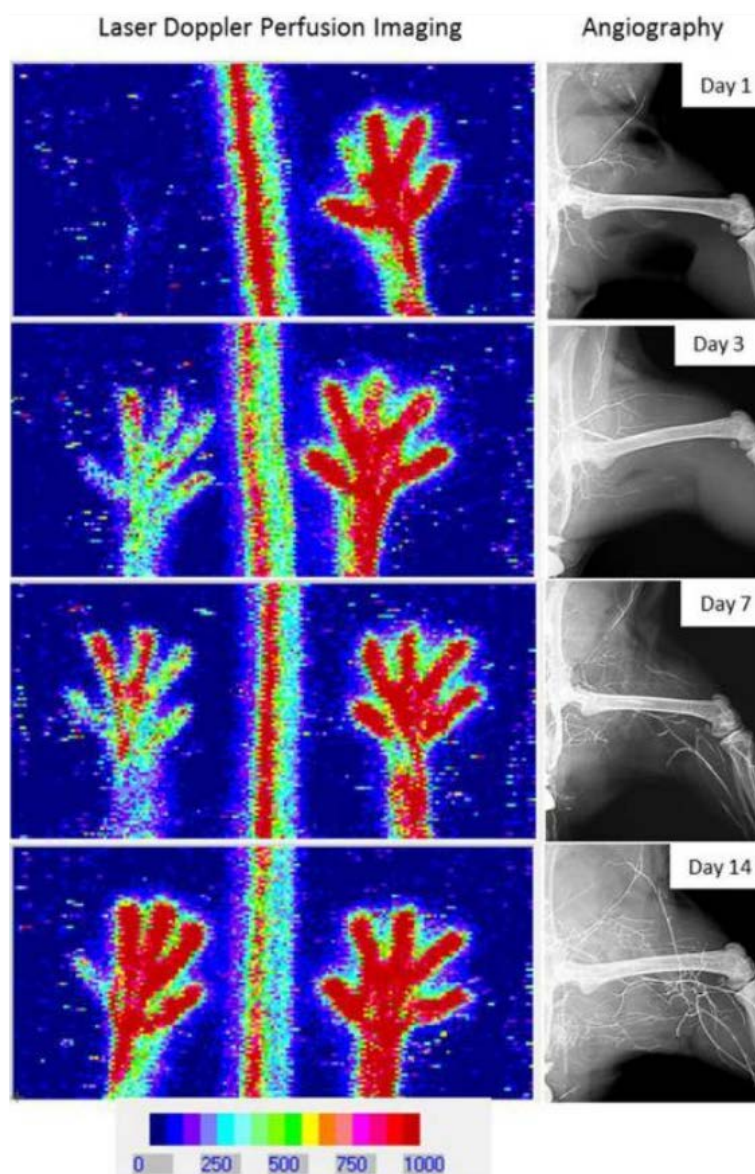


Рис. 3. Лазерная доплеровская перфузионная визуализация и ангиография кровотока. Анализ восстановления кровотока во времени с помощью лазерной доплеровской перфузионной визуализации (левые панели) и ангиографии (правые панели) [98]

Fig. 3. Laser Doppler perfusion imaging and angiography of blood flow. Analysis of blood flow recovery over time using laser Doppler perfusion imaging (left panels) and angiography (right panels) [98]

интенсивность окислительного метаболизма, что расширяет информативные возможности метода [97, 58].

**ЛДФ-визуализация** (laser Doppler perfusion imaging) – отдельное направление в методике ЛДФ, которое в определенном смысле снимает проблему ограничения малого объема исследуемой ткани. При данном методе источник излучения находится в движении относительно объекта и производится сканирование ткани, что позволяет измерять кровенаполнение ткани на большей площади и создавать подробную карту перфузии. При этом характеристики и принцип метода, основанного на оценке доплеровского сдвига частот отраженного и рассеянного излучения, аналогичны ЛДФ.

Карта перфузии, полученная путем сканирования определенной области, показывает отдельные зоны с различной интенсивностью сигнала, которая соответствует уровню перфузии (рис. 3).

Существенным недостатком метода является наличие сдвига по времени при построении карты перфузии. При движении датчика, необходимом для сканирования поверхности, затрачивается определенное время, за которое возможны изменения перфузии конкретного региона, которые в данный момент времени отражены не будут. Утрата этой ценной информации ограничивает применение метода при оценке функциональных проб, например фармакологических, когда скорость развития эффектов вводимого препарата выше скорости сканирования ткани.

В то же время при других задачах исследования метод успешно применим. Возможности ЛДФ-визуализации продемонстрированы в эксперименте на мелких лабораторных животных, где благодаря ЛДФ-визуализации оценена не только микро-, но и макрогемодинамика конечностей [99].



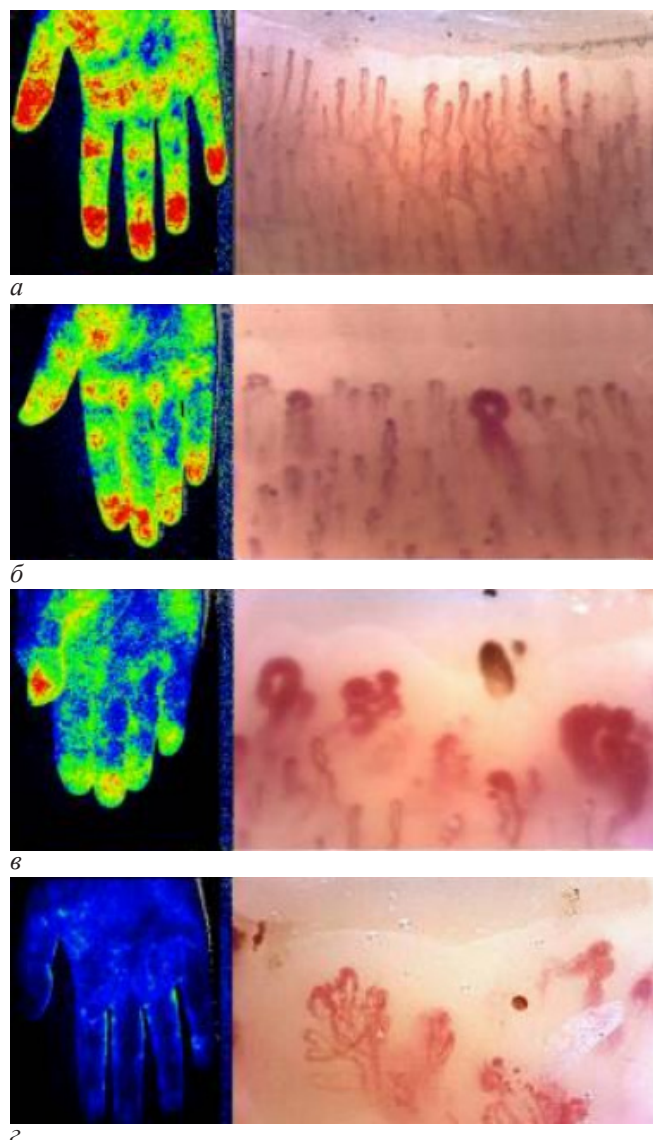


Рис. 4. Спектроскопия (слева) и капилляроскопия (справа) ногтевого ложа у здорового добровольца (а) и пациентов со склеродермией (б, в, з) [33]

Fig.4. Spectroscopy (left) and capillaroscopy (right) of the nail bed in a healthy volunteer (a) and patients with scleroderma (б, в, з) [33]

В клинике данный метод активно применяется для создания карт перфузии, в частности при контроле репаративных процессов при заживлении ожоговых ран [48].

Решение вопроса создания карты перфузии исследуемой области в режиме реального времени получили при развитии лазерной спекл-контрастной визуализации. Данный метод исследования микроциркуляции позволяет создавать карту динамических изменений кровотока в достаточно большом поле зрения в реальном времени (рис. 4).

Лазерный спекл – это случайный интерференционный эффект, который придает зернистый вид объектам, освещенным лазерным светом. Если объект состоит из отдельных движущихся элементов, рассеивающих свет (например, форменных элементов крови), рисунок спеклов колеблется. Эти флуктуации предоставляют информацию о распределении скоростей рассеивающих и отражающих свет элементов.

В начале 1960-х гг. при активном исследовании свойств лазера был выявлен интересный эффект при

попадании лазерного света на неоднородную поверхность – появления высококонтрастного зернистого узора, на котором было трудно сфокусироваться. Первоначально данное явление называли «зернистость» [100], но вскоре термин «спекл» стал более популярным.

При открытии спеклы считались просто помехой: они сильно влияли на разрешение при использовании лазерного света, например в голографии, и много усилий было направлено на уменьшение спеклов в изображениях, сформированных в лазерном свете. Однако вскоре ученые выявили возможности практического применения лазеров. Одно из наиболее важных потенциальных приложений, впервые опубликованное в работе Stern, – использование лазерных спеклов для изучения микроциркуляции [101].

Таким образом, подходы с анализом спеклов и частотных доплеровских сдвигов – это разные способы рассмотрения одного и того же явления [102].

Лазерная спеклконтрастная визуализация и ЛДФ визуализация, несмотря на перспективу развития данных методов, имеют некоторые ограничения для широкого применения, связанные с необходимостью сложных протоколов измерений и высокой стоимостью аппаратного и программного обеспечения [103, 104].

#### Ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия (УЗВЧДФ)

УЗВЧДФ использует для изучения микроциркуляции сдвиг частот, вызванный отражением ультразвукового сигнала от форменных элементов крови. Ультразвук обладает большей проникающей способностью по сравнению с лазерным излучением (глубина зондирования составляет от 0,5 см и более, в зависимости от частоты используемых датчиков). Данный метод позволяет на основании математической обработки сигнала получить цветной спектр кровенаполнения с учетом преобладающего отдела микроциркуляторного русла (артериолярного, капиллярного, веноулярного, шунтирующего) [105–107]. К особенностям метода следует отнести возможность исследования кровотока как в микроциркуляторном русле, так и в сосудах большего диаметра, а также определения типа сосуда и прицельной регистрации скоростных и объемных параметров микро- и макрокровотока, что удобно при интраоперационном применении. В настоящее время ряд инструментальных решений (Минимакс-доплер-К, ООО «С Минимакс», Санкт-Петербург) позволяет применять специальные датчики для конкретных областей исследования, что расширяет возможности данного метода в клинической практике. Важным преимуществом метода является возможность получения абсолютных значений скорости и объема тканевого кровотока.

Современные технологии визуализации позволяют регистрировать сверхтонкие, низкоэнергетические паттерны потока в сосудистой системе с диаметром <1 мм и скоростью потока <2 см/с [108]. Также в последнее время наблюдается активная работа по созданию портативных ультразвуковых диагностических устройств для использования данного метода с целью мониторингирования микрокровотока [109, 110].

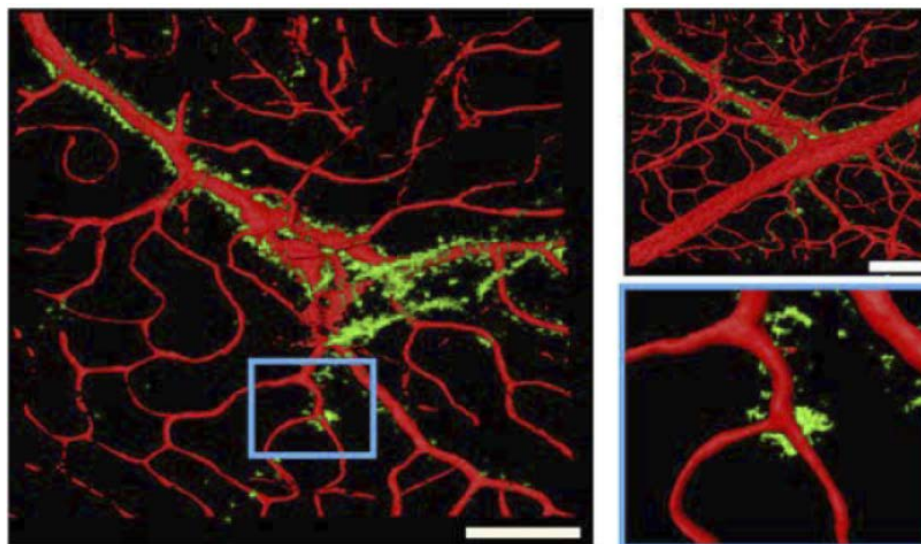


Рис. 5. Трехмерная (3D) реконструкция изображений экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудистых аномалиях сетчатки при диабетической ретинопатии, полученных с помощью конфокального флуоресцентного микроскопа. 3D-вид области поражения со связыванием зонда с поверхностью сосуда. Верхнее правое изображение является противоположным видом левого изображения. Нижнее правое изображение является увеличенным изображением синего поля (линия=50 мкм) [119]

Fig. 5. Three-dimensional (3D) reconstruction of VEGF images in retinal vascular abnormalities in diabetic retinopathy obtained with a confocal fluorescence microscope. 3D view of the lesion area with probe binding to the vessel surface. The upper right image is the opposite view of the left image. The lower right image is a magnified view of the blue field (line=50 µm) [119]

Изобретение локализационной ультразвуковой микроскопии сверхвысокого разрешения (ultrasound localization microscopy) позволило существенно улучшить пространственное разрешение изображения при визуализации микрососудов [111, 112].

#### Оптические методы

Видеокапилляроскопия – метод оптической визуализации, в основном используемый для изучения морфологии поверхностных капиллярных структур поверхности кожи, слизистой оболочки, ногтевого ложа, конъюнктивы. Метод базируется на отражении белого/зеленого света от исследуемой ткани, который собирается объективом с высокой числовой апертурой с последующим формированием изображения за счет разности спектров поглощения дезокси- и оксигемоглобина. Также используется технология эпифлуоресценции, которая создает высококонтрастные изображения с повышенной четкостью клеток крови. Видеокапилляроскопия достаточно давно применяется в ревматологической практике для изучения микроангиопатии при феномене Рейно, системной склеродермии и других заболеваниях соединительной ткани [43, 44].

В настоящее время данный метод применяется достаточно широко для оценки эндотелиальной дисфункции и состояния микрососудов при различной патологии [17, 46, 112–116].

Конфокальная микроскопия и двухфотонная микроскопия (рис. 5). Конфокальная микроскопия – это метод высококонтрастной, высокоразрешающей 3D-визуализации, который позволяет получать изображения микроциркуляции *in vivo* с глубиной зондирования исследуемой ткани до 200 мкм. Прин-

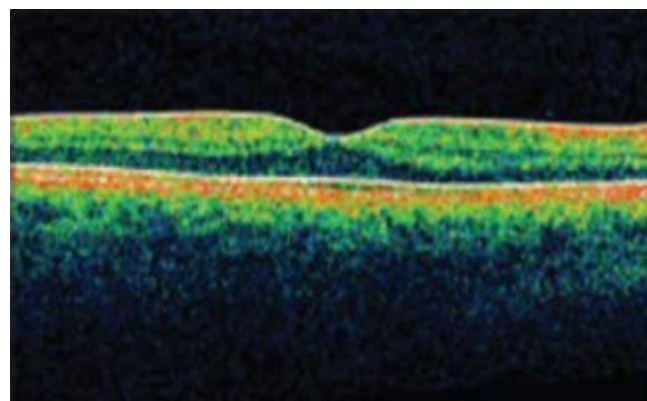


Рис. 6. Оптическая когерентная томография. Линейное сканирование в области нормальной макулы сетчатки [129]

Fig. 6. Optical coherence tomography. Linear scanning in the area of the normal macula of the retina [129]

цип конфокальной визуализации заключается в том, что небольшой участок ткани освещается сильно сфокусированным лучом света. Однако, в отличие от обычной микроскопии, отраженный свет от фокального пятна внутри ткани проецируется на объектив через точечное отверстие, что позволяет проходить только сфокусированному свету и полностью устраняет эффект рассеяния. Конфокальная микроскопия для визуализации использует отраженный или флуоресцентный свет. Для создания двумерного изображения участок ткани сканируется по поверхности [117]. Флуоресцентная конфокальная микроскопия имеет лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с отражательной конфокальной микроскопией [118].

Двухфотонная микроскопия обеспечивает глубину зондирования тканей (до 1 мм) *in vivo*. Она



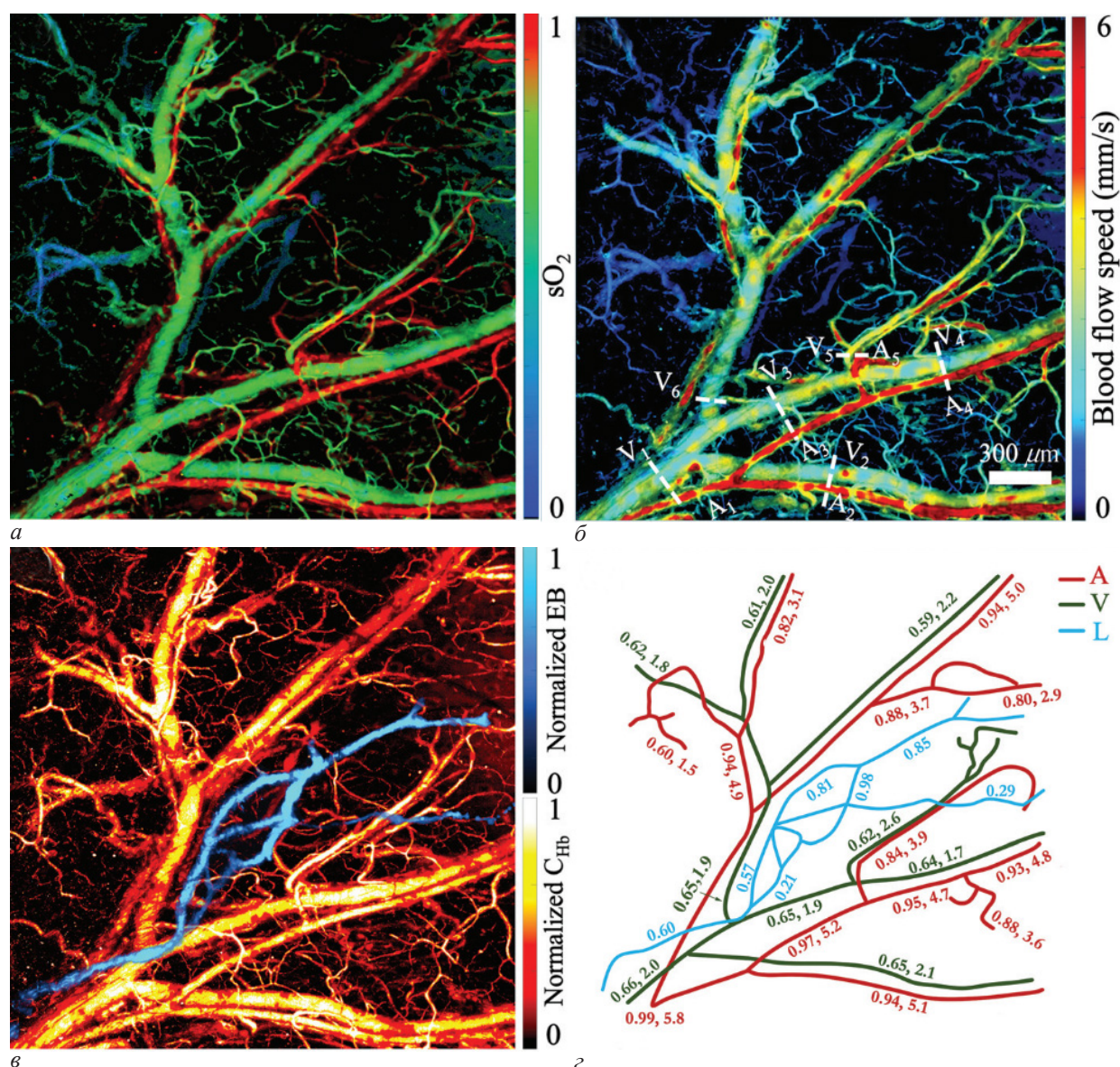


Рис. 7. Пятиволновая фотоакустическая томография кровеносных и лимфатических сосудов в ухе мыши. Область визуализации составляет  $2,5 \times 2,5$  мм. *a* – компенсированное насыщение кислородом; *б* – скорость кровотока, определенная методом двойного импульса. Профили пяти артерий и шести вен обозначены белыми пунктирными линиями; *в* – фотоакустическая визуализация кровеносных и лимфатических сосудов; *г* – изменение насыщения кислородом, скорости кровотока и относительной концентрации лимфы от корня до кончика уха мыши. А – артерии; V – вены; L – лимфатические сосуды

Fig. 7. Five-wavelength photoacoustic tomography of blood and lymphatic vessels in the mouse ear. The imaging area is  $2.5 \times 2.5$  mm. *a* – compensated oxygen saturation; *б* – blood flow velocity determined by the dual-pulse method. The profiles of five arteries and six veins are indicated by white dotted lines; *в* – photoacoustic imaging of blood and lymphatic vessels; *г* – change in oxygen saturation, blood flow velocity, and relative lymph concentration from the root to the tip of the mouse ear. A – arteries; V – veins; L – lymphatic vessels [132]

основана на почти одновременном поглощении двух фотонов инфракрасного света флуорофором ткани, что приводит к флуоресценции последнего. Технология требует использования лазеров с большой частотой излучения импульсов (80 МГц), что определяет более глубокое зондирование ткани и меньшую фототоксичность по сравнению с конфокальной микроскопией [120–122].

К перспективным методам исследования микроциркуляции относят различные варианты оптической спектроскопии (флуоресцентная, спектроскопия диффузного отражения, рамановская спектроскопия и др.), которые достаточно разнообразны по своим протоколам и техническому обеспечению, но также дают возможность построения карты перфузии ткани и изучения интенсивности окислительного метаболизма [123–127].

**Томография.** Важной возможностью исследования микроциркуляции *in vivo* являются методы 3D-томографической визуализации (оптическая когерентная томография, фотоакустическая томография (ФАТ) и др.), которые обеспечивают высокое пространственное и осевое разрешение (мкм) на глубине нескольких миллиметров (1–3 мм) для визуализации *in vivo*. В 2023 г. оптическая когерентная томография (ОКТ) стала одним из самых быстрых и успешно внедренных методов визуализации со значительным клиническим и экономическим эффектом и признанием [128]. Формирование объемного изображения при ОКТ происходит путем поперечного сканирования профилей рассеивания света тканью посредством (спектральной) низкокогерентной интерферометрии. Одним из основных преимуществ ОКТ является формирование как морфологической



(особенности структуры микроциркуляторного русла), так и функциональной (динамика кровенаполнения) картины ткани [117] (рис. 6).

Фотоакустическая томография (визуализация) (ФАТ) основана на свойстве объекта поглощать импульсный свет и генерировать тепловую энергию, что вызывает форсирование ультразвуковой волны (также называемой фотоакустической волной). Используя ультразвуковой преобразователь для детекции сгенерированной ультразвуковой волны, можно реконструировать фотоакустическое изображение, которое отражает оптическое поглощение ткани (рис. 7) [130, 131].

Данный метод является мощным инструментом визуализации для мониторинга микрогемодинамики не только из-за высокой контрастности изображений, но и из-за его способности к многофункциональной визуализации (широкий ряд измеряемых параметров активно используется в дерматологической практике и экспериментальных исследованиях) [55, 57].

### Заключение

Следует отметить, что обнаруженная еще в позапрошлом веке способность движущихся элементов биологической ткани отражать физические агенты различной природы в настоящее время является основой для разработки высокоинформативных способов изучения морфологических и функциональных характеристик микроциркуляторного русла отдельных тканей. На данном этапе междисциплинарного взаимодействия биофизики и биомедицины отмечается два основных вектора перспективного развития методов изучения микроциркуляции. **Первый основан на расширении возможностей визуализации** или получения другой информации о микрообъектах (микрососудах) *in vivo*. Это возможно путем повышения контрастности и четкости получаемых изображений, увеличения глубины зондирования ткани, снижения количества артефактов оптического сканирования, но сопряжено с использованием дорогостоящих технологий. **Второй вектор заключается в разработке подходов использования визуализирующих методов как скрининговых и экономически доступных**, что связано с применением веб-технологий анализа фото- и видео-изображений, получаемых обычными камерами персональных устройств.

При большом разнообразии методов исследования микроциркуляции многие из описанных мало доступны для широкого круга исследователей, что нередко связано с высокой стоимостью оборудования. Кроме стоимости имеются и другие проблемы широкого применения изучения микроциркуляции. Одной из самых сложных проблем является **зависимость от оператора**. Это затрудняет сравнение результатов, полученных различными исследователями. Второй проблемой можно назвать **высокую вариабельность** получаемой информации, даже у здоровых людей, что осложняет понимание степени нарушений при исследовании этих показателей при патологии. Поэтому наиболее информативными становятся методы и технологии, позволяющие оценивать микроциркуляцию до и после воздействия (функциональной про-

бы) или в процессе заживления раны. От поставленных перед исследователем задач и должен зависеть выбор метода для оценки микроциркуляции.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Secomb TW, Pries AR. The microcirculation: physiology at the mesoscale. *J Physiol*. 2011;589(5):1047-1052. Doi: 10.1113/jphysiol.2010.201541.
2. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11-26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
3. Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, Legrand M, Harrois A, Ince C. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023;27(1):190. Doi: 10.1186/s13054-023-04474-x.
4. Sakai T, Hosoyamada Y. Are the precapillary sphincters and metarterioles universal components of the microcirculation? An historical review. *J Physiol Sci*. 2013;63(5):319-331. Doi: 10.1007/s12576-013-0274-7.
5. Heuter C. Die Cheilo Angioskopie, eine neue Untersuchungsmethode zu physiologischen. *Zentralbl Med Wiss*. 1879;(17):225-230.
6. Krogh A. The number and the distribution of capillaries in muscle with the calculation of the oxygen pressure necessary for supplying the tissue. *J Physiol*. 1919;52(6):409-515. Doi: 10.1113/jphysiol.1919.sp001839.
7. Hertzman AB. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. *Am J Physiol*. 1938;124(2):328-340. Doi: 10.1152/ajplegacy.1938.124.2.328.
8. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Hollo way GA Jr, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol*. 1977;232(4):H441-H448. Doi: 10.1152/ajpheart.1977.232.4.H441.
9. Hu Y, Hu A, Song S. Photoplethysmography for Assessing Microcirculation in Hypertensive Patients After Taking Antihypertensive Drugs: A Review. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:263-274. Doi: 10.2147/JMDH.S441440.
10. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю и др. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 6–15. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Chashchin MG, Dadaeva VA, Mikhailova MA, Omelyanenko KV, Strelkova AV, Drapkina OM. Photoplethysmography factors associated with the presence of undetected arterial hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovasc Ther Prevention*. 2023;22(7):6-15. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2023-3649.
11. Воробьев Л.В. Возможности фотоплетизмографии в ранней диагностике диабетической ангиопатии нижних конечностей // МЭЖ. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 208–214. [Vorobiev LV. Possibilities of photoplethysmography in early diagnostics of diabetic angiopathy of the lower extremities. *MEJ*. 2017;13(3):208-214. (In Russ.)].

12. Cimino G, Vizzardi E, Calvi E, Pancaldi E, Pascariello G, Bernardi N, Cersosimo A, Amore L, Inciardi RM, Raddino R, Metra M. Endothelial dysfunction in COVID-19 patients assessed with Endo-PAT2000. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4). Doi: 10.4081/monaldi.2022.2213.
13. Norimatsu K, Gondo K, Kusumoto T, Motozato K, Suetatsu Y, Fukuda Y, Kuwano T, Miura SI. Association between lipid profile and endothelial dysfunction as assessed by the reactive hyperemia index. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(2):125-130. Doi: 10.1080/10641963.2020.1825725.
14. Опыт клинического применения модифицированных методов полигепатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения / Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Арутюнян А.В. // Артер. гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 683–695. [Manasyan SG, Ermolov SYu, Apresyan AG, Arutyunyan AV. Modified methods of polygepatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation. *Arterial Hypertension.* 2021;27(6):683-695. (In Russ.).] Doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695.
15. Asiedu K, Krishnan AV, Kwai N, Poynten A, Markoulli M. Conjunctival microcirculation in ocular and systemic microvascular disease. *Clin Exp Optom.* 2023;106(7):694-702. Doi: 10.1080/08164622.2022.2151872.
16. Андреева И.В., Григорьев А.С. Комплексное изучение возрастных особенностей центральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8, № 1. [Andreeva IV, Grigoriev AS. Comprehensive study of age-related features of central, peripheral hemodynamics and microcirculation in individuals without cardiovascular diseases. *Modern Issues of Biomedicine.* 2024;8(1). (In Russ.).]
17. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 2, № 19. – С. 4–10. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;2(19):4-10. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.
18. Адырхаева Д.А., Натарева Э.В., Рюмкина Н.А. Особенности показателей лазерной доплеровской флоуметрии при псориазе // ВНМТ. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 120–122. [Adyrkhaeva DA, Natarova EV, Ryumkina NA. Features of laser Doppler flowmetry indices in psoriasis. *Bull New Med Technol.* 2007;14(1):120-122. (In Russ.).]
19. Balik O. Quantitative Assessment of the Effects of Botulinum Toxin on Skin Perfusion by Laser Doppler Flowmetry: A Clinical Trial. *J Craniofac Surg.* 2024;35(1):e11-e14. Doi: 10.1097/SCS.00000000000009639.
20. Дикарева Л.В., Гаджиева П.Х., Сувернева А.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в гинекологической практике // Астраханский мед. журн. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 22–32. [Dikareva LV, Gadzhieva PKh, Suverneva AA, Ukhanova YuYu, Vlasova NA. Application of laser Doppler flowmetry in gynecological practice. *Astrakhan Med J.* 2023;18(3):22-32. (In Russ.).]
21. Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Байбеков А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и возможности ее использования для диагностики в хирургии // Вестн. экстренной мед. – 2013. – № 2. – С. 56–59. [Baibekov IM, Butaev AKh, Baibekov AI. Laser Doppler flowmetry and the possibilities of its use for diagnostics in surgery. *Bull Emergency Med.* 2013;(2):56-59. (In Russ.).]
22. Опыт применения лазерной доплеровской флоуметрии в лечении больной с синдромом диабетической стопы / Нуруллина Т.Н., Рогова Н.В., Вачугова А.А., Хохлова И.В. // Лечебное дело. – 2023. – № 1. – С. 111–114. [Nurullina TN, Rogova NV, Vachugova AA, Khokhlova IV. Experience of using laser Doppler flowmetry in the treatment of a patient with diabetic foot syndrome. *Med Care.* 2023;(1):111-114. (In Russ.).]
23. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estado V, Tibirica E. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res.* 2021;134:104119. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104119.
24. Тамбовцев С.А., Власова Т.И., Ситдикова А.В. Нарушение микроциркуляции тканей пародонта в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 51–56. [Tambovtsev SA, Vlasova TI, Sitdikova AV, Pursanova AE, Fedoskina AS, Gromova EV. Disturbance of periodontal tissue microcirculation in acute period of new coronavirus infection (COVID-19). *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(3):51-56. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56.
25. Гаранин А.А., Рогова В.С., Иванчина П.С., Толкачева Е.О. Веб-фотоплетизмография: возможности и перспективы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 11–16. [Garanin AA, Rogova VS, Ivanchina PS, Tolkacheva EO. Web photoplethysmography: opportunities and prospects. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(4):11-16. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-11-16.
26. Волков И.Ю., Сагайдачный А.А., Фомин А.В. Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и двумерная оксиметрия // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 15–45. [Volkov IY, Sagaidachnyi AA, Fomin AV. Photoplethysmographic imaging of hemodynamics and two-dimensional oximetry. *Izvestiya of Saratov University. Physics.* 2022;22(1):15-45. (In Russ.).] Doi: 10.18500/1817-3020-2022-22-1-15-45.
27. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY et al. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol.* 2020;5(1):105-107. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4004.
28. Marcinkevics Z, Aglinska A, Rubins U, Grabovskis A. Remote Photoplethysmography for Evaluation of Cutaneous Sensory Nerve Fiber Function. *Sensors (Basel).* 2021; 21(4):1272. Doi: 10.3390/s21041272.
29. Njoum H, Kyriacou PA. Photoplethysmography for the Assessment of Haemorheology. *Sci Rep.* 2017;7(1):1406. Doi: 10.1038/s41598-017-01636-0.
30. Kashchenko VA, Zaytsev VV, Ratnikov VA, Kamshilin AA. Intraoperative visualization and quantitative assessment of tissue perfusion by imaging photoplethysmography: comparison with ICG fluorescence angiography. *Biomed Opt Express.* 2022;13(7):3954-3966. Doi: 10.1364/BOE.462694.
31. Shahid S, Duarte MC, Zhang J, Markeson D, Barnes D. Laser doppler imaging - the role of poor burn perfusion in predicting healing time and guiding operative management. *Burns.* 2023;49(1):129-136. Doi: 10.1016/j.burns.2022.02.009.
32. Pauling JD, Hackett N, Guida A, Merkel PA. Performance of laser-derived imaging for assessing digital perfusion in clinical trials of systemic sclerosis-related digital vasculopathy: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1114-1130. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.018.



33. Ruaro B, Bruni C, Wade B, Baratella E, Confalonieri P, Antonaglia C, Geri P, Biolo M, Confalonieri M, Salton F. Laser Speckle Contrast Analysis: Functional Evaluation of Microvascular Damage in Connective Tissue Diseases. Is There Evidence of Correlations With Organ Involvement, Such as Pulmonary Damage? *Front Physiol.* 2021;12:710298. Doi: 10.3389/fphys.2021.710298.
34. Kajiwaru N, Masaki C, Mukaibo T, Kondo Y, Nakamoto T, Hosokawa R. Soft tissue biological response to zirconia and metal implant abutments compared with natural tooth: microcirculation monitoring as a novel bioindicator. *Implant Dent.* 2015;24(1):37-41. Doi: 10.1097/ID.0000000000000167.
35. Zheng KJ, Middelkoop E, Stoop M, van Zuijlen PPM, Pijpe A. Validity of laser speckle contrast imaging for the prediction of burn wound healing potential. *Burns.* 2022;48(2):319-327. Doi: 10.1016/j.burns.2021.04.028.
36. Heeman W, Steenbergen W, van Dam G, Boerma EC. Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review. *J Biomed Opt.* 2019;24(8):1-11. Doi: 10.1117/1.JBO.24.8.080901.
37. Richards LM, Towle EL, Fox DJ Jr, Dunn AK. Intraoperative laser speckle contrast imaging with retrospective motion correction for quantitative assessment of cerebral blood flow. *Neurophotonics.* 2014;1(1):015006. Doi: 10.1117/1.NPh.1.1.015006.
38. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV et al. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(3):120-128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.
39. Lenasi H, Potočník N, Petrishchev N et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(4):373-381. Doi: 10.3233/CH16204.
40. Harput S, Christensen-Jeffries K, Brown J, Li Y, Williams KJ, Davies AH, Eckersley RJ, Dunsby C, Tang M. Two-Stage Motion Correction for Super-Resolution Ultrasound Imaging in Human Lower Limb. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.* 2018;65(5):803-814. Doi: 10.1109/TUFFC.2018.2824846.
41. Opacic T, Dencks S, Theek B, Piepenbrock M, Ackermann D, Rix A, Lammers T, Stickeler E, Delorme S, Schmitz G, Kiessling F. Motion model ultrasound localization microscopy for preclinical and clinical multiparametric tumor characterization. *Nat Commun.* 2018;9(1):1527. Doi: 10.1038/s41467-018-03973-8.
42. Dencks S, Piepenbrock M, Opacic T, Krauspe B, Stickeler E, Kiessling F, Schmitz G. Clinical Pilot Application of Super-Resolution US Imaging in Breast Cancer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2019;66(3):517-526. Doi: 10.1109/tuffc.2018.2872067.
43. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. Capillaroscopy. In book: *Skin Manifestations in Rheumatic Disease.* New York, Springer, 2014:93-99.
44. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2009. Doi: 10.1007/s10067-007-0681-3.
45. Putowski Z, Pluta MP, Rachfalska N, Krzych LJ, De Backer D. Sublingual Microcirculation in Temporary Mechanical Circulatory Support: A Current State of Knowledge. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(10):2065-2072. Doi: 10.1053/j.jvca.2023.05.028.
46. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике: монография. – М.: Практическая медицина, 2015. – 232 с. [Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice: monograph. Moscow, Practical medicine, 2015:232. (In Russ.)].
47. Морозов А.М., Жуков С.В., Сороковикова Т.В. и др. Медицинское тепловидение: возможности и перспективы метода // Мед. совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 256–263. [Morozov AM, Zhukov SV, Sorokovikova TV, Ilkaeva VN, Belyak MA, Pototskaya LA, Minakova JE. Medical thermovision: possibilities and prospects of the method. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):256-263. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X2022-16-6-256-263.
48. Al-Khalidi FQ, Al-Kananee SH, Hussain SAA. Monitoring the breathing rate in the human thermal image based on detecting the region of interest. *JATIT.* 2021;99(8):1753-1760.
49. Elphick HE, Alkali AH, Kingshott RK, Burke D, Saatchi R. Exploratory Study to Evaluate Respiratory Rate Using a Thermal Imaging Camera. *Respiration.* 2019;97(3):205-212. Doi: 10.1159/000490546.
50. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2196-2203. Doi: 10.1097/IAE.0000000000000635.
51. Pechauer AD, Jia Y, Liu L, Gao SS, Jiang C, Huang D. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):3287-3291. Doi: 10.1167/iov.15-16655.
52. Ud-Din S, Foden P, Stocking K, Mazhari M, Al-Habba S, Baguneid M, McGeorge D, Bayat A. Objective assessment of dermal fibrosis in cutaneous scarring, using optical coherence tomography, high-frequency ultrasound and immunohistomorphometry of human skin. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):722-732. Doi: 10.1111/bjd.17739.
53. Ding J, Li Q, Lin J, He S, Chen W, He Q, Zhang Q, Chen J, Wu T, Zhong S, Li D. Optical coherence tomography for the early detection of colorectal dysplasia and cancer: validation in a murine model. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(1):371-379. Doi: 10.21037/qims-20-13.
54. Bereznoi A, Schwarz M, Buehler A, Ovsepian SV, Aguirre J, Nziachristos V. Assessing hyperthermia-induced vasodilation in human skin in vivo using optoacoustic mesoscopy. *J Biophotonics.* 2018;11(11):e201700359. Doi: 10.1002/jbjo.201700359.
55. Cao R, Zhang C, Mitkin VV, Lankford MF, Li J, Zuo Z et al. Comprehensive characterization of cerebrovascular dysfunction in blast traumatic brain injury using photoacoustic microscopy. *J Neurotrauma.* 2019;36(10):1526-1534. Doi: 10.1089/neu.2018.6062.
56. Krumholz A, Wang L, Yao J, Wang LV. Functional photoacoustic microscopy of diabetic vasculature. *J Biomed Opt.* 2012;17(6):060502. Doi: 10.1117/1.JBO.17.6.060502.
57. Rich LJ, Seshadri M. Photoacoustic monitoring of tumor and normal tissue response to radiation. *Sci Rep.* 2016;6(1):21237. Doi: 10.1038/srep21237.
58. Кандурова К.Ю., Дремин В.В., Жеребцов Е.А. и др. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в мини-инвазивной хирургии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 71–79. [Kandurova KY, Dremyn VV, Zhrebtsov EA, Alyanov AL, Mamoshin AV, Potapova EV, Dunaev AV, Muradyan VF, Sidorov VV, Krupatkin AI. Optical biopsy methods and their prospects of application for intraoperative analysis of tissue metabolism and blood microcirculation in minimally invasive surgery. *Regional blood circulation*



and microcirculation. 2018;17(3):71-79. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79.

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

60. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(4):1619-1626. Doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.

61. Белавенцева А.В., Подольн Н.П., Волынский М.А. и др. Исследование реакции кровеносных сосудов на локальный нагрев методом визуализирующей фотоплетизмографии // Научно-технический вестн. информ. технol. механики и оптики. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 14–20. [Belaventseva AV, Podolyan NP, Volynsky MA, Zaytsev VV, Sakovskaia AV, Mamontov OV, Romashko RV, Kamshilin AA. Study of blood vessels reaction to local heating by imaging photoplethysmography. *Sci Tech J Inf Technol Mech Opt*. 2023;23(1):14-20. (In Russ.)). Doi: 10.17586/2226-1494-2023-23-1-14-20.

62. Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Романов А.А. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ранними формами сифилиса // Омский научный вестн. – 2010. – № 1(94). – С. 106–109. [Novikov YuA, Okhlopov VA, Romanov AA, Radul EV, Seminkin AA, Protosky IA, Shitova VB, Chermoshentsev AA, Orlova LI, Novgorodova TI. The risk assessment of development to cardiovascular pathology in patients with early forms of syphilis. *Omsk Sci Bull*. 2010;(1(94)):106-109. (In Russ.)).]

63. Тяжолова Е.В., Григорьян Л.Р. Исследование кровеносных сосудов человека оптическими методами // Современные проблемы физики, биофизики и инфокоммуникационных технol. – 2023. – № 13. – С. 181–190. [Tyazholova EV, Grigoryan LR. Study of human blood vessels using optical methods. *Modern problems of physics, biophysics and information communication technologies*. 2023;(13):181-190. (in Russ.)). Doi: 10.24412/cl-35697-2023-241181.

64. Усанов Д.А. Методы и аппаратура для диагностики состояния сердечнососудистой системы по характеристикам пульсовой волны / Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, А.Ю. Вагарин, А.П. Рытик. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. – 2009. – 96 с. [Usanov DA. Methods and equipment for diagnosing the state of the cardiovascular system based on pulse wave characteristics / Usanov DA, Skripal AV, Vagarin AY, Rytik AP. *Saratov, Saratov University Publishing House*, 2009:96. (In Russ.)).]

65. EndoPAT 2000 Device User Manual. Itamar Medical, Ltd., 2017:100.

66. Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. Клинический случай синдрома такоцубо, обусловленного острой микроваскулярной дисфункцией на фоне генерализованного тревожного расстройства // Кардиол.: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 53–58. [Evdokimov DS, Boldueva SA, Leonova IA. A clinical case of takotsubo syndrome due to acute microvascular dysfunction on the background of generalized anxiety disorder. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2022;10(3):53-58. (In Russ.)). Doi: 10.33029/2309-1908-2022-10-3-53-58.

67. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. 2007;28(3):R1-R39. Doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01.

68. Alian AA, Shelley KH. Photoplethysmography. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):395-406. Doi: 10.1016/j.bpa.2014.08.006.

69. Сагайдачный А.А., Волков И.Ю., Цой М.О. и др. Оценка пространственно-временной неоднородности двумерных изображений на примере фотоплетизмографической визуализации гемодинамики // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 128–140. [Sagaidachnyi AA, Volkov IY, Tsoy MO, Fomin AV, Mayskov DI, Antonov AB, Zaletov IS, Skripal AV. Assessment of spatiotemporal heterogeneity of two-dimensional images on the example of photoplethysmographic imaging of hemodynamics. *Izvestiya of Saratov University. Physics*. 2023;23(2):128-140. (In Russ.)). Doi: 10.18500/1817-3020-2023-23-2-128-140.

70. Aoyagi T, Kishi M, Yamaguchi K, Watanabe S. Improvement of the earpiece oximeter. *Japan Soc Med Electron Biol Eng*. 1974;974:90-91.

71. Калакутский Л.И., Лебедев П.А., Комарова М.В. Методика анализа контура пульсовой волны в диагностике функции сосудистого эндотелия // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2008. – Т. 82, № 5. – С. 43–47. [Kalakutsky LI, Lebedev PA, Komarova MV. Methodology for analyzing the pulse wave contour in the diagnosis of vascular endothelial function. *Proceedings of Southern Federal University. Engineering Sci*. 2008;82(5):43-47. (In Russ.)).]

72. Добрынина И.Ю., Карпин В.А., Богданов А.Н. и др. Функция сосудистого эндотелия у здоровых молодых жителей Югры // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – № 13. – С. 98–103. [Dobrynina IYu, Karpin VA, Bogdanov AN, Kuzmina NV, Nelidova NV, Dobrynin YuV, Volkivskaya ED, Shuvalova OI, Burmasova AV. Vascular endothelial function of healthy young citizens of Ugra. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2012;(13):98-103. (In Russ.)).]

73. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Грязнов С.В. и др. Компьютерная фотоплетизмография в оценке функции эндотелия // Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 91–93. [Kalinin RE, Suchkov IA, Gryaznov SV, Pshennikov AS, Rudakova IN, Slepnev AA. Computer photoplethysmography in the assessment of endothelial function. *Bull Pirogov Nat Med Surg Center*. 2016;11(1):91-93. (In Russ.)).]

74. Зайцев В.В., Мамонтов О.В., Камшилин А.А. Оценка кожного кровотока нижних конечностей методом двумерной фотоплетизмографии // Научно-технический вестн. информ. технol. механики и оптики. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 994–1003. [Zaytsev VV, Mamontov OV, Kamshilin AA. Assessment of cutaneous blood flow in lower extremities by imaging photoplethysmography method. *Sci Tech J Inf Technol Mech Opt*. 2019;19(6):994-1003. (In Russ.)). Doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-6-994-1003.

75. Dcosta JV, Ochoa D, Sanaur S. Recent Progress in Flexible and Wearable All Organic Photoplethysmography Sensors for SpO<sub>2</sub> Monitoring. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(31):e2302752. Doi: 10.1002/adv.202302752.

76. Wu T, Blazek V, Schmitt HJ. Photoplethysmography imaging: A new noninvasive and non-contact method for mapping of the dermal perfusion changes. *Proc SPIE, Optical Techniques and Instrumentation for the Measurement of Blood Composition, Structure, and Dynamics*. 2000;(4163):62-70. Doi: 10.1117/12.407646.

77. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, Heidbuchel H, Hu Y, Chen LY, Couderc JP, Cronin EM, Estep JD, Grieten L, Lane DA, Mehra R, Page A, Passman R, Piccini J, Piotrowicz E, Piotrowicz R, Platonov PG, Ribeiro AL, Rich RE, Russo AM, Slotwiner D, Steinberg JS, Svennberg E. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHR collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals. *Ann Noninva-*

- sive *Electrocardiol.* 2021;26(2):e12795. Doi: 10.1111/anec.12795.
78. Федорович А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 87–91. [Fedorovich AA, Gorshkov AY, Drapkina OM. Modern possibilities of noninvasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(4):87-91. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91.
79. Schoettker P, Degott J, Hofmann G, Proença M, Bonnier G, Lemkaddem A, Lemay M, Schorer R, Christen U, Knebel JF, Wuerzner A, Burnier M, Wuerzner G. Blood pressure measurements with the OptiBP smartphone app validated against reference auscultatory measurements. *Sci Rep.* 2020;10(1):17827. Doi: 10.1038/s41598-020-74955-4.
80. Iuchi K, Miyazaki R, Cardoso GC, Ogawa-Ochiai K, Tsumura N. Blood pressure estimation by spatial pulse-wave dynamics in a facial video. *Biomed Opt Express.* 2022;13(11):6035-6047. Doi: 10.1364/BOE.473166.
81. Yu SG, Kim SE, Kim NH, Suh KH, Lee EC. Pulse Rate Variability Analysis Using Remote Photoplethysmography Signals. *Sensors (Basel).* 2021;21(18):6241. Doi: 10.3390/s21186241.
82. Kopeliovich MV, Petrushan MV. Optimal Facial Areas for Webcam-Based Photoplethysmography. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(1):150-154. Doi: 10.1134/S1054661816010120.
83. Lombardi S, Partanen P, Bocchi L. Detecting sepsis from photoplethysmography: strategies for dataset preparation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2022;2022:2286-2289. Doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871973.
84. Wu MT, Liu IF, Tzeng YH, Wang L. Modified photoplethysmography signal processing and analysis procedure for obtaining reliable stiffness index reflecting arteriosclerosis severity. *Physiol Meas.* 2022;43(8). Doi: 10.1088/1361-6579/ac7d91.
85. Alam J, Khan MF, Khan MA, Singh R, Mundazeer M, Kumar P. A Systematic Approach Focused on Machine Learning Models for Exploring the Landscape of Physiological Measurement and Estimation Using Photoplethysmography (PPG). *J Cardiovasc Transl Res.* 2024;17(3):669-684. Doi: 10.1007/s12265-023-10462-x.
86. Duan Y, He C, Zhou M. Anti-motion imaging photoplethysmography via self-adaptive multi-ROI tracking and selection. *Physiol Meas.* 2023;44(11). Doi: 10.1088/1361-6579/ad071f.
87. Cao M, Burton T, Saiko G, Douplik A. Remote Photoplethysmography with a High-Speed Camera Reveals Temporal and Amplitude Differences between Glabrous and Non-Glabrous Skin. *Sensors (Basel).* 2023;23(2):615. Doi: 10.3390/s23020615.
88. Riva C, Ross B and Benedek G. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol.* 1972;11:936-944.
89. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA Jr, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol.* 1977;232(4):H441-H448. Doi: 10.1152/ajpheart.1977.232.4.H441.
90. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation : guide / eds by A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.).]
91. Kvernebo K, Lunde OC. Laserdoppler-blodstrømsmåling [Laser Doppler blood flowmetry]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1991;111(24):2966-2968.
92. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2012;11(1):58-61. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.
93. Fagrell B, Nilsson G. Advantages and limitations of one-point laser Doppler perfusion monitoring in clinical practice. *Vasc Med Rev.* 1995;6:97-101.
94. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(4):109-116. Doi: 10.1016/j.tcm.2008.02.001.
95. Thøgersen KF, Rasmussen KK, Høyer C, Zerahn B. Evaluation of a novel probe based on laser Doppler flowmetry and comparison with photo plethysmography for assessment of the skin perfusion pressure. *Scand J Clin Lab Invest.* 2022;82(3):238-245. Doi: 10.1080/00365513.2022.2056857.
96. Вчерашний Д.Б., Ерофеев Н.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Актуальные проблемы мед. – 2014. – Т. 24, № 195. – С. 35–41. [Vcherashniy DB, Erofeev NP, Novoseltsev SV. The capabilities and limitations of the laser Doppler flowmetry method. *Challenges in modern medicine.* 2014;24(195):35-41. (In Russ.).]
97. Katz MS, Ooms M, Winnand P, Heitzer M, Bock A, Kniha K, Hölzle F, Modabber A. Evaluation of perfusion parameters of gingival inflammation using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry- a prospective comparative clinical study. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):761. Doi: 10.1186/s12903-023-03507-9.
98. Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, Anisimov A, Aplin AC, Auerbach R, Augustin HG, Bates DO, van Beijnum JR, Bender RHF, Bergers G, Bikfalvi A, Bischoff J, Böck BC, Brooks PC, Bussolino F, Cakir B, Carmeliet P, Castranova D, Cimpan AM, Cleaver O, Coukos G, Davis GE, De Palma M, Dimberg A, Dings RPM, Djonov V, Dudley AC, Dufton NP, Fendt SM, Ferrara N, Fruttiger M, Fukumura D, Ghesquière B, Gong Y, Griffin RJ, Harris AL, Hughes CCW, Hultgren NW, Iruela-Arispe ML, Irving M, Jain RK, Kalluri R, Kalucka J, Kerbel RS, Kitajewski J, Klaassen I, Kleinmann HK, Koolwijk P, Kuczyński E, Kwak BR, Marien K, Melero-Martin JM, Munn LL, Nicosia RF, Noel A, Nurro J, Olsson AK, Petrova TV, Pietras K, Pili R, Pollard JW, Post MJ, Quax PHA, Rabinovich GA, Raica M, Randi AM, Ribatti D, Ruegg C, Schlingemann RO, Schulte-Merker S, Smith LEH, Song JW, Stacker SA, Stalin J, Stratman AN, Van de Velde M, van Hinsbergh VWM, Vermeulen PB, Waltenberger J, Weinstein BM, Xin H, Yetkin-Arik B, Yla-Herttuala S, Yoder MC, Griffioen AW. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis.* 2018;21(3):425-532. Doi: 10.1007/s10456-018-9613-x.
99. Leo F, Krenz T, Wolff G, Weidenbach M, Heiss C, Kelm M, Isakson B, Cortese-Krott MM. Assessment of tissue perfusion and vascular function in mice by scanning laser Doppler perfusion imaging. *Biochem Pharmacol.* 2020;176:113893. Doi: 10.1016/j.bcp.2020.113893.
100. Rigden JD, Gordon EI. The granularity of scattered optical maser light. *Proc IRE.* 1962;(50):2367-2368.



101. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*. 1975;(254):56-58.
102. Briers JD. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas*. 2001;22(4):R35-R66. Doi: 10.1088/0967-3334/22/4/201.
103. Forrester KR, Tulip J, Leonard C, Stewart C, Bray RC. A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Transactions Biomed Eng*. 2004;51(11):2074-2084. Doi: 10.1109/TBME.2004.834259.
104. Serov A, Steinacher B, Lasser T. Full-field laser Doppler perfusion imaging and monitoring with an intelligent CMOS camera. *Opt Express*. 2005;13(10):3681-3689. Doi: 10.1364/opex.13.003681.
105. Скедина М.А., Ковалева А.А., Носовский А.М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 76–86. [Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovskij AM. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):76-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.
106. Babaei S, Dai B, Abbey CK, Ambreen Y, Dobrucki WL, Insana MF. Monitoring Muscle Perfusion in Rodents During Short-Term Ischemia Using Power Doppler Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(6):1465-1475. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.02.013.
107. Aghabaglou F, Ainechi A, Abramson H, Curry E, Kaovasia TP, Kamal S, Acord M, Mahapatra S, Pustavoitau A, Smith B, Azadi J, Son JK, Suk I, Theodore N, Tyler BM, Manbachi A. Ultrasound monitoring of microcirculation: An original study from the laboratory bench to the clinic. *Microcirculation*. 2022;29(6-7):e12770. Doi: 10.1111/micc.12770.
108. Jaguś D, Skrzypek E, Migda B, Woźniak W, Mlosek RK. Usefulness of Doppler sonography in aesthetic medicine. *J Ultrason*. 2021;20(83):e268-e272. Doi: 10.15557/JoU.2020.0047.
109. Baribeau Y, Sharkey A, Chaudhary O, Krumm S, Fatima H, Mahmood F, Matyal R. Handheld Point-of-Care Ultrasound Probes: The New Generation of POCUS. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(11):3139-3145. Doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.004.
110. Wang C, Li X, Hu H, Zhang L, Huang Z, Lin M, Zhang Z, Yin Z, Huang B, Gong H, Bhaskaran S, Gu Y, Maki-hata M, Guo Y, Lei Y, Chen Y, Wang C, Li Y, Zhang T, Chen Z, Pisano AP, Zhang L, Zhou Q, Xu S. Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(9):687-695. Doi: 10.1038/s41551-018-0287-x.
111. Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O, Tanter M. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*. 2015;527(7579):499-502. Doi: 10.1038/nature16066.
112. Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton PA, Eldar YC, Hynynen K, Kiessling F, O'Reilly M, Pinton GF, Schmitz G, Tang MX, Tanter M, van Sloun RJG. Super-resolution Ultrasound Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(4):865-891. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.013.
113. Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, Codsi E, Cubro H, Nath MC, White WM, Nath KA, Garovic VD. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e010647. Doi: 10.1161/JAHA.118.010647.
114. Sha M, Griffin M, Denton CP, Butler PE. Side-stream Dark Field (SDF) imaging of oral microcirculation in the assessment of systemic sclerosis. *Microvasc Res*. 2019;126:103890. Doi: 10.1016/j.mvr.2019.103890.
115. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J, Kampmeier S, Pavenstädt H, Vink H, Kümpers P. Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the NOSTRADAMUS study. *Crit Care*. 2021;25(1):112. Doi: 10.1186/s13054-021-03520-w.
116. Хейло Т.С., Данилогорская Ю.А., Гладышева Е.Г. и др. Опыт использования отечественного капилляроскопа «ОКО» для оценки морфофункциональных параметров микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока при различных заболеваниях // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 6. – С. 120–126. [Kheilo TS, Danilogorskaya YuA, Gladysheva EG, Djavatkhanova MR, Samorukova IV, Snytko SV. Experience of using the domestic OKO capillaroscope for morphofunctional parameters of bulbar conjunctiva microvasculature assessment in various diseases. *Therapy*. 2022;8(6):120-126. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2022.6.120-126.
117. Daly SM, Leahy MJ. 'Go with the flow': a review of methods and advancements in blood flow imaging. *J Biophotonics*. 2013;6(3):217-255. Doi: 10.1002/jbio.201200071.
118. Nwaneshiudu A, Kuschal C, Sakamoto FH, Anderson RR, Schwarzenberger K, Young RC. Introduction to confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2012;132(12):e3. Doi: 10.1038/jid.2012.429.
119. Zhang L, Ding Y, Chen X, Xiang D, Shi F, Chen Y, Yan S, Zhang X, Tian J, Sivaprasad S, Du Y, Yang Z, Tian B. In vivo fluorescence molecular imaging of the vascular endothelial growth factor in rats with early diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express*. 2021;12(11):7185-7198. Doi: 10.1364/BOE.439446.
120. Peter TC. So Two-photon Fluorescence Light Microscopy. In book: *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2002:1-5.
121. Sanderson MJ, Smith I, Parker I, Bootman MD. Fluorescence microscopy. *Cold Spring Harb Protoc*. 2014;2014(10):pdb.top071795. Doi: 10.1101/pdb.top071795.
122. Lee M, Kannan S, Muniraj G, Rosa V, Lu WF, Fuh JYH, Sriram G, Cao T. Two-Photon Fluorescence Microscopy and Applications in Angiogenesis and Related Molecular Events. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(4):926-937. Doi: 10.1089/ten.TEB.2021.0140.
123. O'Doherty J, Henricson J, Anderson C, Leahy MJ, Nilsson GE, Sjöberg F. Sub-epidermal imaging using polarized light spectroscopy for assessment of skin microcirculation. *Skin Res Technol*. 2007;13(4):472-484. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00253.x.
124. Nothdurft R, Yao G. Expression of target optical properties in subsurface polarization-gated imaging. *Opt Express*. 2005;13(11):4185-4195. Doi: 10.1364/opex.13.004185.
125. Demos SG, Papadopoulos AJ, Savage H, Heerdt AS, Schantz S, Alfano RR. Polarization filter for biomedical tissue optical imaging. *Photochem Photobiol*. 1997;66(6):821-825. Doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb03231.x.
126. Yao G. Differential optical polarization imaging in turbid media with different embedded objects. *Opt Commun*. 2004;241(4-6):255-261. Doi: 10.1016/J.OPTCOM.2004.07.026.
127. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Антонян П.А. и др. Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 84–91. [Papayan GV, Akopov AL, Antonyan PA, Ilin AA, Petrishchev NN. Infrared fluorescence lymphography in experimental and clinical practice. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(2):84-91. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91.



128. Leitgeb R, Placzek F, Rank E, Krainz L, Haindl R, Li Q, Liu M, Andreana M, Unterhuber A, Schmoll T, Drexler W. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2021; 26(10):100601. Doi: 10.1117/1.JBO.26.10.100601.

129. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(1):20-35. Doi: 10.4103/ijo.IJO\_902\_17. Erratum in: *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):485. Doi: 10.4103/0301-4738.226132.

130. Yao J, Wang LV. Photoacoustic microscopy. *Laser Photon Rev.* 2013;7(5):758-778. Doi: 10.1002/lpor.201200060.

131. Liu C, Wang L. Functional photoacoustic microscopy of hemodynamics: a review. *Biomed Eng Lett.* 2022;12(2):97-124. Doi: 10.1007/s13534-022-00220-4.

132. Liu C, Chen J, Zhang Y, Zhu J, Wang L. Five-wave-length optical resolution photoacoustic microscopy of blood and lymphatic vessels. *Adv Photon.* 2021;3(1):1-10. Doi: 10.1117/1.AP.3.1.016002.

## Информация об авторах

**Власова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

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

## Authors information

**Vlasova Tatyana I.** – MD, Professor; Head, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

**Vlasov Timur D.** – MD, Professor, Head, Department of Pathophysiology (with a Course of Clinical Pathophysiology), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

УДК 617.7-007.681; 53.082.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-22-29

Т. Н. МАЛИШЕВСКАЯ<sup>1</sup>, Т. Н. КИСЕЛЕВА<sup>1</sup>, Е. В. РЕНЗЯК<sup>2</sup>

## Ультразвуковые доплеровские методы в оценке глазного кровотока у пациентов с глаукомой

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия

628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

E-mail: malishevskoff@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.24 г.; принята к печати 18.10.24 г.

### Резюме

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к нейродегенеративной патологии, приводящей к глаукомному поражению зрительного нерва с характерными дефектами полей зрения. Сосудистая теория патогенеза глаукомы рассматривает глаукомную оптическую нейропатию (ГОН) как результат изменений глазного кровотока. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с оценкой глазного кровотока с помощью multifunctional ultrasonic diagnostic devices позволяет изучать параметры гемодинамики в основных ретробульбарных сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). В данном обзоре представлены результаты исследований глазного кровотока с использованием ультразвуковых доплеровских методов у пациентов с ПОУГ и глаукомой нормального давления (ГНД). Многие исследователи подчеркивают важную роль этих методов в диагностике и мониторинге прогрессирования глаукомного поражения зрительного нерва. В клинической практике для повышения информативности метода и получения достоверных результатов необходима стандартизация техники проведения доплерографии сосудов и разработка оптимального протокола исследования для наилучшей интерпретации полученных данных.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, глаукома нормального давления, ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография, глазной кровоток, зрительный нерв, глаукомная оптическая нейропатия

**Для цитирования:** Малишевская Т. Н., Киселева Т. Н., Рензяк Е. В. Ультразвуковые доплеровские методы в оценке глазного кровотока у пациентов с глаукомой. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):22–29. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-22-29.

UDC 617.7-007.681; 53.082.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-22-29

TATIANA N. MALISHEVSKAYA<sup>1</sup>, TATIANA N. KISELEVA<sup>1</sup>,  
EKATERINA V. RENZYAK<sup>2</sup>

## Evaluation of ocular blood flow by Doppler Ultrasound in patients with glaucoma

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russia

14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062

<sup>2</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

40, Kalinina str., Khanty-Mansiysk, Russia, 628011

E-mail: malishevskoff@yandex.ru

Received 12.09.24; accepted 18.10.24

### Summary

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a neurodegenerative disease causing glaucomatous damage of the optic nerve with characteristic visual field defects. Vascular theory of the glaucoma pathogenesis considers glaucomatous optic neuropathy (GON) as a result of changes in impaired ocular blood flow (OBF). Ultrasound examination with the assessment of OBF using multifunctional ultrasonic diagnostic devices is used for evaluation of hemodynamic parameters in the retrobulbar vessels: ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and short posterior ciliary arteries (sPCA). This review presents the results of ocular blood flow studies using Doppler Ultrasound methods in patients with POAG and normal tension glaucoma (NTG). Many researchers have emphasized the important role of these methods in diagnosing and monitoring the optic nerve damage progression in glaucoma. In clinical practice, the standardization of the vascular Doppler Ultrasound technique and development of a suitable study protocol should improve the informativeness of the method and obtain reliable and reproducible results.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, ultrasound examination, Doppler Ultrasound, ocular blood flow, optic nerve, glaucomatous optic neuropathy

**For citation:** Malishevskaya T. N., Kiseleva T. N., Renzyak E. V. Evaluation of ocular blood flow by Doppler Ultrasound in patients with glaucoma. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):22–29. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-22-29.

## Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к нейродегенеративной патологии, сопровождающейся гибелью ганглиозных клеток сетчатки, поражением зрительного нерва с характерными дефектами полей зрения [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), глаукома является второй по частоте причиной слепоты среди других заболеваний органа зрения. В настоящее время глаукомой страдают 80 миллионов человек в мире, из них у 11 миллионов отмечается слепота. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения за 11 лет вырос на 24 % [2].

Патогенез глаукомы сложный, многофакторный и недостаточно изучен. Известно, что в механизме развития этой патологии значимую роль играют изменения гемодинамики глаза. Проведенные эпидемиологические исследования ясно продемонстрировали, что снижение глазного перфузионного давления (ГПД), в особенности диастолического, связано с развитием ПОУГ [3]. Несмотря на то, что повышенное внутриглазное давление (ВГД) считается важным фактором структурного и функционального поражения зрительного нерва, примерно у 65 % пациентов с ПОУГ уровень ВГД на ранних стадиях заболевания сохраняется в пределах нормальных значений. У пациентов с дефицитом кровообращения в сетчатке и зрительном нерве имеет место наибольшая вероятность развития и прогрессирования глаукомной оптической нейрооптикопатии (ГОН) [4]. В эксперименте было доказано наличие ишемического поражения зрительного нерва при моделировании внутриглазной гипертензии и необходимости медикаментозной коррекции уровня ВГД при ГОН [5]. Согласно «сосудистой теории» патогенеза глаукомы, потеря ганглиозных клеток сетчатки является результатом недостаточного кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва.

Ряд авторов указывают на существенное влияние системной и местной медикаментозной терапии на гемодинамику глаза у пациентов с ПОУГ [6]. Многочисленные исследования показали, что у больных ПОУГ ишемия сетчатки при нормальном уровне ВГД может возникать на фоне системных сосудистых поражений [7–9].

В клинической практике существует большое число инструментальных методов исследования, которые широко используют для изучения состояния гемодинамики в сосудах глаза у пациентов с ПОУГ. Одним из наиболее доступных, неинвазивных и высокоинформативных методов является ультразвуковое исследование с оценкой кровотока в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографии. Этот метод дает возможность определять качественные и количественные характеристики кровотока в ретробульбарных сосудах [10].

## Анатомия кровоснабжения зрительного нерва

До сих пор остаются до конца не изученными особенности микроциркуляции передней части зрительного нерва и перипапиллярной области. Малый

калибр сосудов, сложная трехмерная ангиоархитектоника и относительная недоступность тканей для исследования – все это затрудняет изучение кровоснабжения зрительного нерва.

Выделяют 4 анатомические зоны переднего отдела зрительного нерва [11]. Кровоснабжение зрительного нерва осуществляется дифференцированно в различных его участках.

*Слой поверхностных нервных волокон* питается за счет артериол – ветвей ретинальных артерий из системы центральной артерии сетчатки (ЦАС). Эти мелкие сосуды, получившие название эпипапиллярных сосудов, появляются перипапиллярно в слое нервных волокон и направляются к центру диска зрительного нерва (ДЗН). Височная часть нервных волокон может получать дополнительно кровь из цилиоретинальной артерии.

*Преламинарная часть* в основном получает кровь из системы задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) и ветвей, отходящих от круга Цинна–Галлера, который представляет собой интрасклеральные артериоларные анастомозы вокруг ДЗН. Круг Цинна–Галлера образован слиянием ветвей ЗКЦА, от него отходят многочисленные перфорирующие ветви, расходящиеся в преламинарной области, решетчатой пластинке и ретроламинарной части, и затем идущие к перипапиллярной хориоиде и ретроламинарной мозговой оболочке.

Кровоснабжение *решетчатой пластинки* осуществляется ветвями ЗКЦА и артериолами, отходящими от круга Цинна–Галлера. Эти прекапиллярные веточки перфорируют наружные слои решетчатой пластинки до разветвления на интрасептальные капилляры.

*Ретроламинарная часть* получает кровоснабжение из двух источников: ЦАС и артериол из сплетения мягкой мозговой оболочки, которое является сетью анастомозов и происходит из круга Цинна–Галлера или напрямую из ЗКЦА. Сосудистая сеть мягкой мозговой оболочки представляет собой периферическую концентрическую систему кровоснабжения зрительного нерва, в то время как ЦАС образует аксиально-эксцентрическую сосудистую систему нерва, доставляя кровь к его центральной части [12].

Таким образом, основное кровоснабжение зрительный нерв получает из двух источников – ЗКЦА и ЦАС.

## Сосудистая теория патогенеза глаукомы

Эта теория предполагает, что развитие и прогрессирование ГОН является результатом нарушений кровообращения в сосудах глаза. Впервые «сосудистая теория» была выдвинута в 1858 г. Е. Von Jaeger, который предположил, что поражение зрительного нерва при повышении ВГД возникает в результате ишемии, а не вследствие сдавления нервных волокон [13].

Механизм патологических изменений гемодинамики глаза при ПОУГ до конца не ясен. Кроме того, до сих пор дискутируется вопрос: нарушения микроциркуляции зрительного нерва и сетчатки являются причиной или следствием глаукомного поражения? По мнению J. Flammer [14], нарушение глазного кровотока при ГОН связано с окислительным стрессом



и дефицитом поступления кислорода к тканям зрительного нерва.

На сегодняшний день в качестве значимых факторов риска развития и прогрессирования ГОН рассматривают недостаточность кровообращения в сосудах глаза, нестабильный уровень глазного перфузионного давления, окислительный стресс, вазоспазм и эндотелиальную дисфункцию [15]. Известно, что ряд системных сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия или гипотензия, поражения периферических сосудов, синдром Рейно, первичная сосудистая дисфункция и синдром Фламера влияют на развитие ПОУГ, в особенности глаукомы нормального давления (ГНД) [16]. Ряд авторов в патогенезе ГОН рассматривают атеросклеротическое поражение сонных артерий, однако имеющиеся в литературе сведения достаточно противоречивы. Результаты ретроспективных и когортных исследований показали, что у больных с ПОУГ окклюзионно-стенотические поражения сонных артерий наблюдаются с той же частотой, что и у лиц, не страдающих глаукомой, и не относятся к причинным факторам заболевания [17–19]. Другие авторы отмечают влияние сосудистой недостаточности вследствие атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и шеи [20–22]. J. Gutman et al. [23] обнаружили стенозирующий атеросклероз интракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА) у 90,3 % пациентов с ГНД, у 45 % больных была выявлена патологическая экскавация ДЗН, размер которой достоверно коррелировал со степенью выраженности стеноза ВСА.

N. Fan et al. и T. Tian et al. указывают на взаимосвязь между ухудшением ретинального кровообращения и нарушением мозговой микроциркуляции, в особенности у пациентов с ГНД [24, 25].

В литературе имеются сведения, которые не исключают вторичных нарушений кровообращения в области зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при ПОУГ. Известно, что при развитии атрофии тканей глазного яблока возникает ухудшение их кровоснабжения. При повышении ВГД и прогрессирующей деформации решетчатой пластинки зрительного нерва происходит компрессионное повреждение сосудов, приводящее к нарушению кровообращения данной анатомической области [26]. В то же время имеются убедительные данные, свидетельствующие о первичном характере нарушений гемодинамики глаза при ПОУГ. Например, нарастание дефицита гемоциркуляции неизбежно приводит к прогрессированию глаукомного поражения зрительного нерва, с наибольшей степенью выраженности у пациентов с ГНД. Кроме того, у этих больных отмечается наиболее высокая частота геморрагий в области ДЗН.

Исходя из вышесказанного, применение неинвазивных, высокоинформативных, доступных методов в оценке состояния глазного кровотока при ПОУГ имеет огромное значение в клинической практике.

### Ультразвуковое исследование с оценкой кровотока в офтальмологии

Первое исследование, посвященное применению цветового доплеровского картирования (ЦДК) в оф-

тальмологии было опубликовано в 1989 г. Авторы представили основные ультразвукографические характеристики орбитальных сосудов и возможность использования метода в диагностике сосудистой патологии [27].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с оценкой кровотока включает в себя В-режим для визуализации сосудов и окружающих их тканей с одновременным исследованием кровотока в просвете сосуда посредством ЦДК или энергетического картирования (ЭК) и спектрального доплеровского анализа. Цветовой режим позволяет визуализировать сосуд малого калибра благодаря цветовой картограмме потока крови в его просвете, оценить анатомические особенности расположения и наличие деформаций сосуда. Однако диагностировать патологические изменения внутри мелких сосудов на основании результатов ЦДК в большинстве случаев не удается. В связи с этим огромное значение имеют данные спектрального доплеровского режима, позволяющие фиксировать нарушения гемодинамики в зоне поражения по характеру изменений качественных и количественных параметров доплеровского спектра. УЗИ в режимах ЦДК и спектрального доплеровского анализа позволяет регистрировать доплеровский сигнал в орбитальных артериях: ГА, ЦАС, латеральных и медиальных ЗКЦА, а также в ЦВС, вортикозных венах и верхней глазной вене.

УЗИ сосудов орбиты проводят с помощью многофункциональных ультразвуковых диагностических приборов и линейных датчиков с частотой излучения от 7,5 до 20,0 МГц и, в соответствии с рекомендациями международных профессиональных организаций, снижают параметры акустической мощности согласно следующим нормативам: термический индекс (TIS) не более 1,0; механический индекс (MI) не более 0,23, интенсивность ультразвукового потока не более 50 мВ/см<sup>2</sup> [28].

Благодаря этому методу проводится дифференциация васкулярных и аваскулярных структур и тканей, а также определение количественных показателей гемодинамики в основных магистральных сосудах глаза [29]. С учетом анатомо-физиологических характеристик глазных сосудов наиболее информативными показателями в оценке глазного кровотока являются:

- максимальная систолическая (пиковая) скорость (*PSV*), наибольшая линейная скорость движения частиц крови в потоке в момент его максимального ускорения в систолу;

- конечная диастолическая скорость (*EDV*), зависящая от сопротивления кровотоку дистальнее точки измерения: чем больше это сопротивление, тем меньше диастолическая скорость;

- индекс резистентности, или индекс сопротивления Pourcelot (*RI*), рассчитываемый по формуле:  $RI = (PSV - EDV) / PSV$ , показывает периферическое сопротивление сосуда.

Показатели скорости обычно выражают в см/с, *RI* не имеет единиц измерения и колеблется от 0 до 1,0 (от отсутствия сопротивления до очень высокого сосудистого сопротивления). С клинической точки зрения и учитывая физиологические характери-

ки сосудов глаза, наиболее важными параметрами глазного кровотока являются *PSV*, *ESV* и *RI*. Ветви глазной артерии относятся к сосудам резистивного мышечного типа (диаметр – 100 мкм и менее), которые вносят наибольший вклад в общее периферическое сопротивление кровотоку.

В последние годы в офтальмологической литературе дискутируется вопрос о преимуществах и недостатках метода УЗИ, погрешностях измерения показателей гемодинамики и субъективном характере полученных данных [30, 31].

К основным преимуществам ультразвуковых доплеровских методов следует отнести: неинвазивность, безопасность, возможность многократного применения и исследования глазного кровотока при непрозрачных оптических средах, в том числе при зрелой катаракте, метод не требует введения контрастных веществ и исключает лучевую нагрузку. Кроме того, он обладает высокой информативностью для определения ранних доклинических признаков заболевания с оценкой сосудистых поражений, а также изменений гемодинамики в режиме реального времени с выявлением не только органических, но и функциональных нарушений состояния сосудистой системы.

Главным недостатком этого метода, по мнению исследователей, является ограничение возможности оценки объемной скорости кровотока в сосудах глаза [32, 33]. Нередко о состоянии глазного кровотока пытаются судить по параметрам линейной скорости, которые неодинаковы в разных сосудистых бассейнах и не дают информации об объеме кровотока. Кроме того, эхографически невозможно оценить индивидуальные анатомические особенности ретробульбарных сосудов: изменение хода (извитость), наличие анастомозов или сужений.

Измерение показателей гемодинамики в ЗКЦА сопряжено с трудностями идентификации сосудов в ретробульбарном пространстве.

Другим недостатком метода является влияние на состояние глазного кровотока проксимальных стенозов магистральных артерий головы и шеи. У пациентов со стенозами ВСА более 70 % наблюдается значительное ухудшение кровотока в ретробульбарных артериях [34].

Необходимо с осторожностью сравнивать показатели глазного кровотока, полученные с помощью разных ультразвуковых сканеров и датчиков. Результаты исследований гемодинамики глаза, проведенные А. G. Boehm et al. [35] с использованием двух разных датчиков (7,5 и 12 МГц), показали, что более высокоскоростные измерения кровотока регистрировались при применении датчика с частотой излучения 7,5 МГц.

Результаты исследования гемодинамики зависят от опыта и квалификации врача, а также достаточного количества времени, требующегося для проведения повторных измерений показателей кровотока в ретробульбарных сосудах. Кроме того, на гемодинамику глаза могут оказывать влияние внешние факторы: курение, кофе, пища, интенсивная физическая нагрузка и время суток. В протокол

исследования рекомендовано вносить данные ВГД, систолического, диастолического и среднего артериального давления [36].

### Ультразвуковое исследование с оценкой кровотока у пациентов с глаукомой

С появлением ультразвуковых доплеровских методов исследования кровотока были получены доказательства ухудшения кровообращения в зрительном нерве при глаукоме.

Проведенные нами ультразвуковые доплеровские исследования гемодинамики глаза продемонстрировали выраженное снижение показателей скорости кровотока (максимальной систолической и конечной диастолической) и увеличение индекса резистентности в ГА и ЦАС у пациентов с глаукомной оптической нейропатией при ГНД [37]. Другие опубликованные результаты исследования выявили наряду с дефицитом артериального кровотока в системе ЦАС и ЗКЦА существенное снижение скорости венозного кровотока у больных ПОУГ по сравнению со здоровыми лицами [38].

Многие авторы в своих исследованиях определили нарушения кровообращения в сосудах глаза у пациентов с ПОУГ и ГНД по сравнению со здоровыми лицами того же возраста (табл. 2). Одно из самых крупных исследований The Leuven Eye Study (2016), включавшее 546 пациентов с ПОУГ, позволило выявить снижение показателей скорости кровотока в ЦАС и ГА без достоверных изменений гемодинамики в ЗКЦА по сравнению с группой контроля [39]. Krzyżanowska-Berkowska et al. [40] определили у пациентов с глаукомой нарушение кровообращения в ГА и ЦАС наряду с деформацией решетчатой пластинки зрительного нерва. Доплеровские показатели глазного кровотока считаются важными критериями в мониторинге глаукомы, и снижение показателей максимальной систолической (*PSV*) и конечной диастолической скорости (*EDV*) кровотока в артериях глаза рассматриваются в качестве биомаркеров прогрессирования заболевания (табл. 1). Так, Zegadlo et al. [41] при обследовании 89 пациентов с различными стадиями ПОУГ с помощью ультразвуковой доплерографии показали взаимосвязь между дефицитом глазного кровотока, повышением вазорезистентности в глазных сосудах и истончением слоя нервных волокон сетчатки. Авторы рекомендовали использование этого метода не только в качестве диагностического теста, но и для оценки эффективности лечения при повышенном риске прогрессирования ГОН.

М. Kalayci et al. [42] при сравнении результатов обследования 145 пациентов в динамике обнаружили снижение *EDV* в ГА и повышение индекса резистентности в ГА и ЦАС у пациентов с ПОУГ и ГНД по сравнению с группой здоровых добровольцев. Авторы предложили использовать УЗИ с оценкой кровотока для выявления степени тяжести глаукомного поражения зрительного нерва и мониторинга прогрессирования заболевания (табл. 2). Аналогичные данные были получены Eniola et al. в 2018 году при обследовании 200 пациентов с ПОУГ [43].

Таблица 1

**Ультразвуковые доплеровские методы в оценке глазного кровотока у пациентов с глаукомой  
(данные литературы)**

Table 1

**Doppler ultrasound in the evaluation of ocular blood flow in patients with glaucoma (literature data)**

| Клинические исследования           | Пациенты/глаза с ПОУГ                                             | Результаты                                                                      | Выводы                                                                                                                        |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abegao P. et al. [39]              | 546 пациентов: 214 с ПОУГ; 192 с ГНД; контроль – 140 здоровых лиц | – Снижение скорости кровотока в сосудах глаза<br>– Асимметрия толщины хориоидеи | Регистрацию показателей глазного кровотока необходимо использовать в ежедневной клинической практике для диагностики глаукомы |
| Krzyżanowska-Berkowska et al. [40] | 211 пациентов: 70 с ПОУГ, 72 с подозрением на глаукому            | Снижение PSV и средней скорости кровотока в ГА и ЦАС                            | Нарушения гемодинамики могут быть связаны с изменениями структурных характеристик lamina cribrosa зрительного нерва при ПОУГ  |
| Kalayci et al. [42]                | 145 пациентов: 35 с ПОУГ, 65 с ГНД и контроль – 45 здоровых лиц   | Повышение RI в ГА и ЦАС                                                         | Показатели вазорезистентности в ГА и толщины комплекса интима–медиа ВСА могут быть использованы в диагностике ПОУГ            |
| Eniola et al. [43]                 | 200 глаз, из них 100 с ПОУГ и 100 глаз без патологии              | – Снижение PSV и EDV в ГА и ЦАС<br>– Повышение RI в ГА и ЦАС                    | При ПОУГ регистрируется снижение скорости кровотока и повышение вазорезистентности в сосудах глаза по сравнению с нормой      |
| Н. И. Курышева и др. [46]          | 62 глаза: ПОУГ – 32 глаза, контроль – 30 здоровых глаз            | Снижение EDV в ЦАС и ЗКЦА                                                       | Показатели глазного кровотока являются информативными в диагностике ранних стадий ПОУГ                                        |

**Примечание:** здесь и в табл. 2 ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома, ГНД – глаукома нормального давления, ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, PSV – максимальная систолическая скорость кровотока, EDV – конечная диастолическая скорость кровотока, RI – индекс резистентности.

Таблица 2

**Ультразвуковые доплеровские методы в мониторинге состояния глазного кровотока у пациентов с глаукомой (данные литературы)**

Table 2

**Doppler Ultrasound in the monitoring of ocular blood flow in patients with glaucoma (literature data)**

| Клинические исследования      | Пациенты/глаза с ПОУГ                                                                                      | Результаты                                                                                                     | Выводы                                                                                                                              |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zegadlo et al. [41]           | 89 глаз: 31 с препериметрической ПОУГ, 29 – с начальной 12 – с развитой и 17 с далекозашедшей стадией ПОУГ | – Снижение PSV в ГА и ЦАС при далекозашедшей стадии<br>– Повышение RI в ЦАС при развитой/далекозашедшей стадии | Доплеровские критерии необходимы для определения риска прогрессирования ГОН и контроля лечения глаукомы                             |
| Kalayci et al. [42]           | 145 человек: 35 с ПОУГ, 65 с ГНД, 45 лиц без глаукомы                                                      | Повышение RI в ГА и ЦАС                                                                                        | Метод может быть использован для оценки степени тяжести и мониторинга прогрессирования глаукомы                                     |
| Calvo et al., [44]            | 262 пациента с подозрением на глаукому (срок наблюдения 48 месяцев)                                        | RI > 0,75 в ГА связан с развитием глаукомы                                                                     | Снижение показателей скорости кровотока может являться фактором риска развития глаукомы                                             |
| Magureanu et al. [45]         | 102 пациента (202 глаза) с подтвержденным диагнозом ГОН                                                    | Снижение PSV в ЦАС при прогрессировании глаукомы                                                               | УЗИ с оценкой кровотока – важный диагностический метод, который можно использовать в динамике для коррекции медикаментозной терапии |
| F. Jimenez-Aragon et al. [47] | 71 пациент с ПОУГ (срок наблюдения 5 лет)                                                                  | – Снижение EDV в ГА и ЦАС<br>– Повышение RI в ГА и ЦАС                                                         | Показатели кровотока – важные биомаркеры для определения высокого риска прогрессирования глаукомы                                   |

**Примечание:** препериметрическая ПОУГ – глаукома, при которой имеются структурные изменения диска зрительного нерва и сетчатки при нормальных показателях стандартной компьютерной периметрии.



По данным P. Calvo et al. [44], индекс резистентности выше 0,75 в ГА связан с риском развития глаукомы. Имеются сведения об информативности показателей скорости кровотока и RI в ГА, ЦАС и ЗКЦА в мониторинге функционально-структурных характеристик зрительного нерва у пациентов с ПОУГ при повышенном ВГД [45–47].

F. Galassi et al. [48] использовали ЦДК с доплерографией при обследовании 44 пациентов с ПОУГ в динамике в течение 7 лет и установили прямую достоверную корреляцию между снижением показателей скорости кровотока в артериях глаза и прогрессированием потери поля зрения.

### Заключение

Ультразвуковые доплеровские методы исследования сосудов глаза позволяют диагностировать признаки нарушения кровотока в ГА, ЦАС, ЗКЦА и глазных венах у пациентов с ПОУГ. По многочисленным данным литературы, наиболее выраженные изменения регионарного глазного кровотока имеют место у пациентов с ГНД. Следует подчеркнуть, что кровоток в ЦАС и ЗКЦА наиболее чувствителен к колебаниям ВГД, что отражается снижением конечной диастолической скорости кровотока и повышением показателей вазорезистентности в этих сосудах.

Будущие исследования необходимы для изучения связи структурных повреждений при глаукоме и регионарного артериального кровотока, а также взаимосвязи нарушений артериального и венозного кровотока. Проведение исследований с более длительными периодами наблюдения могут объяснить взаимосвязь между нарушением глазного кровообращения, функционально-структурными изменениями зрительного нерва и прогрессированием глаукомы. Однако следует учитывать зависимость результатов УЗИ с оценкой кровотока от квалификации и профессиональных навыков врача, проводящего исследование. В клинической практике для повышения информативности метода и получения достоверных сведений о состоянии гемодинамики глаза необходима стандартизация техники проведения доплерографии ретробульбарных сосудов и разработка оптимального протокола исследования для наилучшей интерпретации полученных данных.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Omodaka K, Kikawa T, Kabakura S, Tsuda S, Ninomiya T, Takahashi N, Pak K. Clinical characteristics of glaucoma patients with various risk factors. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):373. Doi: 10.1186/s12886-022-02587-52.
2. Современные перспективы и разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы / Петров С.Ю., Филиппова О.М., Малишевская Т.Н., Маркелова О.И. // *Росс. офтальмол. журн.* – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 154–159. [Petrov SYu, Filippova OM, Malishevskaya TN,

Markelova OI. Current trends and prospects of the local anti-hypertensive drugs development for the glaucoma treatment. *Russ Ophthalmol J.* 2024;17(2):154-159. (In Russ.))]. Doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159.

3. Chan KKW, Tang F, Tham CCY, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;1(1):e000032. Doi: 10.1136/bmjophth-2016-000032.

4. Harris A, Guidoboni G, Siesky B, Mathew S, Verticchio Vercellin AC, Rowe L, Arciero J. Ocular blood flow as a clinical observation: Value, limitations and data analysis. *Prog Retin Eye Res.* 2020:100841. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100841.

5. Schmetterer L, Kiel JW. Ocular blood flow. New York, Springer; 2012:147-158.

6. Nivean PD, Ariga M, Chithra M, Gohil P, Das S, Jaid-eep G. Efficacy of dorzolamide in improving ocular blood flow in patients with open-angle glaucoma: The Indian carbonic anhydrase inhibitor trial. 2022;70(12):4164-4167. Doi: 10.4103/ijo.IJO\_1055\_22.

7. Кuryшева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: обоснование с позиций анатомии и физиологии глазного кровотока. Часть 1 // *Нац. журн. Глаукома.* – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 90–97. [Kuryshva NI. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: rationale in terms of ocular blood flow anatomy and physiology. Part 1. *Nat J Glaucoma.* 2017;16(3):90-97. (In Russ.))].

8. Wu X, Konieczka K, Liu X, Chen M, Yao K, Wang K, Flammer J. The role of ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2022;2(1):100036. Doi: 10.1016/j.aopr.2022.100036.

9. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol.* 2016;6:182-186. Doi: 10.1016/j.tjo.2016.05.009.

10. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза / Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. // *Росс. офтальмол. журн.* – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 84–94. [Kiseleva TN, Zaitsev MS, Ramazanova KA, Lugovkina KV. Possibilities of color Duplex Imaging in the diagnosis of ocular vascular pathology. *Russ Ophthalmol J.* 2018;11(3):84-94. (In Russ.))]. Doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94.

11. Harris A, Jonescu-Cuepers C, Kagemann L, Chulla T, Krieglstein G. Ocular blood flow – vascular anatomy, pathophysiology and metabolism. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 2003:128.

12. Анатомические характеристики и структурные особенности зрительного нерва / Киселева Т.Н., Баева А.В., Елисеева Е.К., Луговкина К.В. // *Росс. офтальмол. журн.* – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 130–135. [Kiseleva TN, Baeva AV, Eliseeva EK, Lugovkina KV. Anatomical characteristics and structural features of the optic nerve. *Russ Ophthalmol J.* 2024;17(1):130-135. (In Russ.))]. Doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-1-130-135.

13. Zarzecki M, Obuchowska I, Ustymowicz A, Konopińska J. Glaucoma Surgery and Ocular Blood Flow in Colour Doppler Imaging: Is There a Link? *Clin Ophthalmol.* 2024;18:49-60. Doi: 10.2147/OPH.S441805.

14. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:359-393. Doi: 10.1016/s1350-9462(02)00008-3.

15. Killer H, Pircher A. Normal tension glaucoma: Review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye.* 2018;32:924-930. Doi: 10.1038/s41433-018-0042-2.

16. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, Dalianis G, Detorakis ET. Normotension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med*. 2019;17:563-574. Doi: 10.3892/etm.2018.7011.
17. Muller M, Kessler C, Wessel K, Mehdorn E, Kompf D. Low-tension glaucoma: a comparative study with retinal ischemic syndromes and anterior ischemic optic neuropathy *Ophthalmol Surg*. 1993;24(12):835-838. Choi J, Kook MS. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:141905. Doi: 10.1155/2015/141905.
18. Chou CC, Hsu MY, Lin CH, Lin CC, Wang CY, Shen YC, Wang IJ. Risk of developing open-angle glaucoma in patients with carotid artery stenosis: A nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0194533. Doi: 10.1371/journal.pone.0194533.
19. Funk RO, Hodge DO, Kohli D, Roddy GW. Multiple Systemic Vascular Risk Factors Are Associated With Low-Tension Glaucoma. *J. Glaucoma* 2022;31(1):15-22. Doi: 10.1097/IJG.0000000000001964.
20. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. – М.: Медицина, 2003. – 173 С. [Tarasova LN, Kiseleva TN, Fokin AA. Ocular ischemic syndrome. Moscow, Medicine, 2003:173. (In Russ.)].
21. Киселева Т.Н., Григорьева Е.Г., Тарасова Л.Н. Глаукоматозная нейропатия в сочетании с патологией сонных артерий: особенности патогенеза и диагностики // *Вестн. офтальмол.* – 2003. – Т. 119, № 6. – С. 5–7. [Kiseleva TN, Grigoreva EG, Tarasova LN. Glaucomatous neuropathy combined with carotid pathology: features of pathogenesis and diagnosis. *Vestnik Oftalmologii*. 2003;119(6):5-7. (In Russ.)].
22. Lin WYu, Wang JJ, Chen Ch Y, Liu Ch Y, Lin MH, Yang YH, Lai CH. The Relationship Between Carotid Artery Stenosis and the Development of Open-Angle Glaucoma: A Long-term Cohort Study in Taiwan. *Ophthalmic Epidemiol*. 2024;1-9. Doi: 10.1080/09286586.2024.2371467.
23. Gutman J, Melamed S, Ashkenazy J, Blumenthal M. Optic nerve compression by carotid arteries in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231(12):711-717. Doi: 10.1007/BF00919286.
24. Fan N, Wang P, Tang L, Liu X. Ocular blood flow and normal tension glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:308505. Doi: 10.1155/2015/3085058.
25. Tian T, Liu YH. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: Retinal vessel signs as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses*. 2011;77(3):466. Doi: 10.1016/j.mehy.2011.06.039.
26. Микроциркуляция глаза при глаукоме. Часть 1. Методы исследования. / Петров С.Ю., Киселева Т.Н., Охотимская Т.Д., Маркелова О.И. // *Офтальмол. ведомости*. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 113–123. [Petrov SYu, Kiseleva TN, Okhotsimskaya TD, Markelova OI. Eye microcirculation in glaucoma. Part 1. Diagnostic methods. *Ophthalmology reports*. 2024;17(3):113-123. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/OV628995.
27. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology*. 1989;173(2):511-516. Doi: 10.1148/radiology.173.2.2678264.
28. Guidance for Industry and FDA staff/ Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers (Appendix om 30.09.97 E). Ultrasound Spring, 2008:64.
29. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Луговкина К.В. Ультразвуковые исследования в офтальмологии : руководство для врачей. 1-е изд. / под ред. В.В. Нероева, Т.Н. Киселевой. – М.: ИКАР, 2019. – 324 С. [Neroev VV, Kiseleva TN, Lugovkina KV. Ultrasound in Ophthalmology : guide for doctors. 1<sup>st</sup> ed. / eds by VV Neroev, TN Kiseleva. Moscow, IKAR, 2019:324. (In Russ.)].
30. Williamson T, Baxter G, Pyott A, Wykes W, Dutton GN. A comparison of Color Doppler imaging of orbital vessels and other methods of blood flow assessment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(2):80-84. Doi: 10.1007/BF00241476.
31. Castilla-Guerra L, Gomez Escobar A, Gomez Cerezo JF. Utility of Doppler ultrasound for the study of ocular vascular disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(7):418-425. Doi: 10.1016/j.rceng.2020.11.007.
32. Banou L, Dastiridou A, Giannoukas A, Kouvelos G, Baros Ch, Androudi S. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. *Diagnostics*. 2023;13(4):588. Doi: 10.3390/diagnostics13040588.
33. Tranquart F, Bergès O, Koskas P et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(5):258-273. Doi: 10.1002/jcu.10169.
34. Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA. A review of medical Doppler ultrasonography of blood flow in general and especially in common carotid artery. *J Med Ultrasound*. 2018;26(1):3-13. Doi: 10.4103/JMU.JMU\_11\_17.
35. Boehm AG, Helmke K, Berry CC, Weinreb RN. Comparison of two transducers for Color Doppler Imaging of the retrobulbar vessels. *J Glaucoma*. 2002;11(2):148-153. Doi: 10.1097/00061198-200204000-00011.
36. Bittner M, Faes L, Boehni SC et al. Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotid artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):214. Doi: 10.1186/s12886-016-0384-0.
37. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е. и др. Структурно-функциональные особенности периферических сосудов при глаукоме // *Вестн. офтальмол.* – 2020. – Т. 136, № 5. – С. 67–76. [Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Filippova YuE, Vlasova AS, Nemtsova IV, Vasilchenko VV, Zaytsev MS. Structural and functional features of peripheral vasculature in patients with glaucoma. *Russ Ann Ophthalmol*. 2020;136(5):67-76. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oflta202013605167.
38. Курешева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К. и др. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Офтальмология*. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 26–31. [Kuryseva NI, Kiseleva TN, Ryzhkov PK, Fomin AV, Khodak NA, Ardzhvishvili TD. The influence of venous blood flow on the retinal ganglion cell complex in patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Russ*. 2013;10(1):26-31. (In Russ.)]. Doi: 10.18008/1816-5095-2013-1-26-31.
39. Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, Shibesh A, Molenberghs G, Vandewalle E, Stalmans I. Ocular blood flow in glaucoma – the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):592-598. Doi: 10.1111/aos.12962.
40. Krzyzanowska-Berkowska P, Czajor K, Iskander DR. Associating the biomarkers of ocular blood flow with lamina cribrosa parameters in normotensive glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248851. Doi: 10.1371/journal.pone.0248851.
41. Zegadlo A, Wierzbowska J. Colour Doppler imaging of retrobulbar circulation in different severity of glaucoma optic neuropathy. *Med Ultrason*. 2021;23(4):410-417.
42. Kalayci M, Tahtabasi M. Assessment of Doppler flow parameters of the retrobulbar arteries and internal carotid artery in patients with glaucoma: The significance of ophthalmic artery peak ratio and the intima-media thickness of the internal

carotid artery. *Int Ophthalmol.* 2020;40(12):3337-3348. Doi: 10.1007/s10792-020-01520-3.

43. Eniola MA, Adeyomoye AAO, Musa KO, Ishola AAS, Olatunji OO. Ophthalmic artery and central retinal artery Doppler patterns in primary open angle glaucoma patients at the Lagos University teaching Hospital, Nigeria. *J West Afr Coll Surg.* 2018;8(3):1-21.

44. Calvo P, Ferreras A, Polo V, Güerri N, Seral P, Fuertes-Lazaro I, Pablo LE. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3875-3884. Doi: 10.1167/iovs.11-8817.

45. Magureanu M, Stanila A, Bunescu LV, Armeanu C. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in progressive glaucoma optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol.* 2016;60(4):237-248.

46. Курьшова Н.И., Паршунина О.А., Маслова Е.В. и др. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы // Нац. журн. Глаукома. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 19–29. [Kuryshova NI, Parshunina OA, Maslova EV, Shatalova EO, Kiseleva TN, Lagutin MB. Role of eye hemoperfusion in the progress of primary open-angle glaucoma. *Nat J Glaucoma.* 2015;14(3):19-29. (In Russ.)].

47. Jimenez-Aragon F, Garcia-Martin E, Larrosa-Lopez R, Artigas-Martín JM, Seral-Moral P, Pablo LE. Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma. *Biomed Res Int.* 2013;2013:871689. Doi: 10.1155/2013/871689.

48. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1711-1715. Doi: 10.1001/archophth.121.12.1711.

## Информация об авторах

**Малишевская Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, заведующая отделением аналитической работы, доцент кафедры непрерывного медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: malishevskoff@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3679-8619.

**Киселева Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ультразвуковых исследований, профессор кафедры непрерывного медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: tkisseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9185-6407.

**Рензяк Екатерина Владимировна** – врач-офтальмолог офтальмологического центра, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: katrenzyak@mail.ru, ORCID: 0009-0007-2258-2207.

## Authors information

**Malishevskaya Tatiana N.** – MD, Head, Analytical Department, Associate Professor, Continuing Medical Education Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russia, e-mail: malishevskoff@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3679-8619.

**Kiseleva Tatiana N.** – MD, Professor, Head, Ultrasound department, Professor, Continuing Medical Education Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russia, e-mail: tkisseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9185-6407.

**Renzyak Ekaterina V.** – Ophthalmologist, Ophthalmological Center, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: katrenzyak@mail.ru, ORCID: 0009-0007-2258-2207.



УДК 612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38

Е. Г. РЫЖКОВА<sup>1, 3</sup>, Т. Б. МОРГУНОВА<sup>1</sup>, И. А. РЫЖКОВ<sup>2</sup>,  
В. В. ФАДЕЕВ<sup>1</sup>

## Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25

<sup>3</sup> Акционерное общество «Ильинская больница», г. Красногорск, Россия

143421, Россия, г. Красногорск, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

E-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Статья поступила в редакцию 25.12.23 г.; принята к печати 15.03.24 г.

### Резюме

**Введение.** Кожной микроциркуляции присуща естественная пространственная и временная вариабельность перфузии, обусловленная особенностями строения микроциркуляторного русла и влиянием регуляторных факторов. *Цель* – оценить пространственную гетерогенность и междневную индивидуальную воспроизводимость показателей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с температурными пробами у здоровых испытуемых. *Материалы и методы.* В исследование был включен 51 здоровый доброволец (ж/м – 35/16; возраст 25 [24; 26] лет). Протокол исследования предусматривал 2 дня измерения с интервалом 3–7 дней. У каждого испытуемого регистрировались основные антропометрические, физиологические параметры и микроциркуляция в коже методом ЛДФ на тыльной и вентральной стороне предплечья в состоянии покоя ( $M_{\text{базал}}$ ), при охлаждении ( $M_{\text{охл}}$ ) и нагревании ( $M_{\text{нагр}}$ ). Сравнение величин на тыльной и вентральной стороне предплечья, а также оценка динамики кожной перфузии в ходе температурных проб проводились при помощи критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Междневную индивидуальную воспроизводимость перфузии кожи определяли с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) и коэффициента вариации (CV, %). Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. *Результаты.* В коже тыльной стороны предплечья показатели микроциркуляции  $M_{\text{базал}}$  (7,8 [4,8; 11,1]),  $M_{\text{охл}}$  (7,5 [4,8; 10,5]) и  $M_{\text{нагр}}$  (7,5 [4,2; 10,9]) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) были ниже, чем на вентральной стороне:  $M_{\text{базал}}$  10,4 [5,9; 13,0],  $M_{\text{охл}}$  9,9 [5,6; 13,3],  $M_{\text{нагр}}$  9,5 [5,2; 12,5]. При оценке динамики кожной перфузии в ходе температурных проб выявлены статистически значимые изменения кожного кровотока, как при охлаждении, так и при нагревании на обеих сторонах предплечья ( $p < 0,01$  vs  $M_{\text{базал}}$ ). Наилучшая междневная воспроизводимость была у показателей  $M_{\text{охл}}$  (CV=8,3 %, ICC=0,56) и  $M_{\text{нагр}}$  (CV=19,9 %, ICC=0,563) на тыльной стороне предплечья. *Заключение.* В состоянии покоя и при температурных пробах перфузия кожи, оцененная методом ЛДФ, статистически значимо выше на вентральной стороне предплечья по сравнению с тыльной. Междневная воспроизводимость ЛДФ при тепловой и холодной пробах выше на коже тыльной стороны предплечья, чем на вентральной.

**Ключевые слова:** микрогемоциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия, температурные функциональные тесты, пространственная гетерогенность, междневная воспроизводимость

**Для цитирования:** Рыжкова Е. Г., Моргунова Т. Б., Рыжков И. А., Фадеев В. В. Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):30–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38.

EKATERINA G. RYZHKOVA<sup>1,3</sup>, TATYANA B. MORGUNOVA<sup>1</sup>,  
IVAN A. RYZHKOV<sup>2</sup>, VALENTIN V. FADEYEV<sup>1</sup>

## Spatial heterogeneity of skin perfusion and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results with thermal functional tests in healthy volunteers

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

8, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119048

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

25, Petrovka str., Moscow, Russia, 107031

<sup>3</sup> Iyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia

2/2, Rublevskoe predmestie str., Krasnogorsk, Russia, 143421

E-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Received 25.12.23; accepted 15.03.24

### Summary

**Introduction.** Skin microcirculation is characterized by natural spatial and temporal variation of perfusion due to the structure of the cutaneous microvasculature and the influence of regulatory factors. **Objective.** To evaluate spatial heterogeneity of skin perfusion and inter-day individual reproducibility of Laser Doppler flowmetry (LDF) with local thermal tests in healthy volunteers. **Materials and methods.** The study included 51 healthy volunteers (female/man – 35/16; age 25 [24; 26] years). The study protocol included 2 days of measurements with an interval of 3–7 days. After measuring basic anthropometric and physiological parameters, all subjects underwent LDF on the dorsal and ventral side of the forearm at rest (Mbaseline), then during cooling (Mcold) and heating (Mheat). Comparison of variables on the dorsal and ventral sides of the forearm, as well as assessment of the dynamics of skin perfusion during thermal tests were carried out using the Wilcoxon matched pairs test. The inter-day individual reproducibility of skin perfusion was measured by using the intraclass correlation coefficient (ICC) and coefficient of variation (CV, %). Data are expressed as median and interquartile range. **Results.** Mbaseline (7.8 [4.8; 11.1]), Mcold (7.5 [4.8; 10.5]) and Mheat 7.5 [4.2; 10.9] in the skin of the dorsum of the forearm were statistically significantly lower ( $p < 0.001$ ) than on the ventral side: Mbaseline 10.4 [5.9; 13.0], Mcold 9.9 [5.6; 13.3], Mheat 9.5 [5.2; 12.5]. When assessing the dynamics of skin perfusion during the thermal tests, statistically significant changes in skin blood flow were revealed, both during cooling and heating on both sides of the forearm ( $p < 0.01$  vs Mbaseline). Mcold (CV=8.3 %, ICC=0.56) and Mheat (CV=19.9 %, ICC=0.563) on the dorsal forearm had the best inter-day reproducibility. **Conclusion.** Skin perfusion, assessed by LDF is statistically significantly higher on the ventral side of the forearm compared to the dorsum. The inter-day reproducibility of LDF during local heating and cooling tests is higher on the skin of the dorsal side of the forearm than on the ventral side.

**Keywords:** skin microcirculation, Laser Doppler flowmetry, thermal functional tests, spatial heterogeneity, inter-day reproducibility

**For citation:** Ryzhkova E. G., Morgunova T. B., Ryzhkov I. A., Fadeyev V. V. Spatial heterogeneity of skin perfusion and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results with thermal functional tests in healthy volunteers. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):30–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38.

### Введение

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – это метод, использующий оптический эффект Доплера для неинвазивной оценки кровотока в тканях. Метод ЛДФ на сегодняшний день широко используется для оценки микроциркуляции в норме и при различных заболеваниях, в том числе с применением функциональных проб [1–3].

Кожная перфузия оценивается в качестве сурrogатного дополнительного диагностического маркера при таких социально значимых заболеваниях, как артериальная гипертензия [4], заболевания коронарных артерий [5], сахарный диабет [6, 7], меланома [8] и др.

При использовании метода ЛДФ для функциональной диагностики состояния микрогемодикуляции следует учитывать ряд ограничений, присущих данному методу. Так, регистрируемый показатель микроциркуляции хоть и пропорционален перфузии кожи, но измеряется в условных перфузионных единицах (пф. ед.), не позволяя измерить кожный

кровоток в абсолютных величинах (например, мл/мин/100 г ткани) [9]. Кроме того, как было показано в сравнительном исследовании, значения показателя микроциркуляции, измеренные разными приборами в одном и том же участке кожи, могут существенно различаться, что зависит в том числе от длины волны зондирующего излучения [10].

Помимо обозначенных технических аспектов метода ЛДФ, следует также учитывать анатомо-физиологические особенности кожного кровообращения. В частности, у одного и того же индивида показатели микроциркуляции могут существенно различаться в разных анатомических областях или даже смежных участках кожи, что обусловлено пространственной гетерогенностью перфузии кожи [11], что следует учитывать при планировании исследования и проведении клинической функциональной диагностики [12]. С другой стороны, действие ряда эндогенных и экзогенных факторов (стресс, температура окружающей среды и др.) обуславливает вариабельность

показателя микроциркуляции во времени, даже при его измерении на одном и том же участке кожи. Таким образом, микроциркуляторно-тканевым системам организма (и кожной микроциркуляции в особенности) присуща естественная пространственная и временная вариабельность перфузии, обусловленная особенностями строения микроциркуляторного русла и влиянием регуляторных факторов. Выраженность такой вариации перфузии в значительной степени определяет воспроизводимость результатов ЛДФ, и в целом диагностические возможности метода [13]. Кроме того, воспроизводимость метода ЛДФ зависит от типа используемых функциональных проб, позволяющих выявить нарушения микрогемоциркуляции, компенсированные в покое [14].

Наиболее распространенными функциональными пробами для оценки кожной перфузии являются окклюзионная и температурные функциональные пробы. Каждый из этих тестов задействует относительно разные механизмы микрососудистой функции и различается по воспроизводимости и простоте реализации [14, 15].

Так, по результатам сравнительного исследования G. A. Tew et al. [16] показана хорошая воспроизводимость метода ЛДФ на подушечках пальцев кисти в ходе пробы с нагреванием. Похожие результаты были получены M. Roustit et al. [12], где воспроизводимость тепловой пробы на подушечках пальцев была приемлемой, в то время как на вентральной стороне предплечья наблюдалась большая междневная вариабельность. В работе A. В. Дунаева и др. получена более высокая вариабельность результатов ЛДФ в ходе дыхательной и окклюзионной проб в коже без артериоло-венулярных анастомозов (АВА) (тыльная сторона предплечья) относительно кожи с АВА (подушечки пальцев) [17].

Таким образом, знание топографо-анатомических особенностей кожного кровотока и воспроизводимости результатов измерений во времени определяет диагностическую информативность метода [18]. Кроме того, данные о пространственной и временной вариабельности физиологических параметров необходимы для расчета размера выборки в биомедицинских исследованиях, что является важным для получения надежного результата.

**Цель** – оценить пространственную гетерогенность и междневную воспроизводимость показателей ЛДФ с температурными пробами у здоровых добровольцев.

### Материалы и методы исследования

Дизайн: клиническое экспериментальное проспективное исследование.

В исследование был включен 51 условно здоровый доброволец (35 женщин и 16 мужчин), средний возраст  $26 \pm 4$  года. Критерии невключения: анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания клапанов сердца, сердечная недостаточность), эндокринных (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, заболевания щитовидной железы и надпочечников), кожных (склеродермия, системная красная волчанка, травма и рубцовые измерения кожи

в области измерения) и других тяжелых заболеваний; анемия; лихорадка, симптомы ОРВИ и интенсивная физическая нагрузка в день исследования; прием алкоголя и вазоактивных лекарственных препаратов. Вредные привычки (курение), время последнего приема пищи и кофеин-содержащих напитков фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 02-23 от 26.01.2023 г.). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

Исследование предусматривало два дня измерений с интервалом 3–7 дней. В первый (Д1) и следующий день (Д2) каждому участнику проводились измерения кожного кровотока последовательно на тыльной и вентральной стороне доминантного предплечья в исходном состоянии и с применением температурных функциональных проб.

Перед измерением микроциркуляции в коже у всех испытуемых были измерены основные антропометрические (масса тела и рост) и физиологические показатели. Проводилось неинвазивное измерение систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД) при помощи электронного тонометра OMRON M2 Classic (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислородом артериальной крови ( $S_pO_2$ ) при помощи пульсоксиметра ChoiceM Med Fingertip Pulse Oximeter (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd., Китай), температуры тела в подмышечной области при помощи электронного термометра OMRON Eco Temp Basic (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония). Вычислялся индекс массы тела (ИМТ).

Регистрация показателей ЛДФ проводилась с помощью аппарата лазерного диагностического «ЛАЗМА СТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), состоящего из анализатора «ЛАЗМА Д» и блока «ЛАЗМА-ТЕСТ». Длина волны в канале ЛДФ – 1064 нм. Использовалось соответствующее программное обеспечение версии 3.2.0.475 и протокол диагностики, указанный в официальной инструкции к данному прибору.

Все исследования проводились в первой половине дня (09:00–12:00), в нейтральных температурных условиях (24–26 °C) в положении сидя после акклиматизации в течение 15 минут. Области измерения – кожа тыльной и вентральной сторон доминантного предплечья (в области ношения наручных часов).

Волоконный оптический зонд и температурный пробник прибора «ЛАЗМА-ТЕСТ» совмещались и устанавливались на коже при помощи фиксирующей ленты. При фиксации волоконного оптического зонда избегалось избыточное давление на исследуемую поверхность тела.

Регистрировалась исходная температура исследуемой области. Далее регистрировалась кожная





Рис. 1. Схема проведения исследования: Д1 – первый день исследования; Д2 – последующий день исследования через 3–7 дней; ХП – холодовая проба, ТП – тепловая проба; Baseline – исходное состояние (в покое)

Fig. 1. Schedule of study visits: Д1 – the first day of the study; Д2 – the next day of the study after 3–7 days; ХП – cold test, ТП – thermal test; Baseline – initial state (at rest)

перфузия в исходном состоянии в течение 4 минут. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции за время измерения ( $M_{\text{базал}}$ , пф. ед.). После этого последовательно выполнялись холодовая и тепловая функциональные пробы:

– охлаждение области исследования до 10 °С. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА – ТЕСТ» (ЛДФ не регистрировалась). Регистрация записи кожного кровотока в течение 1 минуты. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции при охлаждении ( $M_{\text{охл}}$ , пф. ед.);

– нагревание области исследования до 35 °С. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА – ТЕСТ» (ЛДФ не регистрировалась). Регистрация записи кожного кровотока в течение 4 минут. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции при нагревании ( $M_{\text{нагр}}$ , пф. ед.). Схема исследования приведена на рис. 1.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp) и Statistica (StatSoft, США). Оценка закона распределения данных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство исследуемых показателей имели распределение отличное от нормального, были использованы методы непараметрической статистики. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сравнение величин на тыльной и вентральной стороне предплечья, а также оценка динамики кожной перфузии в ходе температурных проб проводились при помощи критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Различия считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

Воспроизводимость (между оценками на Д1 и Д2) была выражена в коэффициентах вариации между субъектами (CV) и коэффициентах внутрикласовой корреляции (ICC). Значения CV менее 25 % считались приемлемыми. Значения ICC оценивались с использованием двухфакторного смешанного подхода (модель – альфа, тип – абсолютное согласие), значения ICC менее 0,40, от 0,40 до 0,75 и более 0,75 считались неудовлетворительными, удовлетворительными и отличными соответственно [19].

## Результаты исследования и их обсуждение

**Характеристика участников.** В ходе исследования 6 испытуемых были исключены из последую-

щего анализа. Причины: измерения были проведены только в один из двух дней и существенные отклонения от протокола исследования.

Общая характеристика испытуемых по основным антропометрическим и физиологическим показателям приведена в табл. 1.

Мужчины и женщины ожидаемо отличались по росту и массе тела, однако по основным физиологическим показателям, в том числе показателям кожной перфузии, статистически значимых различий не выявлено (табл. 2). Поэтому при дальнейшем анализе данных выборка не разделялась по гендерному признаку.

**Пространственная гетерогенность.** Пространственная гетерогенность кожного кровотока оценивалась путем сравнения показателей кожной перфузии на тыльной и вентральной стороне предплечья.

Кожный кровоток в исходном состоянии ( $M_{\text{базал}}$ ) статистически значимо был выше на вентральной стороне предплечья, чем на тыльной. Кровоток при локальном охлаждении ( $M_{\text{охл}}$ ) и нагревании ( $M_{\text{нагр}}$ ) также был статистически значимо выше на вентральной стороне, чем на тыльной (табл. 3).

**Динамика кожного кровотока в ходе проведения температурных проб.** На тыльной стороне предплечья перфузия кожи как при охлаждении ( $M_{\text{охл}}$  7,5 [4,8; 10,5]), так и при нагревании ( $M_{\text{нагр}}$  7,5 [4,2; 10,9]) статистически значимо отличалась от перфузии в исходном состоянии ( $M_{\text{базал}}$  7,8 [4,8; 11,1]) (рис. 2). На вентральной стороне предплечья перфузия кожи при охлаждении ( $M_{\text{охл}}$  9,9 [5,6; 13,3]) и при нагревании ( $M_{\text{нагр}}$  9,5 [5,2; 12,5]) также статистически значимо отличалась от значений перфузии в исходном состоянии ( $M_{\text{базал}}$  10,4 [5,9; 13,0]) (рис. 2).

Тем не менее нами не выявлены какие-то закономерные для всей исследуемой выборки изменения перфузии кожи в ходе температурных проб. Например, у ряда испытуемых отмечалось парадоксальное повышение кожного кровотока при холодовой пробе либо его снижение при тепловой пробе (рис. 3).

**Междневная воспроизводимость показателей кожной перфузии, оцененная методом ЛДФ.** Междневная воспроизводимость показателей  $M_{\text{базал}}$ ,  $M_{\text{охл}}$ ,  $M_{\text{нагр}}$  представлена в табл. 4. Из данной таблицы видно, что при оценке воспроизводимости только по критерию коэффициента вариации ( $CV < 25\%$ ) кожная перфузия в состоянии покоя и в ходе температурных проб имела приемлемую воспроизводимость как на тыльной, так и на вентральной стороне предплечья.

Таблица 1

Характеристики испытуемой группы в первый день исследования (Д1)

Table 1

Characteristics of the test group on the first day of the study (Д1)

| Параметр                              | Значение          |
|---------------------------------------|-------------------|
| Пол (м/ж)                             | 16/35             |
| Возраст, лет                          | 25 [24; 26]       |
| Масса тела, кг                        | 64 [54; 76]       |
| Рост, м                               | 1,69 [1,62; 1,76] |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 23 [20; 25]       |
| САД, мм рт. ст.                       | 116 [107; 124]    |
| ДАД, мм рт. ст.                       | 69 [64; 76]       |
| АДср, мм рт. ст.                      | 84 [79; 92]       |
| Частота сердечных сокращений, уд./мин | 78 [74; 84]       |
| SpO <sub>2</sub> , %                  | 98 [97; 98]       |
| Температура тела, °C                  | 36,3 [36; 36,6]   |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; SpO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Таблица 2

Антропометрические и физиологические показатели мужчин и женщин в первый день исследования (Д1)

Table 2

Anthropometric and physiological parameters of men and women on the first day of the study (Д1)

| Параметр                               | Женщины, N=35     | Мужчины, N=16     | p      |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Масса тела, кг                         | 59 [51; 65]       | 80 [77; 99]       | <0,001 |
| Рост, м                                | 1,65 [1,60; 1,70] | 1,83 [1,77; 1,91] | <0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                 | 22 [19; 24]       | 24 [23; 26]       | 0,009  |
| САД, мм рт. ст.                        | 116 [108; 124]    | 117 [106; 125]    | 0,860  |
| ДАД, мм рт. ст.                        | 69 [64; 76]       | 69 [64; 76]       | 0,909  |
| АДср, мм рт. ст.                       | 83 [79; 92]       | 88 [78; 92]       | 0,678  |
| ЧСС, уд./мин                           | 77 [71; 82]       | 80 [75; 87]       | 0,171  |
| SpO <sub>2</sub> , %                   | 97 [97; 98]       | 98 [97; 98]       | 0,919  |
| Температура тела, °C                   | 36 [36; 37]       | 36,4 [36,1; 36,5] | 0,918  |
| Температура кожи в точке измерения, °C | 28 [27; 29]       | 28 [25; 29]       | 0,696  |

Тыльная сторона

|                              |                  |                  |       |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| M <sub>базал</sub> (пф. ед.) | 10,5 [9,2; 12,2] | 9,5 [7,5; 12,7]  | 0,512 |
| M <sub>охл</sub> (пф. ед.)   | 10,4 [8,8; 11,7] | 10,0 [8,0; 11,6] | 0,465 |
| M <sub>нагр</sub> (пф. ед.)  | 10,4 [9,0; 11,5] | 9,9 [7,7; 11,5]  | 0,563 |

Вентральная сторона

|                              |                  |                  |       |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| M <sub>базал</sub> (пф. ед.) | 11,5 [9,6; 14,2] | 10,6 [5,3; 13,1] | 0,315 |
| M <sub>охл</sub> (пф. ед.)   | 11,0 [8,9; 13,5] | 10,2 [6,3; 12,5] | 0,305 |
| M <sub>нагр</sub> (пф. ед.)  | 11,0 [9,0; 12,8] | 9,6 [5,4; 12,3]  | 0,212 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; SpO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом; M<sub>базал</sub> – кожный кровоток в исходном состоянии; M<sub>охл</sub> – кожный кровоток при локальном охлаждении; M<sub>нагр</sub> – кожный кровоток при локальном нагревании. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Таблица 3

Кожный кровоток на тыльной и вентральной стороне предплечья в первый день измерения (Д1)

Table 3

Skin blood flow on the dorsal and ventral side of the forearm on the first day of measurement (D1)

| Параметр                     | Тыльная сторона | Вентральная сторона |
|------------------------------|-----------------|---------------------|
| $M_{\text{базал}}$ (пф. ед.) | 7,8 [4,8; 11,1] | 10,4 [5,9; 13,0]*   |
| $M_{\text{охл}}$ (пф. ед.)   | 7,5 [4,8; 10,5] | 9,9 [5,6; 13,3]*    |
| $M_{\text{нагр}}$ (пф. ед.)  | 7,5 [4,2; 10,9] | 9,5 [5,2; 12,5]*    |

Примечание: \* –  $p < 0,001$  для тыльной стороны vs вентральной стороны. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

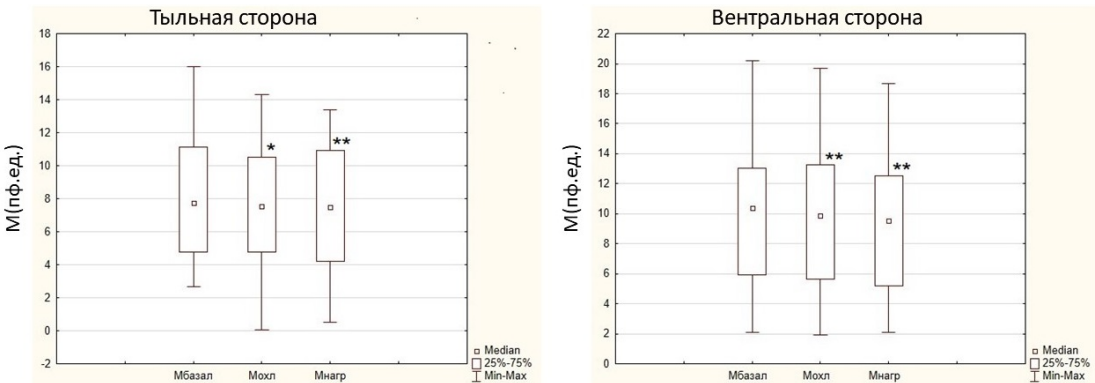


Рис. 2. Динамика кожного кровотока в ходе проведения температурных проб на тыльной и вентральной сторонах предплечья (Д1). \* –  $p < 0,05$  vs исходное состояние ( $M_{\text{базал}}$ ); \*\* –  $p < 0,01$  vs исходное состояние ( $M_{\text{базал}}$ )

Fig. 2. Dynamics of skin blood flow during thermal tests on the dorsal and ventral sides of the forearm (D1). \* –  $p < 0,05$  vs baseline ( $M_{\text{базал}}$ ); \*\* –  $p < 0,05$  vs baseline ( $M_{\text{базал}}$ )

Однако с учетом значений коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC), удовлетворительную воспроизводимость (ICC 0,4–0,75) имели только измерения перфузии кожи на тыльной стороне предплечья при локальном охлаждении и нагревании ( $M_{\text{охл}}$  и  $M_{\text{нагр}}$ ).

В нашей работе впервые проводилась оценка междневной индивидуальной воспроизводимости показателей кожной перфузии при температурных пробах (тепловая и холодная) в одной анатомической области (тыльная и вентральная стороны доминантного предплечья). Проведена оценка пространственной гетерогенности кожной перфузии путем ее сравнения на тыльной и вентральной сторонах доминантного предплечья.

Кожный кровоток характеризуется пространственной и функциональной гетерогенностью, обуславливающих вариабельность показателей ЛДФ, что способствует относительно низкой воспроизводимости метода при несоблюдении стандартных условий и методологии исследования [20].

Результаты нашего исследования продемонстрировали различие кожного кровотока на тыльной и вентральной сторонах предплечья. Показатели перфузии кожи на вентральной стороне были статистически значимо выше как в исходном состоянии, так и при локальном охлаждении и нагревании. Одна из возможных причин заключается в измерении кровотока на вентральной стороне предплечья через относительно короткий промежуток времени после проведения исследования на тыльной стороне этого же предплечья. Однако, с другой стороны, все измерения проводились последовательно одним и

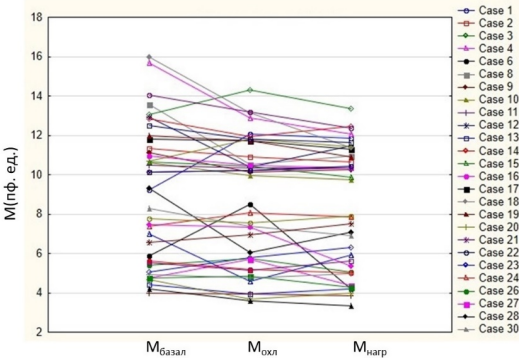


Рис. 3. Линейный график динамики кровотока для отдельных наблюдений:  $M_{\text{базал}}$  – кожный кровоток в исходном состоянии;  $M_{\text{охл}}$  – кожный кровоток при локальном охлаждении;  $M_{\text{нагр}}$  – кожный кровоток при локальном нагревании

Fig. 3. Linear graph of blood flow dynamics for individual observations.  $M_{\text{базал}}$  – skin blood flow in the baseline;  $M_{\text{охл}}$  – skin blood flow during local cooling;  $M_{\text{нагр}}$  – skin blood flow during local heating

тем же прибором «ЛАЗМА СТ», исключая возможную разницу при одновременных измерениях двумя разными приборами. Несмотря на статистическую значимость полученных различий, их клиническое значение, по-видимому, не велико, поскольку с обеих сторон предплечья отмечалась большая групповая вариабельность кожной перфузии (рис. 2, 3). Одним из факторов, обусловивших такую увеличенную групповую вариабельность, можно считать высокую гетерогенность перфузии кожи предплечья в исследуемой нами области ношения часов. Это еще раз подтверждает целесообразность предварительной



Таблица 4

## Междневная воспроизводимость показателей кожной перфузии, оцененная методом ЛДФ

Table 4

## Inter-day reproducibility of skin perfusion parameters assessed by LDF

| Параметр                     | Область исследования | День 1           | День 2           | CV          | ICC          |
|------------------------------|----------------------|------------------|------------------|-------------|--------------|
| M <sub>базал</sub> (пф. ед.) | Тыльная              | 7,8 [4,8; 11,1]  | 7,6 [5,2; 10,0]  | 13,0        | 0,34         |
|                              | Вентральная          | 10,4 [5,9; 13,0] | 9,6 [6,7; 11,3]  | 18,0        | 0,332        |
| M <sub>охл</sub> (пф. ед.)   | Тыльная              | 7,5 [4,8; 10,5]  | 6,6 [4,9; 10,0]  | <b>8,3</b>  | <b>0,56</b>  |
|                              | Вентральная          | 9,9 [5,6; 13,3]  | 8,9 [6,0; 10,9]  | 10,9        | 0,34         |
| M <sub>нагр</sub> (пф. ед.)  | Тыльная              | 7,5 [4,2; 11,0]  | 6,5 [4,6; 9,7]   | <b>19,9</b> | <b>0,563</b> |
|                              | Вентральная          | 9,5 [5,2; 12,5]  | 8,68 [5,6; 10,4] | 5,3         | 0,345        |

Примечание: CV – коэффициент вариации между субъектами; ICC – коэффициент внутриклассовой корреляции. Полужирным шрифтом выделены параметры, соответствующие условию CV<25 % и ICC>0,4. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

оценки перфузии кожи в смежных участках исследуемой области для выявления участков с очень низкой перфузией (2–3 пф. ед.) [1].

Несмотря на гетерогенность кожного кровотока, повысить воспроизводимость метода ЛДФ позволяет применение функциональных проб [14].

В проведенных ранее исследованиях при оценке воспроизводимости метода ЛДФ чаще применялась температурная проба с нагреванием [12, 21–23].

Реакция кожного кровотока на локальное нагревание заключается в разной степени вазодилатации, которая обусловлена по крайней мере двумя независимыми механизмами: быстро реагирующей системой (аксон-рефлекс) и более медленной системой, функционирующей через местное высвобождение NO из эндотелия сосудов [24, 25].

При оценке динамики кожной перфузии в ходе температурных функциональных проб мы получили статистически значимые изменения кожного кровотока, как при охлаждении, так и при нагревании на обеих сторонах предплечья. Однако ожидаемая направленность этих изменений (снижение при охлаждении и повышение при нагревании) была часто парадоксальной у ряда испытуемых на фоне высокой вариабельности перфузии с обеих сторон предплечья.

Для регистрации показателей ЛДФ и проведения функциональных температурных проб был использован протокол диагностики, указанный в официальной инструкции к прибору «ЛАЗМА СТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), где предусмотрено локальное нагревание до 35 °C в течение 4 минут. По имеющимся данным, значительная вазодилатация в коже предплечья, опосредованная аксон-рефлексом, достигалась и в температурном диапазоне 30–35 °C [26]. Тем не менее, с учетом полученных нами результатов, для тепловой пробы можно рекомендовать использование более высокой температуры (42 °C) для получения максимальной вазодилатации [27], либо при локальном нагревании до 35 °C увеличивать длительность тепловой пробы и/или промежуток времени после теста с охлаждением.

При оценке воспроизводимости ЛДФ локальное охлаждение используется реже. В настоящее время нет общепринятого протокола данного теста, а так-

же достаточного количества исследований по его воспроизводимости. Ответ кожного кровотока на локальное охлаждение характеризуется начальным снижением перфузии, за которым следует переходящая вазодилатация и вторичная прогрессирующая вазоконстрикция в зависимости от скорости и степени изменения температуры. Реакции опосредованы различными механизмами, включая активацию симпатических адренергических волокон [28]. Этот феномен также затрудняет стандартизацию ЛДФ при холодной пробе. В исследовании M. Roustit et al. [29] воспроизводимыми оказались показатели кожной перфузии, выраженные в виде CVС или в процентах от термонейтрального исходного уровня в ходе пробы с охлаждением до 15 °C в течение 30 минут. Несмотря на то, что по описанию авторов тест хорошо переносился, это довольно длительное исследование для использования в реальной клинической практике.

В представленном исследовании было показано, что все три показателя кожной перфузии (M<sub>базал</sub>, M<sub>охл</sub>, M<sub>нагр</sub>) имели приемлемую воспроизводимость как на тыльной, так и на вентральной стороне предплечья при ее оценке только по CV. Однако ряд авторов считают измерение воспроизводимым только если оно удовлетворяет сразу двум критериям: CV и ICC [16, 21].

Таковыми показателями оказались перфузия кожи при холодной (CV=8,3 %, ICC=0,56) и тепловой пробах (CV=19,9 %, ICC=0,563) на тыльной стороне предплечья.

Из приведенных данных можно заключить, что ICC является более строгим критерием воспроизводимости, чем CV.

Более высокая воспроизводимость показателей микрогемодиализации на коже тыльной стороны предплечья, имеющей волосистую кожу, возможно, обусловлена меньшей подверженностью кожного кровотока в данной области влияниям внешних условий [12] из-за отсутствия артериоло-венозных анастомозов и иннервации сосудов за счет как адренергических, так и симпатических холинергических нервных волокон [11].

Участки же кожи без волосистого покрова, к которым относят так называемые акральные части тела:

кожа пальцев, ушей, губ, ладоней и подошвенных частей стоп богата артериоло-венулярными анастомозами и имеет преимущественно симпатическую иннервацию [14]. Показатели перфузии кожи в таких участках наиболее подвержены влиянию внешних факторов, но кожа вентральной стороны предплечья обычно не относится к этому типу.

В нашем исследовании участок кожи не помещался маркером для измерения точно в одном и том же месте, ввиду непрактичности данного подхода в клинической функциональной диагностике [30]. Относительно низкая междневная воспроизводимость кожного кровотока в состоянии покоя может быть обусловлена в том числе этим фактором.

Полученные результаты исследования позволяют в дальнейшем улучшить диагностику нарушений периферического кровообращения, а также будут являться базисом для расчета размера выборки и выбора анатомической области для измерений при планировании других клинических исследований с применением данных диагностических технологий.

Помимо упомянутых выше, данное исследование имело следующие ограничения. Не исключался прием кофеина всеми участниками, хотя непосредственно перед исследованием (за 1–2 часа) испытуемые не употребляли кофеин-содержащие напитки. Кроме того, количество кофеина, содержащееся в стандартной чашке кофе или чая, значительно ниже, чем в исследовании, показавшем снижение постокклюзионной реактивности кожного кровотока после приема 200 мг кофеина [31].

У молодых женщины измерения проводились в разные фазы менструального цикла. Существующие данные по влиянию фазы цикла на кожный кровоток противоречивы. Включение женщин в исследование независимо от дня менструального цикла делают выборку более репрезентативной, а полученные результаты могут быть с большей степенью применимы к общей популяции.

Несмотря на имеющиеся ограничения в нашем исследовании, оно было направлено на выявление наиболее воспроизводимого показателя микрогемодинамики с использованием наименее дискомфортной функциональной пробы с оптимальной длительностью.

## Заключение

Оценка воспроизводимости методов измерения кожной перфузии является вынужденной диагностической мерой для сравнения результатов разных исследований, несмотря на физиологическую вариабельность кожной перфузии. В состоянии покоя и при температурных пробах перфузия кожи, оцененная методом ЛДФ, статистически значимо выше на вентральной стороне предплечья по сравнению с тыльной. Без специальных мер стандартизации измерений отмечается большая групповая вариабельность перфузии на обеих сторонах предплечья, а междневная воспроизводимость ЛДФ в состоянии покоя относительно низкая как на тыльной, так и на вентральной сторонах предплечья. Междневная воспроизводимость ЛДФ при тепловой и холодной пробах выше на коже тыльной стороны предплечья, чем на вентральной.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Литература / References

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity : guide for doctors. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
2. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека : монография. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с. [Dunaev AV. Multimodal'naya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkaneykh sistem organizma cheloveka : monografiya. Staryy Oskol, TNT, 2022:440. (In Russ.)].
3. Eun HC. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry. Clin Dermatol. 1995;13(4):337-347. Doi: 10.1016/0738-081X(95)00080-Y.
4. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data. Microvasc Res. 2022;144:104419. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104419.
5. Çekiç EG, Başaran Ö, Filiz Başaran N, Elmas O, Doğan V, Mert GÖ, Mert KU, Altun I, Akin F, Biteker M. Cutaneous microvascular reactivity and aortic elasticity in coronary artery disease: Comparison of the laser Doppler flowmetry and echocardiography. Microvasc Res. 2017;109:19-25. Doi: 10.1016/j.mvr.2016.09.00.3.
6. Škrha J, Horová E, Šoupal J, Valeriánová A, Malik J, Prázný M, Zima T, Kalousová M, Škrha J. Skin autofluorescence corresponds to microvascular reactivity in diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2022;36(7):108206. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108206.
7. Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremine VV, Zherebtsov EA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Alimicheva EA, Masalygina GI, Muradyan VF. Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus. Hum Physiol. 2017;43(6):693-699. Doi: 10.1134/S0362119717060020.
8. Korschake W, Lutze S, Haase H, Jünger M, Arnold A. Analysis of pigmented skin lesions and malignant melanoma by Laser Doppler flowmetry – Report of different cases and further analysis by a neuronal network. Clin Hemorheol Microcirc. 2021;76(4):525-533. Doi: 10.3233/CH-200876.
9. Рогаткин Д.А., Дунаев А.В., Лапаева Л.Г. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии // Мед. техника. – 2010. – Т. 260, № 2. – С. 30–37. [DA Rogatkin, AV Dunaev, LG. Lapayeva. Metrologicheskoe obespechenie metodov i priborov neinvazivnoj meditsinskoj spektrofotometrii. Meditsinskaya tekhnika. 2010;260(2):30-37. (In Russ.)].
10. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горишков А.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №3. – С. 41–50. [Mikhailova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkikh EV, Loktionova Yul, Dunaev AV, Sidorov VV, Drapkina OM. Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy



persons using devices of various modifications. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):41-50. (in Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

11. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):3-9. Doi: 10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x.

12. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*. 2010;79(2):102-108. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.

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

14. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010;109(4):1239-1246. Doi: 10.1152/japplphysiol.00414.2010.

15. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2004;50(1):73-78. Doi: 10.1016/j.vascn.2004.02.002.

16. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res*. 2011;82(3):326-332. Doi: 10.1016/j.mvr.2011.07.007.

17. Дунаев А.В., Новикова И.Н., Жеребцова А.И. и др. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем // Биотехносфера. – 2013. – Т. 29, № 5. – С. 44–53. [Dunaev AV, Novikova IN, Zherebcova AI, Krupatkin AI, Sokolovskij SG, Rafailov EhU. Analiz fiziologicheskogo razbrosa parametrov mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. *Biotehnosfera*. 2013;29(5):44-53. (In Russ.)].

18. Xu C, Sellke FW, Abid MR. Assessments of microvascular function in organ systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(6):H891-H905. Doi: 10.1152/ajpheart.00589.2021.

19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

20. Shirazi BR, Valentine RJ, Lang JA. Reproducibility and normalization of reactive hyperemia using laser speckle contrast imaging. *PloS One*. 2021;16(1):e0244795. Doi: 10.1371/journal.pone.0244795.

21. Ibrahimi K, De Graaf Y, Draijer R, Jan Danser AH, Maassen VanDenBrink A, van den Meiracker AH. Reproducibility and agreement of different non-invasive methods of endothelial function assessment. *Microvasc Res*. 2018;117:50-56. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.01.004.

22. Agarwal SC, Allen J, Murray A, Purcell IF. Comparative reproducibility of dermal microvascular blood flow changes in response to acetylcholine iontophoresis, hyperthermia and reactive hyperaemia. *Physiol Meas*. 2010;31(1):1-11. Doi: 10.1088/0967-3334/31/1/001.

23. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010;109(4):1229-1238. Doi: 10.1152/japplphysiol.00407.2010.

24. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001;91(4):1619-1626. Doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.

25. Stephens DP, Charkoudian N, Benevento JM, Johnson JM, Saumet JL. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(3):R894-901. Doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R894.

26. Roberts KA, van Gent T, Hopkins ND, Jones H, Dawson EA, Draijer R, Carter HH, Atkinson CL, Green DJ, Thi-

jssen DHJ, Low DA. Reproducibility of four frequently used local heating protocols to assess cutaneous microvascular function. *Microvasc Res*. 2017;112:65-71. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.03.005.

27. Johnson JM. Mechanisms of vasoconstriction with direct skin cooling in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1690-1691. Doi: 10.1152/ajpheart.00048.2007.

28. Roustit M, Maggi F, Isnard S, Hellmann M, Bakken B, Cracowski JL. Reproducibility of a local cooling test to assess microvascular function in human skin. *Microvasc Res*. 2010;79(1):34-39. Doi: 10.1016/j.mvr.2009.11.004.

29. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):503-508. Doi: 10.1016/j.tips.2006.07.008.

30. Melik Z, Princi T, Grill V, Cankar K. The effect of caffeine on cutaneous postocclusive reactive hyperaemia. *PloS One*. 2019;14(4):e0214919. Doi: 10.1371/journal.pone.0214919.

31. Turner CG, Stanhewicz AE, Wong BJ. Female Sex Hormone Effects on the Vasculature: Considering the Validity of Restricting Study Inclusion to Low-Hormone Phases. *Front Physiol*. 2020;11:596507. Doi: 10.3389/fphys.2020.596507.

## Информация об авторах

**Рыжкова Екатерина Геннадьевна** – аспирант кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-0069-1692.

**Моргунова Татьяна Борисовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: tanmorgun@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1500-1586.

**Рыжков Иван Александрович** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ РР, Москва, Россия, e-mail: riamed21@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0631-5666.

**Фадеев Валентин Викторович** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3026-6315.

## Authors information

**Ryzhkova Ekaterina G.** – Postgraduate Student, Department of Endocrinology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-0069-1692.

**Morgunova Tatyana B.** – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: tanmorgun@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1500-1586.

**Ryzhkov Ivan A.** – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Leading Researcher, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, e-mail: riamed21@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0631-5666.

**Fadeyev Valentin V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy Sciences, Head, Department of Endocrinology № 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3026-6315.



УДК 616.137-004.6-007.271.379-008.64  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-39-45

Н. Н. СТРЕЛЬЦОВА, А. П. ВАСИЛЬЕВ

## Особенности нелинейных динамических процессов микроциркуляции крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и сахарным диабетом 2-го типа

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111  
E-mail: vaschram@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 01.04.24 г.; принята к печати 14.06.24 г.

### Резюме

**Цель.** Изучить характер сдвигов параметров нелинейной динамики микроциркуляции крови (МЦК) у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) и сопутствующим сахарным диабетом (СД). **Материалы и методы.** Исследовано 60 пациентов с ОААНК мужского пола, медианный возраст 63,0 [59,0; 68,0] года, которые были разделены на 2 равнозначные по возрасту и основным клинико-анамнестическим данным группы: 1-я – пациенты без СД (n=45) и 2-я – с сопутствующим СД (n=15). Оценку нелинейных динамических процессов МЦК кожи стопы пораженной конечности осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование включало определение фрактальной размерности ( $D_0$ ,  $R/S$ ), энтропии ( $H_0$ ,  $H_i$ ) и анализ фазового портрета ( $D_2$ ,  $D_{2H}$ ). **Результаты.** Анализ нелинейно-динамических процессов МЦК показал статистически значимое снижение у больных ОААНК с сопутствующим СД по сравнению с группой пациентов без СД медианных значений параметров фрактальной размерности ( $D_0$ ,  $R/S$ ) на 30 % и показателей энтропии ( $H_i$ ) на 33 %. Это свидетельствует об уменьшении количества факторов, участвующих в координации деятельности микрососудистой системы, росте ее функциональной ригидности, ограничении ситуационной лабильности и уменьшении хаотичности поведения. **Заключение.** Изучение параметров нелинейной динамики позволяет получить дополнительные данные, имеющие важное клиническое значение для оценки патофизиологических особенностей заболевания. Полученные результаты указывают на сокращение резерва адаптивных возможностей регуляции МЦК при сочетании ОААНК с СД и ассоциируются с ухудшением прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, нелинейная динамика

**Для цитирования:** Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Особенности нелинейных динамических процессов микроциркуляции крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и сахарным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):39–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-39-45.

UDC 616.137-004.6-007.271.379-008.64  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-39-45

NINA N. STRELTSOVA, ALEXANDER P. VASILIEV

## Features of nonlinear dynamic processes of blood microcirculation in patients with obliterating atherosclerosis of lower limbs and diabetes mellitus 2 types

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
111, Melnikaite str., Tyumen, Russia, 625026  
E-mail: vaschram@rambler.ru

Received 01.04.24; accepted 14.06.24

### Summary

**Aim.** To study the nature of shifts in the nonlinear dynamics parameters of blood microcirculation (BMC) in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower limbs (OAALL) and concomitant diabetes mellitus (DM). **Materials and Methods.** Sixty male patients with OAALL, median age 63.0 [59.0; 68.0] years, who were divided into 2 groups equal in age and basic clinical and anamnestic data, were studied: 1 – patients without DM (n=45) and 2 – with concomitant DM (n=15). Nonlinear dynamic processes of BMC of the foot skin of the affected limb were assessed by laser Doppler flowmetry. The study included determination of fractal dimension ( $D_0$ ,  $R/S$ ), entropy ( $H_0$ ,  $H_i$ ) and phase portrait analysis ( $D_2$ ,  $D_{2H}$ ). **Results.** The analysis of nonlinear-dynamic processes of BMC has shown a statistically significant decrease of median values of fractal dimension parameters ( $D_0$ ,  $R/S$ ) by 30 % and entropy indices ( $H_i$ ) by 33 % in OAALL patients with concomitant DM in comparison with the group of patients without DM. This indicates a decrease in the number of factors involved in the

coordination of microvascular system activity, growth of its functional rigidity, limitation of situational lability and reduction of chaotic behavior. *Conclusion.* The study of nonlinear dynamics parameters provides additional data of important clinical significance for the assessment of pathophysiology of the disease. The results obtained indicate a reduction in the reserve of adaptive regulation of BMC in the combination of OAALL with DM and are associated with a worse prognosis of the disease.

**Keywords:** *obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower limbs, diabetes mellitus, microcirculation, laser Doppler flowmetry, nonlinear dynamics*

**For citation:** *Streletsova N. N., Vasiliev A. P. Features of nonlinear dynamic processes of blood microcirculation in patients with obliterating atherosclerosis of lower limbs and diabetes mellitus 2 types. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):39–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-39-45.*

## Введение

Получение информации о функциональном состоянии системы микроциркуляции крови (МЦК), как важнейшем элементе поддержания гомеостаза организма, всегда остается актуальным. Среди методов исследования периферической гемодинамики большую распространенность в условиях клиники получил неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанный на анализе амплитудно-частотных характеристик отраженного от эритроцитов микрососудистого русла пучка лазерного излучения. Данный метод позволяет получить представление об особенностях функционирования различных звеньев микрососудистого русла, резервных возможностях гемоперфузии тканей и др. Вместе с тем необходимо отметить, что фундаментальной особенностью функционирования микрогемодинамики является ее временная вариабельность, характеризующаяся изменением тканевой гемоперфузии и, как следствие, низкой воспроизводимостью. Данное обстоятельство является отражением сложной многоуровневой и многоконтурной регуляции МЦК, направленной на удовлетворение метаболических и гемодинамических запросов организма. На периферический кровоток оказывают влияние соматическая и вегетативная нервная система, гуморальные факторы, дыхательные и пульсовые колебания, газовый состав крови и др. Кроме того, на деятельности микрогемодикуляции сказываются факторы, определенные изменением условий окружающей среды. Это обуславливает постоянное присутствие переходных компенсаторно-адаптивных процессов. Понятно, что каждый раз регистрируемая даже при идентичных условиях микроциркуляторная картина будет уникальна.

Таким образом, МЦК представляет собой сложную динамическую, саморегулирующуюся систему, параметры которой строго хаотичны [1–3]. Анализ данной системы, отличающейся нелинейной динамикой колебательных процессов, с целью выявления универсальных свойств, характеризующих систему в целом, возможен с привлечением аппарата теории детерминированного хаоса [4]. В условиях выраженной вариабельности функционирования микрососудистого русла, оценка его с применением методов нелинейной динамики может дать более полное представление о физиологических процессах. Изучение таких фундаментальных свойств биологической системы, как фрактальная размерность, являющаяся показателем сложности процесса, по величине которого можно предсказывать поведение системы, энтропия, отражающая уровень информационной неопределенности, фазовый портрет, показывающий выражен-

ность хаотизации системы, позволят определить нестандартность микрокровотока, глубже понять характер его поведения, выраженность патофизиологических процессов и прогнозировать их исход [5, 6]. Исследование нелинейно-динамического поведения МЦК у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), проведенное нами ранее [7], выявило статистически значимое по сравнению с группой здоровых лиц уменьшение энергии колебательных процессов, фрактальной размерности, корреляционной размерности фазового портрета на фоне спастико-атонических нарушений микрососудов. Полученные данные, отражающие снижение сложности ЛДФ-сигнала, можно трактовать как ограничение хаотизации микрокровотока. Нам представляется ценным получение информации о поведении микрогемодикуляции как нелинейно-динамической системы у больных ОААНК с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД) значительно утяжеляющим течение и ухудшающим прогноз заболевания [8, 9]. Подтверждением клинических исследований может служить факт более выраженных нарушений микрососудистого русла при сочетании ОААНК с СД [10].

**Цель** исследования – изучить характер сдвигов параметров нелинейной динамики МЦК у пациентов с ОААНК и сопутствующим СД.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Тюменском кардиологическом научном центре. Обследовано 60 пациентов мужского пола с ангиографически подтвержденным ОААНК (медианный возраст 63,0 [59,0; 68,0] года), с синдромом перемежающейся хромоты ПБ стадии (по А. Б. Покровскому) и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) < 0,85. Из исследования исключались пациенты с заболеваниями крови, сложными нарушениями ритма (фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия) и сердечной недостаточностью выше II функционального класса (NYHA). У 53,7 % выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) и более 90 % исследуемых страдали артериальной гипертензией 1–2-й степени. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты не страдающие СД (n=45) и 2-я – с сопутствующим СД (n=15) без клинических проявлений микроангиопатии. Группы были равнозначны по возрасту и основным клинико-анамнестическим данным (табл. 1).

Базовая терапия заключалась в приеме аспирина, статинов, гипотензивных препаратов. Помимо общеклинических исследований, включавших также ангиографию нижних конечностей, оценку лодыжечно-плечевого индекса, проводилась ЛДФ кожи тыльной поверхности стопы пораженной ко-

Таблица 1

## Сравнительные параметры у пациентов с ОААНК 1-й и 2-й групп

Table 1

## Comparative parameters in patients with OAALL of groups 1 and 2

| Параметр                                       | Пациенты 1-й группы (n=45) | Пациенты 2-й группы (n=15) | p      |
|------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| АГ, %                                          | 93,3                       | 90,9                       | 0,78   |
| ИБС, %                                         | 64,4                       | 22,7                       | 0,61   |
| Курение, %                                     | 66,7                       | 63,6                       | 0,85   |
| Возраст, лет                                   | 63,0 [59,0; 67,5]          | 66,0 [66,0; 69,0]          | 0,30   |
| САД, мм рт. ст.                                | 130,0 [120,0; 140,0]       | 125,0 [115,0; 130,0]       | 0,64   |
| ДАД, мм рт. ст.                                | 80,0 [75,0; 90,0]          | 75,0 [70,0; 82,5]          | 0,12   |
| Глюкоза натощак, ммоль/л                       | 5,6 [5,1; 5,9]             | 6,8 [6,4; 10,5]            | <0,001 |
| ЛПИ, ед.                                       | 0,62 [0,5; 0,72]           | 0,58 [0,47; 0,8]           | 0,77   |
| Длительность клинических проявлений ОААНК, лет | 4,0 [2,0; 7,0]             | 5,0 [3,0; 6,0]             | 0,46   |

Примечание: здесь и далее результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p \leq 0,05$ . АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; САД – систолическое артериальное давление.

нечности. Исследование МЦК осуществлялось на аппарате «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия) в положении пациента лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации, при температуре в помещении  $+23 \pm 2$  °C. За 3-е суток до ЛДФ препараты с сосудорасширяющим действием отменяли. Оценка МЦК как нелинейно-динамического процесса основывалась на интерпретации колебаний гемоперфузии (ПМ) в рамках проявления «детерминированного хаоса». Количественная оценка параметров нелинейной динамики включала изучение фрактальности (fraktus – дробность), величины энтропии, как меры неопределенности, и составление фазового портрета [1]. Фрактальный анализ, характеризующий нерегулярность процесса, оценивали по величине фрактальной размерности ( $D_0$ ) с использованием метода Хаусдорфа по величине показателя Херста ( $R/S$ ). Если размерность Хаусдорфа ( $D_0$ ) служит для определения сложности структуры ЛДФ-граммы, то показатель  $R/S$  дает представление о динамичности процесса. Энтропия ( $H_0$ ) является количественной мерой неопределенности и свидетельствует о хаосе в системе регуляции кровотока микрососудистого русла.  $H_1$  – представляет собой величину энтропии, нормированную по отношению к величине ( $E_0$ ), связанной с перераспределением энергетических затрат в микроциркуляторном русле, сообщаемых эритроцитам при функционировании активных и пассивных факторов регуляции микрокровотока. Чем ниже показатель  $H_1$ , тем меньше вклад информационного компонента в величину  $H_0$ . Количественной оценкой фазового портрета, отражающего динамические связи системы, является корреляционная размерность ( $D_2$ ). Нормирование ее по  $E_0$  ( $D_{2H}$ ) позволяет оценить хаотический компонент поведения системы в независимых от энергии условиях. Матема-

тический расчет всех количественных показателей нелинейной динамики выполнен с помощью программного обеспечения, прилагаемого к аппарату ЛАКК-М, с использованием описанных математических формул [2, 4].

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (USA). Для определения вида распределения переменных применяли критерий Шапиро–Уилка. Поскольку распределение полученных параметров отличалось от нормального, для оценки их различий использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля, качественные параметры показаны в %. Для сопоставления качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice, и принципами Хельсинкской декларации ВМА и одобрено Комитетом по биометрической этике Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 128 от 21.02.2018 г.). Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие.

## Результаты исследования и их обсуждение

Как было показано нами в предыдущих исследованиях [11], МЦК кожи пораженной конечности у пациентов с ОААНК отличалась выраженными функциональными нарушениями спастико-атонического характера. На фоне депрессии механизмов активного контроля гемодикуляции установлено увеличение тонуса сосудов прекапиллярного



Таблица 2

## Показатели нелинейной динамики у пациентов с ОААНК 1 и 2 групп

Table 2

## Indicators of nonlinear dynamics in patients with OAALL of groups 1 and 2

| Показатель      | Пациенты 1 группа (n=45) | Пациенты 2 группа (n=15) | p            |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Do              | 1,26 [1,21; 1,32]        | 1,19 [1,17; 1,24]        | <b>0,022</b> |
| R/S             | 0,90 [0,65; 1,18]        | 0,63 [0,38; 0,88]        | <b>0,043</b> |
| Ho              | 0,29 [0,26; 0,33]        | 0,31 [0,26; 0,35]        | 0,27         |
| Hi              | 0,03 [0,03; 0,05]        | 0,02 [0,02; 0,04]        | <b>0,046</b> |
| D <sub>2</sub>  | 1,29 [1,20; 1,41]        | 1,37 [1,22; 1,46]        | 0,36         |
| D <sub>2h</sub> | 0,13 [0,10; 0,17]        | 0,11 [0,09; 0,19]        | 0,56         |
| Eo              | 12,5 [9,9; 16,2]         | 14,5 [9,4; 18,9]         | 0,51         |

Примечание: Do – размерность Хаусдорфа; D<sub>2</sub> – корреляционная размерность; D<sub>2h</sub> – корреляционная размерность, нормированная по энергии колебаний кровотока; Ho – относительная энтропия; Hi – энтропия-информация; Eo – относительная энергия; R/S – нормированный размах.

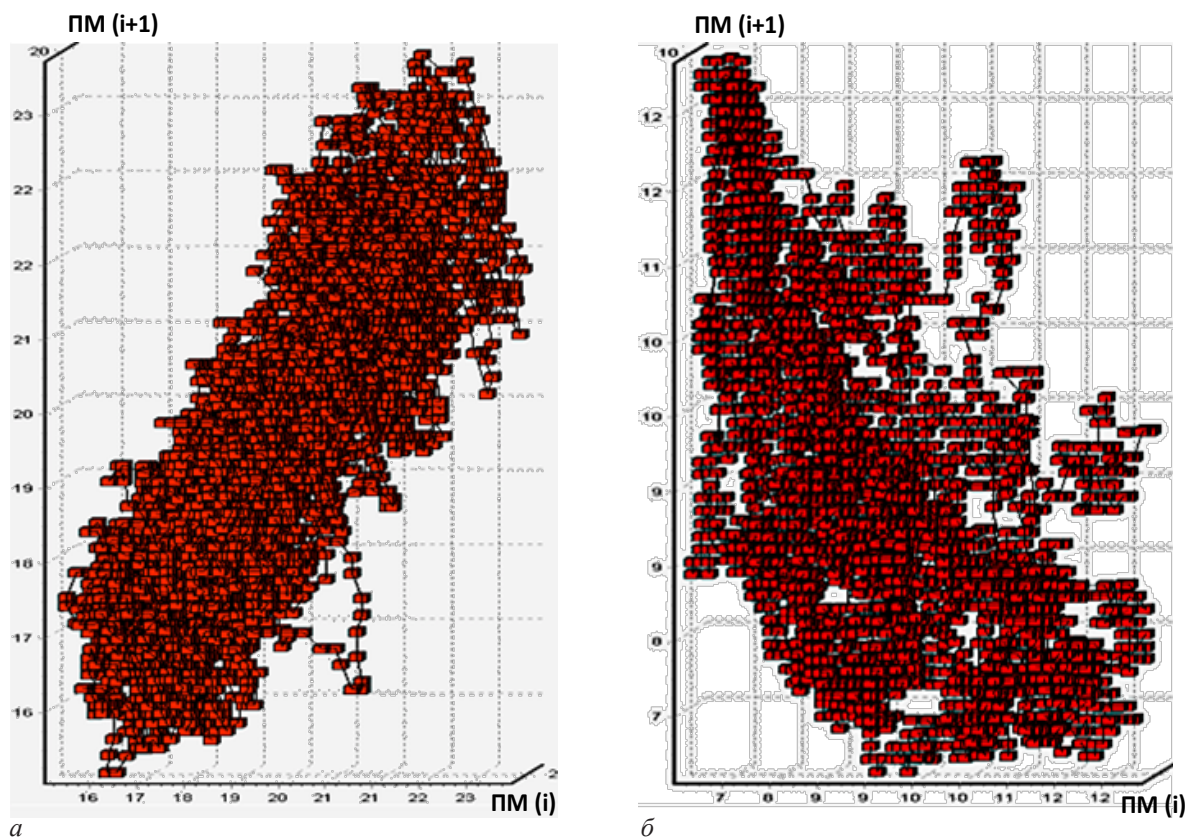
сегмента, ограничение нутритивного кровотока, усиление артериоловеноулярного шунтирования крови с развитием венозного полнокровия. У пациентов с сопутствующим СД наблюдались более выраженные статистически значимые сдвиги, охватывающие практически все сегменты микрососудистого русла [10]. Выраженные нарушения параметров амплитудно-частотных ритмических колебаний микрокровотока при спектральном анализе ЛДФ у пациентов с ОААНК с сопутствующим СД, обнаруженные в предыдущих исследованиях, нашли отражение в исследовании параметров нелинейной динамики (табл. 2).

Наибольшие сдвиги показателей у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы выявлены при изучении фрактальности, которая включала фрактальную размерность (Do) и индекс Херста (R/S). Фрактальная размерность отражает нерегулярность, изменчивость процесса и служит индикатором количества факторов, оказывающих влияние на систему МЦК. Индекс Херста, как дополнительный метод оценки фрактальности, дает представление об изменении динамики перфузии во времени. Хотя в обеих рассматриваемых группах пациентов показатель R/S оставался менее 1, что указывает на регулярный повторяемый характер динамики гемоперфузии, у пациентов с сочетанием перемежающейся хромоты с СД наблюдалось еще большее статистически значимое снижение показателей фрактальной размерности (Do, R/S). Этот факт свидетельствует о росте ригидности системы, ее повышенной устойчивости к действию факторов регуляции и ограничению их количества [2, 12]. Уменьшение сложности организации системы, упрощение механизмов контроля ее функционирования сопровождается уменьшением адаптивного потенциала микрососудистого русла [1, 13]. На фоне снижения параметров фрактальной динамики отмечается уменьшение величины нормированных показателей хаотического поведения системы (Hi). Поскольку любая биологическая система способна подстраиваться,

в соответствии с постоянно меняющимися условиями ее существования, полагают, что хаос, способствуя повышению степени свободы, обеспечивает оперативное переключение режима функционирования [14]. Одной из важных характеристик динамической системы является оценка ее фазового портрета, т.е. движение точки, определяющей состояние системы в некоторый момент времени. Совокупность точек фазового портрета представляет собой корреляционную связь между разной величиной перфузии. Другими словами, фазовый портрет определяет взаимосвязь показателя гемоперфузии со скоростью ее изменения [1]. Величина корреляционной размерности (D<sub>2</sub>) микроциркуляции крови как мера сложности процесса подвержена выраженной индивидуальной вариабельности. Вместе с тем во 2-й группе пациентов наблюдалась некоторая тенденция к увеличению этого параметра, не достигшая, однако, уровня статистической значимости. Подобную ориентацию корреляционной размерности у больных ОААНК с СД можно объяснить наличием у них диабетической нейропатии различной степени выраженности, сопровождающейся частичной блокадой симпатической регуляции МЦК [10]. Неоднозначное влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на изучаемые параметры хорошо известно [15].

Анализ МЦК как динамической системы предполагает использование временных связей. При этом состояние изучаемой системы во времени оценивается по движению т.н. фазовой точки по траектории в фазовом пространстве. Это позволяет графически отобразить поведение системы [16]. Таким образом, графическое изображение нелинейных физиологических процессов – фазовый портрет – дает общую картину поведения системы [16].

На рисунке показаны фазовые портреты пациентов с ОААНК (А) и ОААНК с СД (Б), построенные по ЛДФ-граммам. У пациента А фазовый портрет представлен равномерной плотностью фазовых точек в центре фазового пространства без разброса по периферии. Это свидетельствует о достаточной



Примеры фазовых портретов ЛДФ-грамм пациентов с ОААНК (а) и ОААНК с СД (б). Ось абсцисс – амплитуда предыдущей точки величины ПМ ( $i$ , перфузионных единиц). Ось ординат – амплитуда последующей точки величины ПМ ( $i+1$ , перфузионных единиц). Нелинейные показатели. а:  $D_0 - 1,25$ ;  $R/S - 1,59$ ;  $H_0 - 0,041$ ;  $D_2 - 1,61$ ;  $D_{2h} - 0,173$ . б:  $D_0 - 1,35$ ;  $R/S - 0,49$ ;  $H_0 - 0,025$ ;  $D_2 - 1,43$ ;  $D_{2h} - 0,101$ . ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ПМ – показатель микроциркуляции в начальной ( $i$ ) и последующей ( $i+1$ ) точке исследуемого ряда; СД – сахарный диабет

Examples of phase portraits of LDF grams of patients with OAALL (a) and OAALL with DM (b). The abscissa axis is the amplitude of the previous point of the IM value ( $i$ , perf. units). The ordinate axis is the amplitude of the subsequent point of the IM value ( $i+1$ , perf. units). Nonlinear indicators. a:  $D_0 - 1,25$ ;  $R/S - 1,59$ ;  $H_0 - 0,041$ ;  $D_2 - 1,61$ ;  $D_{2h} - 0,173$ . б:  $D_0 - 1,35$ ;  $R/S - 0,49$ ;  $H_0 - 0,025$ ;  $D_2 - 1,43$ ;  $D_{2h} - 0,101$ . LDF – laser Doppler flowmetry; OAALL – obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; PIM – microcirculation indicator at the initial ( $i$ ) and subsequent ( $i+1$ ) points of the series under study; DM – diabetes mellitus

сложности построения системы, высоком разнообразии поведения и степени хаотизации тканевой гемоперфузии. Фазовый портрет пациента Б отличается уменьшением плотности фазовых точек в центре и некоторым смещением циклического облака на периферию фазового пространства. Это указывает на то, что изменение перфузии в данном случае менее разнообразно (менее хаотично), чем у пациента А. Особенности графических изображений фазовых портретов представленных пациентов подтверждаются сдвигами показателей нелинейной динамики. Более низкие значения корреляционной размерности ( $D_2$ ) и корреляционной размерности, нормированной по уровню свободной энергии ( $D_{2h}$ ), величины энтропии ( $H_0$ ) и показателя Херста при сочетании ОААНК с СД у пациента Б свидетельствуют об упрощении системы, уменьшении хаотического компонента в ее функционировании и ограничении процесса саморегуляции [17].

Таким образом, СД вносит существенные изменения в нелинейно-динамические процессы МЦК у пациентов с ОААНК, характеризующиеся упрощением ее регуляции, снижением хаотизации и повышением функциональной ригидности. Подобные сдвиги

указывают на уменьшение адаптивного потенциала системы и ухудшение прогноза заболевания [6].

### Заключение

В отличие от пациентов 1-й группы, у пациентов с ОААНК и сопутствующим СД поражение микрососудистого русла усугубляется развитием диабетической микроангиопатии, усиливающей несостоятельность МЦК и накладывающей отпечаток на течение заболевания и его прогноз. Негативное влияние СД на периферический кровоток хорошо известно, в том числе и у пациентов с перемежающейся хромотой. В то же время анализ поведения параметров нелинейной динамики МЦК, проведенный в настоящей работе, позволил получить ценную дополнительную информацию, расширяющую наши представления в области изучаемой патологии. Было показано, что сочетание СД с ОААНК сопровождается снижением значений фрактальной размерности, свидетельствующим об ограничении количества факторов, оказывающих влияние на тканевую гемоперфузию, делаая МЦК более ригидной и функционально менее лабильной. Снижение при этом сложности структуры ЛДФ-сигнала и уменьшение выраженности



хаотизации системы указывают на ограничение ее компенсаторно-адаптивного потенциала.

Изучение нелинейной природы физиологических систем является перспективным, интенсивно развивающимся направлением, позволяющим получить принципиально новую, дополнительную информацию.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 С. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity : guide for doctors. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
2. Кроновер Р. Фракталы и хаос в динамических системах: перевод с англ. – М.: Техносфера, 2006. – 120 С. [Kronover R. Fractals and chaos in dynamic systems: translation from English. Moscow, Technosphere, 2006:120. (In Russ.)].
3. Goldberg EL, Rigney DR, West BD. Chaos and fractals in human physiology. In the world of science. 1990;(4):25-32.
4. Безручко Б.П., Короновский А.А., Трубецков Д.И., Храмов А.Е. Путь в синергетику: Экскурс в десяти лекциях. – М.: Ленанд, 2015. – 304 С. [Bezruchko BP, Koronovskij AA, Trubeckov DI, Hramov AE. Way to synergetics: Insight in 10 lectures. Moscow, Lenand, 2015:304. (In Russ.)].
5. Танканга А.В., Тихонова И.В., Чемерис Н.К. Нелинейный анализ изменений динамики периферического кровотока кожи человека в процессе старения // Вестн. новых мед. технол. – 2006. – Т. 3, № 13. – С. 96–98. [Tankanag AV, Tikhonova IV, Chemeris NK. Nonlinear analysis of changing in dynamics of cutaneous blood flow during the aging process in human. J New Med Technol. 2006;13(3):96-98. (In Russ.)].
6. Liao TE, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Chung FP, Chao TF, Liao JN, Yang HW, Lo MT, Chen SA. Nonlinear Heart Rate Dynamics Before and After Paroxysmal Atrial Fibrillation Events. Acta Cardiol Sin. 2022;38(5):594-600. Doi: 10.6515/ACS.202209\_38(5).20220328A.
7. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П. Особенности нелинейных динамических процессов и их взаимосвязь с показателями микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Лазерная мед. – 2022. – Т. 2, № 26. – С. 15–20. [Streltsova NN, Vasiliev AP. Non-linear dynamic processes and their correlation with indicators of microcirculation in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries according to laser doppler flowmetry. Laser Med. 2022;26(2):15-20. (In Russ.)]. Doi: 10.37895/2071-8004-2022-26-2-15-20.
8. Куликова А.Н. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета II типа (этиопатогенез, клиника, диагностика, хирургическое и медикаментозное лечение, профилактика): автореф. дис. ... д.м.н. – Саратов, 2009. – 38 С. [Kulikova AN. Obliterating atherosclerosis of lower limb arteries associated with type II diabetes mellitus (etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, surgical and drug treatment, prevention): abstract of abstract of thesis. ... MD. Saratov, 2009:38. (In Russ.)].
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. – М., 2019. – 89 С. [National recommendations for the diagnosis and treatment of lower limb arteries diseases. Moscow, 2019:89. (In Russ.)].
10. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П., Тодосийчук В.В. Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 2, № 18. – С. 28–34. [Streltsova NN, Vasiliev AP, Todosiichuk VV. Skin microhemodynamics in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries and diabetes mellitus type 2. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):28-34. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34.
11. Васильев А.П. Стрельцова Н.Н., Саламова Л.А. Функциональное состояние микрогемодинамики кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2017. – Т. 4, № 16. – С. 35–41. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Salamova LA. Functionality of skin microhemocirculation in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries as per laser doppler flowmetry. Regional hemodynamics and microcirculation. 2017;16(4):35-41. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-35-41.
12. Зуева М.В. Нелинейные фракталы: приложения в физиологии и офтальмологии. Обзор // Офтальмология. – 2014. – Т. 1, № 11. – С. 4–11. [Zueva MV. Nonlinear fractals: applications in physiology and ophthalmology. Ophthalmol Russ. 2014;11(1):4-11. (In Russ.)]. Doi: 10.18008/1816-5095-2014-1-4-11.
13. Xiong LI, Garfinkel A. Are physiological oscillations physiological? J Physiol. 2023. Doi: 10.1113/JP285015.
14. Судаков К.В. Функциональные системы. – М.: РАМН, 2011. – 319 С. [Sudakov KV. Functional systems. Moscow, RAMS, 2011:319. (In Russ.)].
15. Эйдукайтис А., Варонецкас Г., Жемайтите Д. Изменение хаотичности сердечного ритма у здоровых испытуемых в ходе функциональных проб и различных стадий сна // Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием и III школы-семинара «Медленные колебательные процессы в организме человека: теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». – Новокузнецк, 2007. – С. 68–74. [Eidukaitis A, Varonetskaskas G, Zemaityte D. Changes in the randomness of heart rhythm in healthy subjects during functional tests and different stages of sleep. Materials of the V All-Russian Symposium with international participation and the III school-seminar «Slow oscillatory processes in the human body: theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine». Novokuznetsk, 2007:68-74. (In Russ.)].
16. Кроновер Р.М. Фракталы и хаос в динамических системах. – М.: Техносфера, 2006. – 120 С. [Kronover RM. Fractals and chaos in dynamic systems. Moscow: Technosphere, 2006:120. (In Russ.)].
17. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы / Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Кучерик А.О., Троицкий Д.П. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 61–67. [Krupatkin AI, Sidorov VV, Kucherik AO, Troitsky DP. Modern possibilities to analyse the behavior of microhemocirculation as nonlinear dynamic system. Regional blood circulation and microcirculation. 2010;9(1):61-67. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-61-67.



**Информация об авторах**

**Стрельцова Нина Николаевна** – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: sss@infarkta.net, ORCID: 0000-0001-8675-9103.

**Васильев Александр Петрович** – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: vaschram@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4931-5383.

**Authors information**

**Streltsova Nina N.** – Scientific Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: sss@infarkta.net ORCID: 0000-0001-8675-9103.

**Vasiliev Alexander P.** – MD, Head Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: vaschram@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4931-5383.

УДК 616.24-002-036.22-07+612.15+615.835.5  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-46-55

М. А. СКЕДИНА<sup>1</sup>, А. А. КОВАЛЕВА<sup>1</sup>, В. М. МАНУЙЛОВ<sup>2</sup>

## Применение метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для сравнительной оценки реакции микроциркуляторного русла на искусственную вентиляцию легких и терапию кислородно-гелиевой смесью у пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, вызванной COVID-19

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия  
123007, Россия, Москва, шоссе Хорошевское, д. 76а

<sup>2</sup> Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова, г. Пушкино, Россия  
141206, Россия, Московская область, г. Пушкино, Авиационная ул., д. 35  
E-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 16.05.24 г.; принята к печати 05.07.24 г.

### Резюме

**Цель** – проведение сравнительного анализа реакции микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19), тяжелое течение, отягощенное артериальной гипертонией, на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и терапию термической кислородно-гелиевой смесью (КГС). **Материалы и методы.** 9 пациентов находились на масочной ИВЛ и 13 получали терапию КГС. Дыхание КГС проводили при концентрации газов: O<sub>2</sub> – 30 %, He – 70 %; температура КГС на выходе из нагревателя +95 °C (при поступлении пациенту – до +65 °C). Показатели кровотока в МЦР регистрировали ультразвуковым высокочастотным доплерографом, датчиком с частотой 20 МГц на ногтевом валике большого пальца руки. **Результаты.** В ходе исследования: на ИВЛ показатели кровотока в МЦР у пациентов носили вариативный характер. Увеличение скорости кровотока в МЦР происходило за счет притока крови по артериолярному звену вследствие высоких значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) (до 100 уд./мин), что составляло от 0,741 см/с до 2,428 см/с в разные дни наблюдения. Показатель периферического сопротивления кровотоку (PI) был высоким, соответствовал 1,332, в некоторые дни его значение возрастало на 13,7–26,7 %. Показатели капиллярного кровотока были на уровне низких скоростей – в среднем 0,181 см/с. При терапии КГС сразу после сеанса происходило увеличение скорости кровотока во всех звеньях МЦР: в артериолярном и капиллярном на 7 %, в веноулярном почти в 3 раза относительно первичного исследования. Снижались индексы: сопротивления периферического кровотока PI – с 1,56 до 1,155 и тонуса сосудов RI – с 0,87 до 0,714. Положительный эффект терапии КГС отмечали через 30 мин, 60 мин и в последующие дни мониторинга МЦР.

**Ключевые слова:** COVID-19, кислородно-гелиевая терапия, искусственная вентиляция легких, микроциркуляторное русло, ультразвуковое исследование

**Для цитирования:** Скедина М. А., Ковалева А. А., Мануйлов В. М. Применение метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для сравнительной оценки реакции микроциркуляторного русла на искусственную вентиляцию легких и терапию кислородно-гелиевой смесью у пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, вызванной COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):46–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-46-55.

UDC 616.16: 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-46-55

MARINA A. SKEDINA<sup>1</sup>, ANNA A. KOVALEVA<sup>1</sup>,  
VLADIMIR M. MANUYLOV<sup>2</sup>

## Application of high-frequency Doppler ultrasound for comparative assessment of the response of the microcirculatory bloodstream to artificial ventilation and therapy with an oxygen-helium mixture in patients with severe viral pneumonia caused by COVID-19

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences  
76a, shosse Horoshyovskoe, Moscow, Russia, 123007

<sup>2</sup> Rozanov Moscow Regional Hospital  
35, Aviacionnaya str., Moscow Oblast, Pushkino town, Russia, 141206  
E-mail: skedina@imbp.ru

Received 16.05.24; accepted 05.07.24

### Summary

**The aim.** To perform a comparative analysis of microcirculatory bed (MCB) response in patients with viral pneumonia (COVID-19), severe course, aggravated by arterial hypertension on artificial lung ventilation (ALV) and thermal oxygen-helium

mixture (OHM) therapy. Materials and methods. 9 patients were on mask ALV and 13 received OHM therapy. The OHM therapy was performed at gas concentration: O<sub>2</sub> – 30 %, He – 70 %; the OHM temperature at the heater output was +95 °C (patients received it with  $t =$  up to +65 °C). The blood flow parameters in the MCB were recorded by ultrasound dopplerograph, 20 MHz sensor on the nail shaft of the thumb. Results. The study has shown that the blood flow parameters in MCB were variable in patients on ALV. The increase in the blood flow velocity in MCB was due to blood inflow through the arteriolar link as a result of high values of HR (up to 100 beats/min), which ranged 0.741 – 2.428 cm/s on different days of observation. The PI index was high – 1.332, some days its value increased by 13.7–26.7 %. Capillary blood flow indicators were low and averaged 0.181 cm/s. After OHM therapy, the blood flow velocity increased in all links of MCB: in the arteriolar and capillary by 7 %, in the venular almost 3 times as compared to the primary study. The PI index decreased from 1.56 to 1.155, vascular tone RI from 0.87 to 0.714. The positive effect of OHM therapy was observed after 30 min, 60 min and on subsequent days of MCB monitoring.

**Keywords:** COVID-19, oxygen-helium mixture, helium-oxygen therapy, artificial lung ventilation, microcirculatory bed, ultrasound study

**For citation:** Skedina M. A., Kovaleva A. A., Manuylov V. M. Application of high-frequency Doppler ultrasound for comparative assessment of the response of the microcirculatory bloodstream to artificial ventilation and therapy with an oxygen-helium mixture in patients with severe viral pneumonia caused by COVID-19. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):46–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-46-55.

## Введение

Современный мир столкнулся с чрезвычайно острой проблемой – лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее последствий. Применяемая терапия направлена на поддержание жизненно важных функций организма и не является специфической. Актуальной проблемой является разработка новых методов терапии, направленных на скорейшую стабилизацию функций пациента и деструкцию вируса.

Исследования показали, что SARS-CoV-2 поражает непосредственно эндотелиальные клетки [1, 2]. Это указывает на то, что COVID-19 является сосудистым заболеванием и нарушение регуляции эндотелия сосудов может играть центральную роль в патогенезе полиорганных нарушений [3, 4].

Одним из основных проявлений COVID-19 является гипоксия. При этом показано, что причиной гипоксии является не только поражение альвеол легочной ткани, но и непосредственно клеток крови эритроцитов. Происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцитов [5]. Это подтверждается повышением уровня ферритина, D-димера, продуктов деградации фибриногена [6]. Данные механизмы способствуют развитию гипоксии и гипоксемии.

Одним из способов компенсации гипоксии является дыхание кислородом [7]. Использование кислорода для дыхания требует строгого контроля, поскольку возможны побочные эффекты в виде гиперкапнии и угнетения дыхательного центра. При повреждении легких вирусом SARS-CoV-2 компенсаторные механизмы легких не способны справиться с нагрузками, в результате чего развивается гиповентиляция, тахипноэ, снижение объемной скорости кровотока и гипоксия, что способствует нарушению энергетического обмена в клетках организма. Восстановление газообмена с использованием для дыхания кислорода не всегда является успешным [8], поскольку при тяжелом течении заболевания имеет место сочетание системной дисфункции эндотелия и активации тромбоцитарно-сосудистого механизма тромбоза с эмболизацией различных органов [1, 9].

Восстановление эффективной доставки кислорода органам и тканям является основной задачей проводимой терапии. В клинической практике для лечения больных с гипоксемической формой дыхательной недостаточности с успехом применяется терапия термической кислородно-гелиевой смесью (КГС). Она показала свою эффективность при лечении тяжелых пневмоний [10], бронхиальной астмы

[11], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [12–14] и других заболеваний.

В настоящее время метод лечения подогреваемой КГС [15] используется для лечения пациентов с COVID-19 в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского [10], в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко МО РФ и других медицинских центрах [16].

Мониторинг состояния системы гемостаза и микроциркуляции при COVID-19 очень важен для оценки тяжести и прогноза заболевания, а также своевременной коррекции выявленных нарушений [17].

В последние годы кожное кровообращение стало доступным и потенциально репрезентативным для изучения механизмов функции МЦР. Сосудистая система едина и поражения ее носят системный характер [18]. Кроме того, неинвазивные ультразвуковые (УЗ) методы исследования делают кожное кровообращение моделью для изучения функции МЦР при различных патологических состояниях [19, 20]. Современные неинвазивные методы диагностики МЦР позволяют визуализировать и оценить такие параметры системы микроциркуляции, как направление движения кровотока, линейную (прямое измерение) и объемную скорости по срезу исследуемой ткани, тип преобладающего кровотока: артериолярный, веноулярный, капиллярный, шунтирующий, что дает широкие возможности для диагностики [21].

**Целью** работы является изучение влияния масочной искусственной вентиляции легких и дыхания термической кислородно-гелиевой смесью на состояние системы микроциркуляции при вирусной пневмонии с тяжелым течением, отягощенной артериальной гипертензией.

## Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В. Н.». Всего обследовано 48 пациентов в возрасте 32 – 82 лет, находящихся в отделении реанимации с диагнозом «вирусная пневмония, тяжелое течение» (J12.8, U07.1 МКБ-10). Этиологическая диагностика COVID-19 проводилась при поступлении пациента методом ПЦР в лаборатории на Амплификаторе CFX 90 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США 2021). Для визуализации объема и степени поражения легочной ткани выполнялась компьютерная томография (КТ) легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования



Таблица 1

Количественные характеристики кровотока, регистрируемые высокочастотным ультразвуковым доплерографом у здоровых людей в покое\*

Table 1

Quantitative blood flow characteristics recorded by high-frequency ultrasound Doppler in healthy subjects at rest\*

| Значения показателей при кровотоке с капиллярным кровенаполнением |              |                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Показатель                                                        | Значение     | Наименование показателя                                                                                                   |
| Vs, см/с                                                          | 1,732±0,219  | Максимальная линейная систолическая скорость                                                                              |
| Vm, см/с                                                          | 1,079±0,181  | Средняя линейная скорость по кривой максимальной скорости                                                                 |
| Vd, см/с                                                          | 0,603±0,288  | Максимальная линейная диастолическая скорость                                                                             |
| Vas, см/с                                                         | 0,618±0,213  | Средняя линейная систолическая скорость                                                                                   |
| Vam, см/с                                                         | 0,517±0,215  | Средняя линейная скорость по кривой средней скорости                                                                      |
| Vad, см/с                                                         | 0,549±0,261  | Средняя линейная диастолическая скорость                                                                                  |
| Vakd, см/с                                                        | 0,231±0,102  | Конечная диастолическая скорость                                                                                          |
| Qs, мл/мин                                                        | 0,8118±0,103 | Объемная систолическая скорость                                                                                           |
| Qas, мл/мин                                                       | 0,2435±0,164 | Средняя объемная систолическая скорость                                                                                   |
| Qam, мл/мин                                                       | 0,1088±0,173 | Средняя объемная скорость                                                                                                 |
| PI<br>PI=(Vs–Vd)/Vm                                               | 1,28±0,491   | Индекс Гослинга (индекс пульсации – отражает упруго-эластические свойства кровеносных сосудов)                            |
| RI<br>RI=(Vs–Vd)/Vs                                               | 0,8±0,12     | Индекс Пурсело (индекс циркуляторного напряжения – отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения) |

\* Обобщенные данные собственных наблюдений ГНЦ РФ-ИМБП РАН за период 2006–2021 гг. [23].

аппаратом (Brilliance iCT Philips, США, 2021) и соответствовало рентгенологическим признакам КТ– 3, 4.

Основная терапия проводилась согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (версия 10 от 08.02.2021 г.) [7].

Пациенты относились к разным возрастным группам и имели различные хронические заболевания: у 45,8 % была выявлена артериальная гипертензия (АГ) 1–2-й степени, у 6,3 % – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 31,2 % – сочетание ИБС и сахарного диабета 2-й степени, 4,1 % страдали ХОБЛ, 2 % – мочекаменной болезнью, 4,2 % – хронической венозной недостаточностью, 6,4 % – не имели сопутствующей патологии.

Поскольку пациенты имели различную сопутствующую патологию, вследствие чего имели дисфункцию эндотелия различной степени выраженности, для корректной сравнительной оценки влияния масочной ИВЛ и термической КГС на систему микроциркуляции сопоставляли данные пациентов, которые страдали умеренной АГ.

Критерии включения пациентов с АГ были следующими: артериальное давление, определенное путем трехкратного измерения, 140/90 мм рт. ст., возраст от 60 до 70 лет, нормальный уровень глюкозы натощак, отсутствие признаков или симптомов сосудистых или других сопутствующих заболеваний.

Критериями исключения были: вторичные формы артериальной гипертензии – на основании анамнеза и стандартных лабораторных анализов, сахарный диабет, заболевание коронарных, периферических или мозговых артерий, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, онкологические заболевания и др.

Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике.

Всем пациентам проводилась гипотензивная терапия по показаниям и мониторинг артериального давления.

Все пациенты постоянно находились на дыхании кислородом, часть из них – на масочной ИВЛ, и составляли 1-ю группу (n=9), часть получала кислород методом инсuffляции. У пациентов, получавших кислород методом инсuffляции, проводилась терапия КГС – 2-я группа (n=13). Терапия термической КГС осуществлялась в положении лежа при помощи ингалятора для дыхания подогретой КГС «Ингалит-В2-01» производства ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН». Дыхание КГС проводилось в соответствии с методикой, утвержденной Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ [15], с использованием индивидуального загубника при концентрации газов: O<sub>2</sub> – 30 %, He – 70 %; при температуре КГС на выходе из нагревателя +95 °С (при поступлении пациенту – до +65 °С). Режим терапии: 5 мин ингаляции КГС, 5 мин отдыха – 3 цикла (до 4 раз в сутки). Контроль за состоянием пациентов осуществлялся с помощью стационарных поверенных пульсоксиметров (Armed Y200, Армед, Россия, 2021 г.), отображающих частоту пульса (уд./мин) и уровень сатурации (SpO<sub>2</sub>) крови в %.

Терапию КГС проводили до 15 суток, УЗ мониторинг системы МЦР проводили до, сразу после, через 30 мин и 60 мин сеанса КГС. УЗ-мониторинг системы МЦР у пациентов на ИВЛ проводили до 21 суток (3 раза в сутки).

Таблица 2

Значения кровотока в МЦР у пациентов 1 группы (на ИВЛ) и 2 группы (на КГС терапии) при первом обследовании

Table 2

Values of blood flow in the MCB in group 1 (AV) and group 2 (OHM therapy) patients at the first examination

| Показатель кровотока в МЦР | Группа пациентов                   |                                             |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
|                            | на ИВЛ (n=9), возраст: 61 (60; 63) | на терапии КГС (n=13), возраст: 62 (60; 70) |
| Vs, см/с                   | 0,956 (0,909; 1,35)                | 0,928 (0,844; 1,144)                        |
| Vas, см/с                  | 0,191 (0,178; 0,239)               | 0,205 (0,186; 0,242)                        |
| Vm, см/с                   | 0,715 (0,55; 0,831)                | 0,643 (0,465; 0,696)                        |
| Vam, см/с                  | 0,157 (0,138; 0,179)               | 0,168 (0,158; 0,17)                         |
| Vd, см/с                   | 0,469 (0,047; 0,469)               | 0,375 (0,122; 0,469)                        |
| Vad, см/с                  | 0,134 (0,104; 0,142)               | 0,145 (0,126; 0,15)                         |
| Vakd, см/с                 | 0,165 (0,158; 0,171)               | 0,165 (0,153; 0,191)                        |
| Qs, мл/мин                 | 0,751 (0,714; 1,06)                | 0,729 (0,663; 0,898)                        |
| Qas, мл/мин                | 0,15 (0,14; 0,188)                 | 0,161 (0,146; 0,19)                         |
| Qam, мл/мин                | 0,124 (0,108; 0,14)                | 0,132 (0,124; 0,134)                        |
| PI                         | 1,011 (0,659; 2,11)                | 1,182 (0,509; 2,143)                        |
| RI                         | 0,657 (0,51; 0,974)                | 0,835 (0,398; 0,887)                        |
| ЧСС, уд/мин                | 81,5 (73,5; 89,5)                  | 69 (61; 82)                                 |
| SpO <sub>2</sub> , %       | 96,5 (92,5; 98,5)                  | 95 (88; 97)                                 |

Значения показателей кровотока в МЦР регистрировали при помощи ультразвукового высокочастотного доплерографа (УВД) «Минимакс-Допплер-К» производства ООО «СП-Минимакс» [22], Россия, Санкт-Петербург, датчиком с частотой 20 МГц, непрерывного излучения. Область исследования – ногтевой валик большого пальца руки. Анализировали качественные характеристики – доплерограмма и количественные характеристики кровотока – значения линейных и объемных скоростей, а также индексы кровотока, при этом выбирали безартефактный фрагмента доплерограммы. Качественный анализ позволяет установить доминирующий тип кровотока, который может различаться при наличии физиологических реакций или патологий со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС).

Оценивали характеристики кровотока, получаемые в результате автоматического обсчета спектра прибором [21]. Линейные и объемные показатели кровотока в МЦР приведены в табл. 1.

*Порядок статистической обработки данных.* Сравнение разных групп пациентов осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для несвязных групп с принятым уровнем значимости  $p=0,05$ . Динамика изменения показателей оценивалась при помощи непараметрического критерия Вилкоксона для связанных групп принятым уровнем значимости  $p=0,05$ . Данные представлены как медианы (Me) с 25-м процентилем (25-пр) и 75-м процентилем (75-пр).

#### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 2 представлены данные показателей кровотока в МЦР пациентов, находившихся на ИВЛ – 1 группа и пациентов, получавших терапию КГС – 2 группа при первом обследовании.

Как видно из данных табл. 2 показатели кровотока у пациентов из разных групп практически не отличаются. Они соответствовали низким показателям скорости кровотока в артерио-венулярном (Vs, Vd) и капиллярном (Vam) звеньях МЦР и средними значениями индексов кровотока (PI, RI).

В ходе терапии показатели кровотока в МЦР у пациентов на масочной ИВЛ (1 группа) носили вариативный характер. Разброс показателей (в течение ежедневного наблюдения) скорости кровотока в артериолярном звене Vs в разные дни наблюдения колебался от 0,741 см/с до 2,428 см/с, в веноулярном звене Vd от 0,112 см/с до 1,35 см/с, в капиллярном Vam – от 0,135 см/с до 0,343 см/с, что составляло от – 35 % до + 44,6 % от первоначального наблюдения. Состояние сосудов МЦР по данным индексов кровотока не было стабильным. Значения индекса PI в некоторые дни наблюдения возрастали на 13,7–26,7 %. Показатели индекса сопротивления сосудов RI имели высокие значения за все время наблюдения. Состояние ССС у пациентов данной группы было напряженным, о чем свидетельствуют высокие значения ЧСС до 100 уд./мин. Показатель насыщения крови кислородом колебался SpO<sub>2</sub> от 83,5 до 98 %. Устойчивого прироста по кровенаполнению МЦР у данной группы пациентов не отмечено.

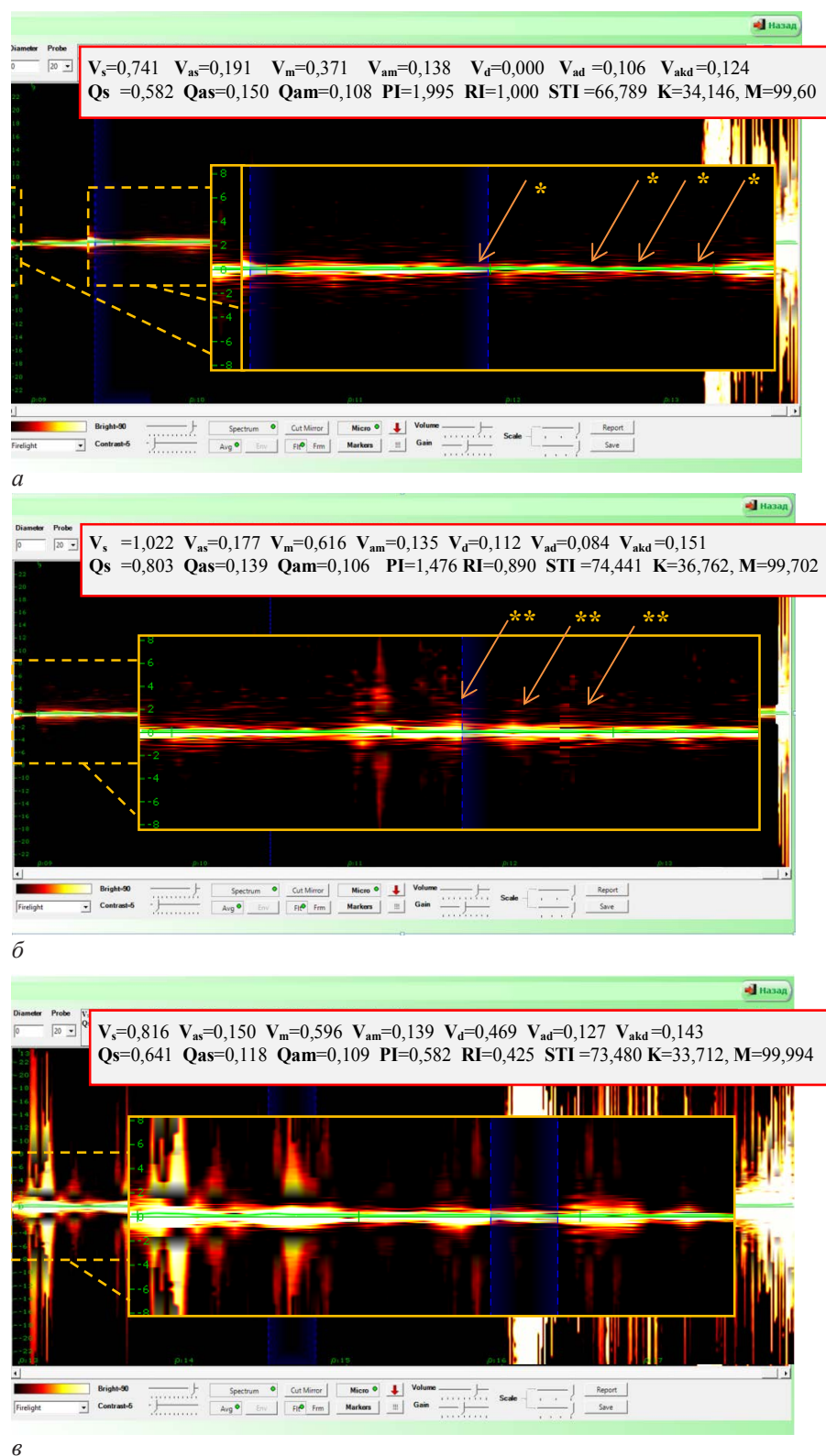


Рис. 1. Допплерограммы пациентки из группы 1. (Возраст – 61 год; находилась на ИВЛ, переведена из отделения реанимации на 11 день): *а* – 3-й день (ЧСС – 101 уд/мин,  $SpO_2$  – 94 %); показатели кровотока в МЦР снижены, спазмы сосудов (\*), высокий индекс RI; *б* – 5-й день (ЧСС – 93 уд/мин,  $SpO_2$  – 99 %); кровоток капиллярный присутствует артериолярный компонент (\*\*); увеличение показателей линейной и объемной скоростей в артериолярном звене МЦР на 40 %, в веноулярном звене на 22 %, снижение в капиллярном звене на 5,2 %, снижение индекса RI на 11 %; *в* – 7-й день (ЧСС – 83 уд/мин,  $SpO_2$  – 95 %); кровоток капиллярный; снижение показателей линейных и объемных скоростей в артериолярном звене МЦР на 20 %, увеличение показателей линейных и объемных скоростей в капиллярном звене на 3 %, в веноулярном звене более чем в 3 раза, снижение PI на 70,8 %, RI на 57,5 %. Динамика показателей кровотока на доплерограммах *б* и *в* (в % выражении) представлена относительно *а*

Fig. 1. Dopplerograms of a female patient from group 1. (Age: 61 years; she was on ALV, transferred from the intensive care unit on day 11): *a* – day 3 (HR – 101 beats/min,  $SpO_2$  – 94 %); blood flow indices in the MCB are reduced, vasospasms (\*), high RI index; *b* – day 5 (HR – 93 beats/min,  $SpO_2$  – 99 %); capillary blood flow with arteriolar component (\*\*); increase of linear and volumetric velocity indices in the arteriolar part of MCB by 40 %, in the venular part by 22 %, decrease in the capillary part by 5,2 %, decrease of RI index by 11 %; *v* – 7 day (HR – 83 beats/min,  $SpO_2$  – 95 %); capillary blood flow; decrease of linear and volumetric velocity indices in the arteriolar part of MCB by 20 %, increase of linear and volumetric velocity indices in the capillary part by 3 %, in the venular part more than 3 times, decrease of PI by 70,8 %, RI by 57,5 %. Dynamics of blood flow parameters on dopplerograms *b* and *v* (in % terms) is presented in relation to *a*



Таблица 3

Динамика показателей кровотока в МЦР, ЧСС и SpO<sub>2</sub> у пациентов в ходе терапии КГС (2-я группа)  
Представлены усредненные данные за 15 дней наблюдения у всех пациентов данной группы

Table 3

Dynamics of blood flow parameters in MCB, HR and SpO<sub>2</sub> in patients during OHM therapy (group 2).  
Averaged data for 15 days of observation in all patients of this group are presented

| Показатели кровотока в МЦР          |                  | Точки измерения показателей |                                     |                                       |                                        |
|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                                     |                  | до проведения терапии КГС   | сразу после терапии КГС             | через 30 мин после терапии КГС        | через 60 мин после терапии КГС         |
| Линейные скорости кровотока, см/с   | Vs               | 1,05<br>(0,844; 1,331)      | 1,125<br>(1,022; 1,369)             | 1,073<br>(0,937; 1,434)               | 1,158<br>(0,928; 1,331)                |
|                                     | Vm               | 0,645<br>(0,465; 0,78)      | 0,665<br>(0,54; 0,795)              | 0,667<br>(0,471; 0,776)               | 0,5775<br>(0,483; 0,78)**<br>p=0,0897  |
|                                     | Vd               | 0,122<br>(0; 0,469)         | 0,375<br>(0; 0,469)                 | 0,234<br>(0; 0,384)                   | 0,1825<br>(0; 0,469)                   |
|                                     | Vas              | 0,228<br>(0,193; 0,266)     | 0,231<br>(0,21; 0,257)*<br>p=0,0641 | 0,2535<br>(0,193; 0,323)              | 0,2405<br>(0,206; 0,302)               |
|                                     | Vam              | 0,168<br>(0,156; 0,189)     | 0,18<br>(0,158; 0,199)              | 0,1785<br>(0,148; 0,203)              | 0,172<br>(0,157; 0,184)                |
|                                     | Vad              | 0,127<br>(0,107; 0,146)     | 0,129<br>(0,106; 0,162)             | 0,116<br>(0,109; 0,128)               | 0,116<br>(0,111; 0,138)                |
|                                     | Vakd             | 0,165<br>(0,14; 0,192)      | 0,191<br>(0,162; 0,205)             | 0,1645<br>(0,135; 0,191)              | 0,1735<br>(0,143; 0,208)               |
| Объемные скорости кровотока, мл/мин | Qs               | 0,825<br>(0,663; 1,046)     | 0,884<br>(0,803; 1,075)             | 0,843<br>(0,736; 1,127)               | 0,9095<br>(0,729; 1,046)               |
|                                     | Qas              | 0,179<br>(0,152; 0,209)     | 0,181<br>(0,165; 0,202)             | 0,1995<br>(0,151; 0,254)*<br>p=0,0677 | 0,189<br>(0,162; 0,237)                |
|                                     | Qam              | 0,132<br>(0,123; 0,148)     | 0,141<br>(0,124; 0,157)             | 0,1405<br>(0,116; 0,16)               | 0,135<br>(0,123; 0,145)                |
| Индексы кровотока                   | PI               | 1,564<br>(1,097; 2,057)     | 1,155<br>(0,901; 1,966)             | 1,5775<br>(1,22; 2,383)               | 1,6085<br>(1,179; 2,263)**<br>p=0,0449 |
|                                     | RI               | 0,868<br>(0,653; 1)         | 0,714<br>(0,559; 1)                 | 0,9025<br>(0,716; 1)                  | 0,972 (0,69; 1)**<br>p=0,028           |
| Пульс, уд./мин                      | ЧСС              | 69 (61; 84)                 | 72 (62; 84)                         | 69 (58; 83)                           | 71 (53; 88)                            |
| Уровень сатурации, %                | SpO <sub>2</sub> | 94 (88; 97)                 | 92 (86; 95)*<br>p=0,082             | 93 (91; 96)**<br>p=0,0173             | 94 (90; 96)**<br>p=0,035               |

\* – относительно данных до терапии КГС; \*\* – относительно данных сразу после терапии КГС.

Допплерограммы в динамике у пациентки из группы 1 представлены на рис. 1.

Динамика показателей кровотока в МЦР у пациентов при терапии термической КГС (2-я группа) представлена в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, все звенья МЦР реагируют на сеансы дыхания термической КГС. Сразу после сеанса отмечается увеличение скорости кровотока в артериальном (Vs) и капиллярном звене (Vam) на 7 %, в веноулярном звене (Vd) почти в 3 раза. Через 30 мин отмечено небольшое снижение показателей скорости кровотока относительно показателей сразу после сеанса КГС, но через 60 мин значения скорости кровотока в МЦР возрастают. Они становятся выше показателей до дыхания КГС в артериальном звене на 10,3 %, в капиллярном звене на

2 %, в веноулярном звене на 49,6 %. Значения средней объемной скорости кровотока выше в исследуемом объеме ткани, как сразу после сеанса КГС, так и через 30 и 60 мин после сеанса. Индексы кровотока (PI и RI) сразу после сеанса имели тенденцию к снижению, однако достоверно увеличивались (p=0,0449, p=0,028) в течение 60 мин после дыхания КГС.

Значения ЧСС у пациентов колебались в пределах 69–71 уд./мин, показатель SpO<sub>2</sub> был на уровне 92–94 %.

Следует отметить положительный эффект терапии КГС на состояние МЦР пациентов данной группы на следующий день наблюдения до сеанса дыхания КГС.

Допплерограммы в динамике у пациента данной группы представлены на рис. 2.

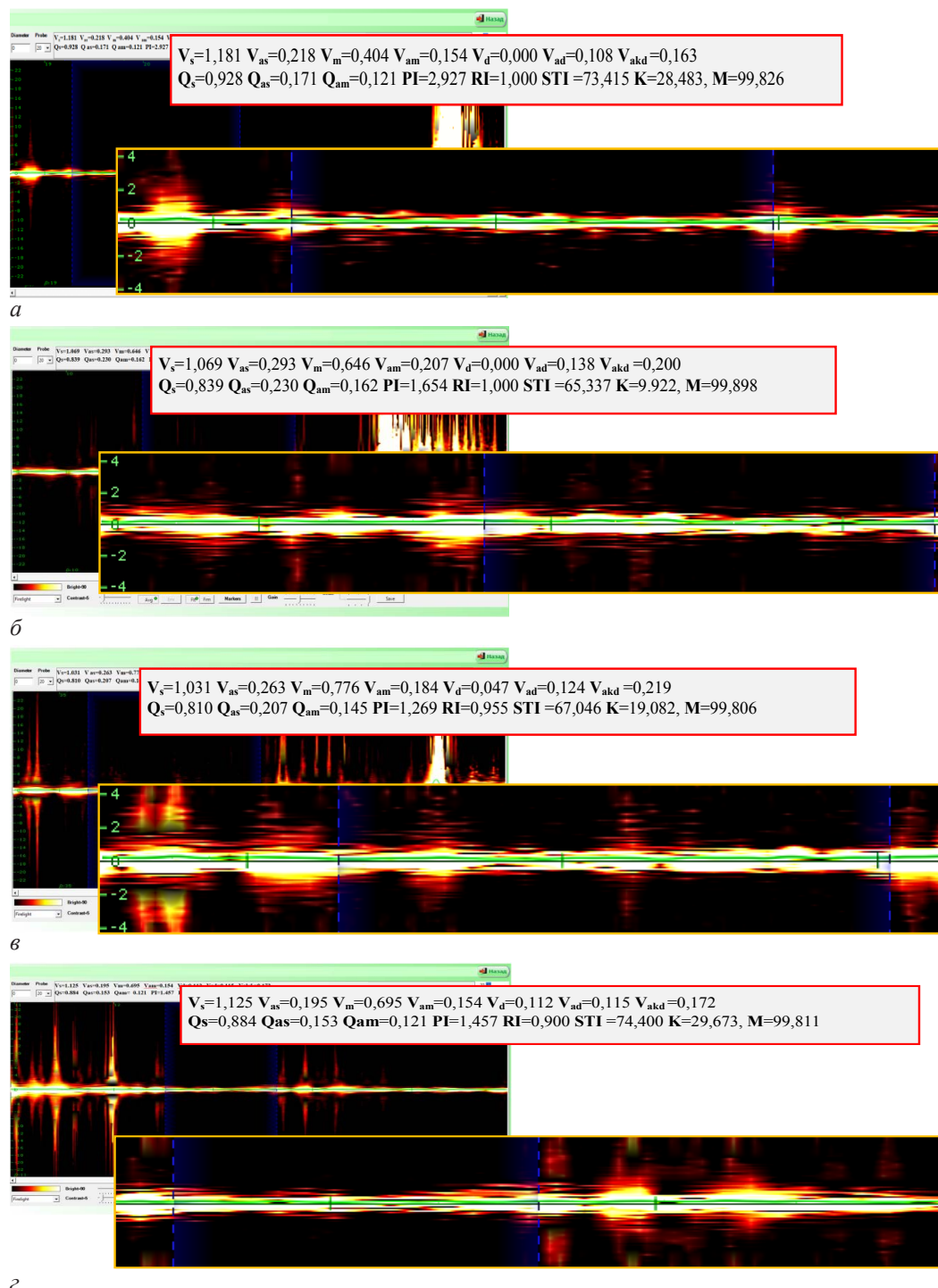


Рис. 2. Пример доплерограмм пациентки 2-й группы (возраст – 62 года; получила 11 сеансов терапии КГС, представлены доплерограммы 5-го сеанса; переведена из реанимации через 6 дней после поступления): *а* – перед сеансом (ЧСС – 86 уд./мин,  $SpO_2$  – 87 %); кровоток капиллярный, спазмы сосудов (\*); *б* – сразу после сеанса (ЧСС – 74 уд./мин,  $SpO_2$  – 88 %); кровоток капиллярный; снижение линейной и объемной скоростей в артериальном звене МЦР на 9,5 %, увеличение линейных скоростей в венозном звене на 27 %, увеличение линейных и объемных скоростей в капиллярном звене более чем на 30 %. Снижение индекса PI на 43,5 %; *в* – через 30 мин после сеанса (ЧСС – 101 уд./мин,  $SpO_2$  – 85 %); кровоток капиллярный; снижение линейной и объемной скоростей в артериальном звене МЦР на 12,7 %, увеличение линейных скоростей в венозном звене на 15 %, линейных и объемных скоростей в капиллярном звене порядка 20 %. Снижение индексов кровотока PI на 56,6 %, RI на 4,5 %; *г* – через 60 мин после сеанса (ЧСС – 92 уд./мин,  $SpO_2$  – 89 %); кровоток капиллярный, снижение линейной и объемной скоростей в артериальном звене МЦР на 4,7 %, увеличение линейной скорости в венозном звене на 4,5 %. Линейные и объемные скорости в капиллярном звене на уровне показателей фрагмента *а*. Снижение индексов кровотока PI на 50,2 %, RI на 10,0 %. Динамика показателей кровотока на доплерограммах *б*, *в* и *г* представлена относительно *а*

Fig. 2. An example of dopplerograms of a female patient of group 2 (age – 62 years; received 11 sessions of OHM therapy, dopplerograms of the 5th session are presented; transferred from intensive care 6 days after admission): *a* – before session (HR – 86 beats/min,  $SpO_2$  – 87 %); capillary blood flow, vasospasms (\*); *б* – immediately after session (HR – 74 beats/min,  $SpO_2$  – 88 %); capillary blood flow; decrease of linear and volumetric velocities in arteriolar part of MCB by 9.5 %, increase of linear velocities in venular part by 27 %, increase of linear and volumetric velocities in capillary part by more than 30 %. Decrease in PI index by 43.5 %; *в* – 30 min after the session (HR – 101 beats/min,  $SpO_2$  – 85 %); capillary blood flow; decrease of linear and volumetric velocities in arteriolar link of MCB by 12.7 %, increase of linear velocities in venular link by 15 %, linear and volumetric velocities in capillary link by about 20 %. Decrease of blood flow indices PI by 56.6 %, RI by 4.5 %; *г* – 60 min after the session (HR – 92 beats/min,  $SpO_2$  – 89 %); capillary blood flow, decrease of linear and volumetric velocities in the arteriolar link of MCB by 4.7 %, increase of linear velocity in the venular link by 4.5 %. Linear and volumetric velocities in capillary link at the level of indices of fragment *a*. Blood flow indices PI decreased by 50.2 %, RI by 10.0 %. Dynamics of blood flow indices on dopplerograms *б*, *в* and *г* is presented relative to *a*

В настоящее время установлено, что наиболее частым сопутствующим заболеванием, которое осложняет течение COVID-19, является АГ, распространенность которой у пациентов наблюдается от 9 до 35 % случаев [24]. В нашем исследовании это составило 45,8 %. Следует отметить, что у пациентов, страдающих хроническими сосудистыми заболеваниями, наблюдаются нарушения в системе микроциркуляции в виде эндотелиальной дисфункции.

Структурные и функциональные изменения во всей сосудистой системе являются характерными признаками при эссенциальной АГ, в которых задействованы как активные, так и пассивные механизмы регуляции кровотока [25]. Наиболее характерными признаками нарушения в системе микроциркуляции при АГ являются: вазомоторная дисфункция эндотелия микрососудов, уменьшение дилататорного резерва МЦР, повышение веноулярного кровенаполнения [26], снижение плотности капиллярной сети, при этом отмечено снижение как числа функционирующих капилляров, так и общего числа капилляров [18, 27]. Пациенты с отягощенным анамнезом находятся в группе высокого риска при развитии вирусной пневмонии COVID-19 и имеют неблагоприятный прогноз и высокую вероятность развития декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [26].

Увеличение уровня «базовой перфузии» кровотока у больных с АГ происходит не за счет увеличения капиллярного кровотока, который определяет «истинную» перфузию тканей, а вследствие усиления артерио-веноулярного шунтирования кровотока в обход капиллярного русла, что создает условия для «синдрома обкрадывания кровотока» и формирования венозного полнокровия [28, 29].

Мониторинг МЦР методом УВД у пациентов при вирусной пневмонии с тяжелым течением, отягощенный эссенциальной АГ, на масочной ИВЛ и термической терапии КГС показал следующие результаты. На масочной ИВЛ увеличение скорости кровотока в МЦР происходило за счет притока крови по артериолярному звену,  $V_s$  колебалась в пределах 0,741 см/с до 2,428 см/с, что соответствовало высоким значениям ЧСС до 100 уд./мин. На доплерограммах отчетливо видно присутствие артериолярного компонента (рис. 1, б). Данный эффект ИВЛ еще больше увеличивает уровень «базовой перфузии», но не «истинную» перфузию. Идет небольшая разгрузка веноулярного звена (увеличение показателя  $V_d$  по группе с 0,375 см/с до 0,505 см/с), однако показатели периферического сопротивления кровотоку остаются высокими. Показатели капиллярного кровотока колебались в различные дни наблюдения, но оставались на уровне показателя низких скоростей – от 0,135 см/с до 0,343 см/с. Элементы спазмов сосудов отмечались за весь период наблюдения.

Следует отметить, что в работе [30] показано, что у больных на ИВЛ отмечены серьезное повреждение гликокаликса и увеличение содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления по сравнению с больными без ИВЛ.

При дыхании термической КГС сразу после сеанса отмечается увеличение скорости кровотока в

артериолярном и капиллярном звеньях на 7 %, в веноулярном звене в 3 раза. Снижаются индексы периферического кровотока и тонуса сосудов с высоких значений до средних:  $PI$  с 1,564 до 1,155,  $RI$  с 0,868 до 0,714. Наблюдается эффект вазодилатации сосудов,  $V_d$  возрастает с 0,122 до 0,375, что, по-видимому, связано с термическим эффектом КГС. Температурные эффекты подогретой КГС очень важны для организма. При дыхании нагретой КГС происходит непосредственная передача тепла тканям организма (теплопроводность гелия в 5,8 раза выше, чем у азота) [31], вследствие чего происходит стимуляция тепловых рецепторов верхних дыхательных путей, это способствует активации ряда регуляторных механизмов, которые, возможно, приводят к вазодилатации сосудов органов и тканей и, как следствие, к снижению периферического сопротивления току крови. Это подтверждается и нашими наблюдениями – индексы периферического кровотока и тонуса сосудов снижаются при дыхании термической КГС, что увеличивает венозный отток.

Поскольку увеличивается диффузионная способность в легких [31], то возрастает и оксигенация артериальной крови, что способствует улучшению обменных процессов и увеличению трофики тканей организма. Положительный эффект терапии КГС наблюдается длительное время.

Кроме того, термическая КГС не обладает общей и специфической токсичностью, мутагенностью, эмбриотоксичностью, тератогенностью, канцерогенностью, не вызывает аллергии, что позволяет использовать ее при различных заболеваниях и состояниях [32].

Следует отметить, что, используя метод УВД можно оценить реакцию всех звеньев МЦР на воздействие, а не усредненное значение «базовой перфузии» в объеме тканей, как при ЛДФ-исследовании [33, 34].

### Заключение

При тяжелом течении вирусной пневмонии (COVID-19) у пациентов с эссенциальной АГ на масочной ИВЛ и при терапии с использованием термической КГС методом УВД получены количественные характеристики кровотока в МЦР, позволяющие оценить эффект от проводимой терапии. Используя метод УВД можно оценить реакцию всех звеньев МЦР (артериолярного, веноулярного, капиллярного) на воздействие. Несмотря на изменения в сосудистой системе при эссенциальной АГ и эндотелиит, вызванный коронавирусной инфекцией, отмечается положительная реакция МЦР пациентов на терапию термической КГС.

*Работа выполнена в рамках темы FMFR-2024-0038 РАН*

### Благодарности / Acknowledgements

Авторы благодарят А. Т. Логунова – Генерально-го директора специализированного конструкторского бюро ЭО при Институте медико-биологических проблем РАН за предоставленное оборудование для



проведения терапии КГС. / The authors thank A. T. Logunov, General Director of Specialized Design Bureau of Experimental Equipment at the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, for providing equipment for OHM therapy.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e278. Doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. Doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-391. Doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thrombosis Haemostasis*. 2020;18(6):1421-1424. Doi: 10.1111/jth.14830.
- Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu Ji, Zhang L, Li Q, Gu J, Liang S, Zhao Q, Liu J. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Res Square*. Preprint. Doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 8.1, 8.2.-2. Версия 10 (08.02.2021). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) (дата обращения: 01.08.2024). [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 8.1, 8.2.-2. Versiya 10 (08.02.2021). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) (accessed: 01.08.2024). (in Russ.)].
- Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии // Рус. мед. журн. – 2020. – № 9. – С. 2–6. [Gromov AA, Kruchinina MV, Rabko AV. COVID-19: therapy possibilities in reserve. *Russ Med J*. 2020;9:2-6. (In Russ.)].
- Tarnawski AS, Ahluwalia A. Endothelial cells and blood vessels are major targets for COVID-19-induced tissue injury and spreading to various organs. *World J Gastroenterol*. 2022;28(3):275. Doi: 10.3748/wjg.v28.i3.275.
- Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С.533–543. [Shogenova LV, Varfolomeev SD, Bykov VI, Tsybenova SB, Ryabokon' AM, Zhuravel SV, Utkina II, Gavrilov PV, Petrikov SS, Chuchalin AG, Panin AA. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):533-543. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.
- Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Heliumoxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*. 1990;98:693-698. Doi: 10.1378/chest.98.3.693.
- Shogenova LV, Godyaev MY, Tretyakov AV, Kozyr AS, Kononikhin AS, Shogenova LV, Chuchalin AG. Effect of t-HeO2 on Central hemodynamics and oxygen transport in patients with COPD exacerbation and acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2019;54:PA2290. Doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2290.
- Jolliet P, Watremez C, Roeseler J, Ngengiyumva JC, de Kock M, Clerbaux T, Tassaux D, Reynaert M, Detry B, Liistro G. Comparative effects of helium-oxygen and external positive endexpiratory pressure on respiratory mechanics, gas exchange, and ventilation-perfusion relationships in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2003;29:1442-1450. Doi: 10.1007/s00134-003-1864-2.
- Beurskens CJ, Wösten-van Asperen RM, Preckel B, Juffermans NP. The Potential of Heliox as a Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults and Children: A Descriptive Review. *Respiration*. 2015;89:166-174. Doi: 10.1159/000369472.
- Павлов Б.Н., Плаксин С.Е., Бойцов С.А., Черкашин Д. Методика «Лечение подозреваемыми кислородно-гелиевыми смесями острых воспалительных и бронхообструктивных заболеваний легких с помощью аппарата «Ингалит». Утв. ФУ МБЭП при МЗ РФ 26.01.2001. – М., 2001. URL: <https://www.ingalit.ru/> (дата обращения: 20.08.2024). [Pavlov BN, Plaskin SE, Boytsov SA, Cherkashin D. Methods of treatment with heated oxygen-helium mixtures of acute inflammatory and broncho-obstructive pulmonary diseases using the "Ingalit" apparatus. Approved by the FU MBEP under the Ministry of Health of the Russian Federation on January 26, 2001. Moscow, 2001. URL: <https://www.ingalit.ru/> (accessed: 20.08.2024). (in Russ.)].
- Шогенова Л.В. Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляций β2-агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА // Эффективная фармакотер. – 2010. – № 27. – С. 34–40. [Shogenova LV. Effects of using heliox as a working gas during inhalation of β2-agonists using a nebulizer in patients with achievements of BA. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;(27):34-40. (In Russ.)].
- COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Петрищев Н.Н., Халепов О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С.90–98. [Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YA, Vlasov TD. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(3):90-98. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
- Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S and Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertension*. 2011;29(8):1569-1576. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328348b653.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-372. Doi: 10.1152/japplphysiol.00858.2007.

20. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47-64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
21. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N, Papp M, Egorkina A, Girina M, Skedina M, Kovaleva A. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373-381. Doi: 10.3233/CH-16204.
22. Петрищев Н.Н., Васина Е.Ю., Корнеев Н.В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. – СПб.: СП-Минимакс, 2009. – 20 С. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Korneev NV, Skedina MA, Girina MB. The method for determining the reactivity of the microvasculature vessels and the vasomotor function of the endothelium using high-frequency dopplerography. Saint-Petersburg, SP-Minimax, 2009:20. (In Russ.)].
23. Скедина М.А., Ковалева А.А., Носовский А.М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 76–86. [Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovsky AM. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):76-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. Doi: 10.1056/Nejmoa2002032.
25. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при АГ по данным ЛДФ // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(1):49-60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.
26. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;(130):304-309. Doi: 10.20452/pamw.15272.
27. Serne EH, Gans ROB, terMaaten JC, Tangelder GJ, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension*. 2001;38(2):238-242. Doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.
28. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(6):501-503. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x.
29. Tehrani S, Gille-Johnson P. Microvascular dysfunction in patients with critical COVID-19, a pilot study. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2021;56(6):964-968. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001803.
30. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tépasse PR, Fobker M, Kuhn J, Braune S, Gobel U, Tholking G, Grotschel A, Pavenstadt H, Vink H, Kumpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24(1):145-157. Doi: 10.1007/s10456-020-09753-7.
31. Гришин В.И., Логунов А.Т., Павлов Н.Б. и др. Кислородно-гелиевые дыхательные смеси. – М.: Нептун XXI век, 2019. – 136 С. [Grishin VI, Logunov AT, Pavlov NB, Ilinskaya EA, Berzin IA, Belova AB. Oxygen-helium breathing mixtures. Moscow, Neptun XXI vek, 2019:136. (In Russ.)].
32. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., Белевский А.С. Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O<sub>2</sub>) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. – М.: Российское респираторное общество, 2018. – 48 С. [Avdeev SN, Chuchalin AG, Belevskij AS. Protocol for the treatment of patients with acute and exacerbation of chronic respiratory failure with thermal heliox (t-He/O<sub>2</sub>). Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, 2018:48. (In Russ.)].
33. Вчерашний Д.Б., Ерофеев Н.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 125, № 24. – С. 35–41. [Vchershniy DB, Erofeev NP, Novoseltsev SV. The capabilities and limitations of the laser Doppler flowmetry method. *Belgorod State University Sci Bull: Medicine, Pharmacy*. 2014;24(195):35-41. (In Russ.)].
34. Vongsavan N, Matthews B. Some aspects of the use of laser Doppler flow meters for recordings tissue blood flow. *Exp Physiol*. 1993;78(1):1-14. Doi: 10.1113/expphysiol.1993.sp003664.

## Информация об авторах

**Скедина Марина Анатольевна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия, e-mail: skedina@imbp.ru, ORCID: 0000-0003-4369-966X.

**Ковалева Анна Александровна** – научный сотрудник, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия, e-mail: inj.ann@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3697-1007.

**Мануйлов Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, главный врач, Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова, г. Пушкино, Московская область, Россия, e-mail: vm.manuylov@yandex.ru, ORCID: 000-001-7626-6882.

## Authors information

**Skedina Marina A.** – Candidate (Ph. D.) of Medical Sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: skedina@imbp.ru, ORCID: 0000-0003-4369-966X.

**Kovaleva Anna A.** – Research Associate, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: inj.ann@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3697-1007.

**Manuilov Vladimir M.** – M. D., Prof., Chief Physician, Rozanov Moscow Regional Hospital, Pushkino, Russia, e-mail: vm.manuylov@yandex.ru, ORCID: 000-001-7626-6882.



УДК 616-072.7: 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-56-66

Ан. В. СКРИПАЛЬ<sup>1</sup>, Д. Г. ВЕРХОВ<sup>1</sup>, ФАРКАД АЛЬ-БАДРИ<sup>1</sup>,  
К. В. МАШКОВ<sup>1</sup>, А. Д. УСАНОВ<sup>1</sup>, А. А. САГАЙДАЧНЫЙ<sup>1</sup>,  
И. С. ЗАЛЕТОВ<sup>1</sup>, В. А. КЛОЧКОВ<sup>2</sup>

## Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии

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

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

Статья поступила в редакцию 26.04.24 г.; принята к печати 05.07.24 г.

### Резюме

**Введение.** Диагностика кровообращения в микрососудах кожи и окислительного метаболизма биоткани позволяет спрогнозировать наличие в организме микроциркуляторных нарушений, оценить их тяжесть и осуществить мониторинг терапии. Применение функциональной пробы, связанной с изменением положения всего тела человека в пространстве, является известным методом исследования функций вегетативной нервной системы и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель.** Исследование набора параметров, характеризующих окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови пальца руки при проведении последовательности проб с изменением положения верхней конечности методами флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на группе добровольцев из 10 человек в возрасте 21–40 лет. На подушечку среднего пальца руки размещалось устройство «ЛАЗМА ПФ» (Россия), реализующее методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии. У каждого добровольца измерялись параметры микроциркуляции при двух положениях руки: «на уровне сердца» и при вертикально поднятой конечности – в положении «вверх». Измерения колебаний кровотока проводились непрерывно в течение всех этапов: три раза в двух положениях. **Результаты.** Изменение положения конечности из состояния «на уровне сердца» в состояние «вверх» приводит к уменьшению средних значений показателей микроциркуляции на величину 12 перф. ед. и окислительного метаболизма на величину 7 отн. ед. с одновременным увеличением кофермента НАДН на величину 3 отн. ед., т. е. наблюдается однонаправленное изменение показателя микроциркуляции и показателя окислительного метаболизма и противоположно направленное изменение значений кофермента НАДН. По результатам измерений кофермента НАДН на основании проведенного анализа статистических данных, была обнаружена статистически значимая разница между положениями руки «на уровне сердца» и «вверх». Эта разница не была выявлена только в первом цикле исследования, достоверность  $p$  была больше 0,05, между положениями руки 1–2, когда рука находилась «на уровне сердца» и затем была поднята «вверх». Также установлено, что с каждым новым циклом измерений вероятностное значение  $p$  для показателей НАДН при изменении положения руки стабильно уменьшалось, при уровне значимости  $p < 0,05$ . Вероятностное значение  $p$  стало статистически значимым, начиная со второго цикла исследования. По результатам измерений параметра ПОМ было установлено, что вероятностное значение  $p$  имело статистическую значимость  $p < 0,05$  при каждой смене положения руки в каждом цикле. **Заключение.** Исследования показали, что для получения достоверной информации о результатах пробы с изменением положения конечности недостаточно провести однократные измерения показателя микроциркуляции или окислительного метаболизма биоткани с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Положение конечности и его изменение приводит к значительным изменениям показателей микроциркуляции и окислительного метаболизма, что необходимо учитывать при проведении медицинских и физиологических исследований.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, функциональная проба, лазерная доплеровская флоуметрия, кровоснабжение конечности, никотинамид-аденин-динуклеотид, кофермент НАДН, флуоресцентная спектроскопия, окислительный метаболизм

**Для цитирования:** Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., Фаркад Аль-Бадри, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Клочков В. А. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(4): 56–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-56-66.



An. V. SKRIPAL<sup>1</sup>, D. G. VERKHOV<sup>1</sup>, FARKAD AL-BADRI<sup>1</sup>,  
K. V. MASHKOV<sup>1</sup>, A. D. USANOV<sup>1</sup>, A. A. SAGAIACHNY<sup>1</sup>,  
I. S. ZALETOV<sup>1</sup>, V. A. KLOCHKOV<sup>2</sup>

## Assessment of blood microcirculation and oxidative metabolism of biological tissue in the limb at changing its position by methods of laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy

<sup>1</sup> Chernyshevsky Saratov National Research State University, Saratov, Russia  
83, Astrakhanskaya str., Saratov, Russia, 410012

<sup>2</sup> Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia  
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russia, 410012  
E-mail: skriaplav@info.sgu.ru

Received 26.04.24; accepted 05.07.24

### Summary

**Introduction.** Diagnostics of blood circulation in skin microvessels and oxidative metabolism of biological tissue allows predicting the presence of microcirculatory disorders in the body, assessing their severity and monitoring therapy. The use of a functional test related to the change in the position of the entire human body in space is a well-known method for studying the functions of the autonomic nervous system and diagnosing cardiovascular diseases. **Purpose.** To study a set of parameters characterizing oxidative metabolism and dynamics of blood microcirculation in the finger during a sequence of tests with the change in the position of the upper limb using fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry. **Materials and Methods.** The study was conducted on a group of volunteers consisting of 10 people aged 21–40 years. The LAZMA PF device (Russia), implementing the methods of laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy, was placed on the pad of the middle finger. Each volunteer's microcirculation parameters were measured in two arm positions: «at heart level» and with the limb vertically raised in the «up» position. Blood flow oscillations were continuously measured during all stages: three times in two positions. **Results.** A change in the limb position from the «at heart level» to «up» state leads to a decrease in the average values of microcirculation indices by 12 perfusion units (p. u.) and oxidative metabolism by 7 relative units (r. u.) with a simultaneous increase in the NADH coenzyme by 3 r. u., i.e. there is a unidirectional change in the microcirculation and oxidative metabolism parameters and an oppositely directed change of the NADH coenzyme values. According to the results of NADH coenzyme measurements, based on the analysis of statistical data, a statistically significant difference was found between the «at heart level» and «up» arm positions. This difference was not revealed only in the first cycle of the study, the reliability of p was greater than 0.05, between the arm positions 1–2, when the arm was «at heart level» and then raised «up». It was also found that with each new measurement cycle, the probability value of p for NADH indicators steadily decreased with a change in the arm position, at a significance level of  $p < 0.05$ . The probability value of p became statistically significant starting from the second cycle of the study. Based on the results of oxidative metabolism indicator measurements, it was found that the probability value of p had a statistical significance of  $p < 0.05$  at each change of arm position in each cycle. **Conclusion.** The studies have shown that in order to obtain reliable information about the results of the limb position test, it is not enough to perform one-time measurements of the microcirculation indicator or the oxidative metabolism of biological tissue using laser Doppler flowmetry. The position of the limb and its change leads to significant changes in microcirculation and oxidative metabolism indicators, which should be taken into account when conducting medical and physiological studies.

**Keywords:** microcirculation, functional test, laser Doppler flowmetry, limb blood supply, nicotinamide adenine dinucleotide, coenzyme NADH, fluorescence spectroscopy, oxidative metabolism

**For citation:** Skripal An. V., Verkhov D. G., Farkad Al-Badri, Mashkov K. V., Usanov A. D., Sagaidachny A. A., Zaletov I. S., Klochkov V. A. Assessment of blood microcirculation and oxidative metabolism of biological tissue in the limb at changing its position by methods of laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):56–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-56-66.

### Введение

Диагностика кровоснабжения органов человека позволяет оценить вероятность заболеваний различных органов и систем организма. Применение функциональной пробы, связанной с изменением положения всего тела человека или его частей, например конечностей, является методом диагностики различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений функционирования вегетативной нервной системы. В настоящее время различают ор-

тостатическую (постуральную) пробу [1], клиноста- тическую [2], а также пробу с изменением положения верхней или нижней конечности [3, 4].

Для регистрации изменения кровотока при прове- дении пробы с изменением положения конечности ис- пользуются методы фотоплетизмографии [5], реогра- фии [6] и лазерной доплеровской флоуметрии [7–9].

Основными параметрами при проведении про- бы с изменением положения конечности являются базовый уровень объемного кровотока, амплитуда

переменной составляющей пульсовой волны и спектральные компоненты колебаний кровотока [10–12]. Еще одним параметром может быть показатель окислительного метаболизма (ПОМ), получаемый при измерениях спектра автофлуоресценции кожи, и связанный с изменением уровня кофермента НАДН (восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотид) [13–15].

В лазерной доплеровской флоуметрии основными измеряемыми параметрами являются динамика показателя микроциркуляции [16] и спектральные компоненты колебаний кровотока [17, 18]. Эти параметры зависят от множества факторов: пола, возраста, наличия заболеваний, психологического статуса, температуры окружающей среды, питания, положения тела в пространстве, приема лекарственных препаратов и т. д. Поэтому для обеспечения воспроизводимости измеряемых параметров могут быть использованы методы предварительной функциональной подготовки организма [19]. Информативные результаты может дать метод многократного повторения функциональной пробы.

Для оценки окислительно-восстановительных процессов в биологической ткани регистрируют амплитуду интенсивности флуоресценции кофермента НАДН методом флуоресцентной спектроскопии. Полагают, что концентрация НАДН в биологических тканях связана с уровнем насыщения кожи кислородом [14]. Уровень НАДН может изменяться в течение дня и при физической нагрузке [13], зависит от температуры организма и наличия различных осложнений, например микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете [15–21]. Кроме того, используется показатель ПОМ, связывающий нутритивную составляющую перфузии крови и амплитуду флуоресценции коферментов НАДН и ФАД (флавин-аденин-динуклеотид) [22–26].

**Целью** работы явилось исследование набора параметров, характеризующих окислительный метаболизм и динамику циркуляции крови в микрососудах пальца руки при проведении последовательности проб с изменением положения конечности методами флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на группе добровольцев из 10 человек в возрасте 21–40 лет мужского пола. Участники эксперимента считались здоровыми и не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями исключения являлись: курение, высокое давление, сахарный диабет, любые проявления ОРВИ и прием спазмолитических препаратов.

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

Эксперимент проводился в помещении с температурой воздуха  $23 \pm 1$  °C в положении сидя. На по-

душечку среднего пальца правой руки размещалось устройство «ЛАЗМА ПФ» (Россия). В устройстве применяется одночастотный лазер с длиной волны 850 нм, выходной мощностью непрерывного излучения не более 1 мВт и глубиной проникновения в кожу около 1 мм [27–31]. Канал флуоресцентной спектроскопии включал измерение амплитуды обратно-отраженного излучения на длине волны 365 нм (A365), возбуждающего флуоресценцию кофермента НАДН, и амплитуды флуоресценции НАДН на длине волны 460 нм (A460).

Состояние окислительного метаболизма оценивалось по амплитуде флуоресценции биомаркера – кофермента НАДН ( $A_{\text{надн}}$ ) методом флуоресцентной спектроскопии:

$$A_{\text{надн}} = \frac{A_{460}}{A_{365}}.$$

Также регистрировался показатель окислительного метаболизма, который определяется в относительных единицах [23]:

$$\text{ПОМ} = \frac{M_{\text{нутр}}}{A_{\text{надн}}},$$

где  $M_{\text{нутр}}$  – значение нутритивного кровотока:

$$M_{\text{нутр}} = \frac{M_{\text{пм}} \cdot A_{\text{м}}}{A_{\text{н}} + A_{\text{с}}},$$

где  $M_{\text{пм}}$  – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции;  $A_{\text{м}}$ ,  $A_{\text{н}}$ ,  $A_{\text{с}}$  – амплитуды осцилляций кровотока, соответствующие диапазонам миогенных, нейрогенных и сердечных колебаний.

У каждого добровольца измерялись параметры микроциркуляции при двух положениях руки: «на уровне сердца» и при вертикально поднятой конечности – в положении «вверх». Запись ЛДФ-граммы проводилась непрерывно в течение 18 минут: в течение первых 3 минут рука с датчиком находилась «на уровне сердца», затем рука переводилась и удерживалась в положении «вверх» в течение следующих 3 минут, далее рука возвращалась в исходное положение и цикл измерений повторялся еще два раза. Таким образом, в ходе пробы непрерывный сигнал микроциркуляции регистрировался трехкратно в положении руки «на уровне сердца» и трехкратно в положении руки «вверх». При этом в положении «вверх» конечность поддерживалась ассистентом так, чтобы обеспечить минимальное напряжение скелетных мышц руки.

Затем ЛДФ-грамма разбивалась на шесть временных интервалов, каждый из которых анализировался с помощью прилагаемого к устройству «ЛАЗМА-ПФ» программного обеспечения, включающего спектральный вейвлет-анализ выбранных участков ЛДФ-граммы. Выбранный интервал времени обеспечивал возможность оценки параметров колебаний кровотока в миогенном и нейрогенном диапазонах, вычисляемых по вейвлет-спектру ЛДФ-граммы, при этом исключался переходной участок длительностью около 30 секунд.

Амплитуды колебаний кровотока рассчитывались по вейвлет-спектру соответствующего участка

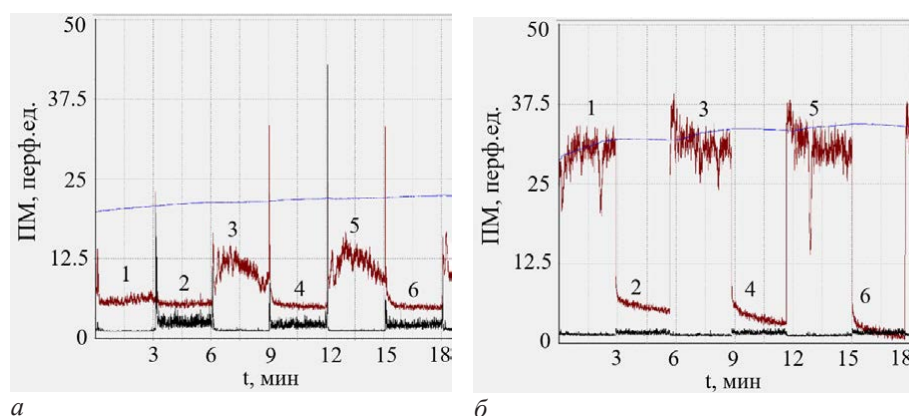


Рис. 1. Примеры ЛДФ-грамм при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца», 2, 4, 6 – рука с датчиком при поднятой конечности в положении «вверх», для двух испытуемых: а – возраст добровольца 22 года, б – возраст добровольца 40 лет. Показатель микроциркуляции (красная линия), сигнал датчика движения (черная линия), кривая температуры (синяя линия)

Fig. 1. Examples of LDF-grams in two arm positions: 1, 3, 5 – arm with the sensor «at heart level», 2, 4, 6 – arm with the sensor when the limb is raised in the «up» position, for two subjects: а – age of the volunteer 22 years, б – age of the volunteer 40 years. Microcirculation index (red line), motion sensor signal (black line), temperature curve (blue line)

ЛДФ-граммы в частотных диапазонах нейрогенной и миогенной регуляции: Ам – амплитуда нейрогенных колебаний, Ам – амплитуда миогенных колебаний. Амплитуда эндотелиальных колебаний не рассчитывалась, поскольку временной интервал ЛДФ-граммы для нее был очень мал, а увеличение этого временного интервала при поднятой конечности в положении «вверх» приводило к дискомфорту участников исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США). Сравнение количественных переменных в двух зависимых выборках проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона. Этот выбор обусловлен размером выборки, которая не имеет нормальное распределение. За уровень статистически значимых принимали изменения при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 приведены ЛДФ-граммы при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2, 4, 6 – рука с датчиком в положении «вверх». График показателя микроциркуляции показан красной линией, сигнал датчика движения показан черной линией (внизу), изменение температуры в области контроля микроциркуляции показано синей линией (вверху).

На рис. 2 приведены графики показателя микроциркуляции ПМ для 10 добровольцев.

Как видно на рис. 1, 2, при переводе положения руки из горизонтального в вертикальное наблюдается уменьшение среднего значения показателя микроциркуляции ПМ, и наоборот, при переводе положения руки из вертикального в горизонтальное наблюдается увеличение среднего значения показателя микроциркуляции ПМ. Эти гемодинамические эффекты могут быть обусловлены реакцией на уменьшение артериального давления в поднятой конечности и ускорение оттока венозной крови из поднятой руки [32, 33].

У добровольца 22 лет (рис. 1, а) исходное значение показателя микроциркуляции сравнительно невысокое. Перевод руки из горизонтального в вертикальное (из положения 1 в положение 2) приводит к незначительному уменьшению показателя микроциркуляции. При последующих изменениях положения руки наблюдается увеличение разницы в значениях показателя микроциркуляции за счет увеличения кровенаполнения сосудов при переводе руки из положения «вверх» в положение «на уровне сердца».

У добровольца 40 лет (рис. 1, б) исходное среднее значение показателя микроциркуляции в положении руки «на уровне сердца» уже было высоким, поэтому повторение процедуры поднятия руки незначительно изменяло разницу в значениях показателя микроциркуляции за счет увеличения кровенаполнения сосудов.

Развитие гиперемии при возвращении руки из положения «вверх» в положение «на уровне сердца» может быть обусловлено вазодилатацией с включением тех же механизмов, которые вовлечены в развитие эндотелий-зависимой дилатации в процессе постокклюзионной гиперемии [34].

По результатам измерений показателя микроциркуляции ПМ на основании проведенного анализа статистических данных, была обнаружена статистически значимая разница между положениями руки «на уровне сердца» и «вверх». Эта разница была выявлена в каждом цикле измерений. Для оценки статистической значимости использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок, и в каждом случае значение  $p$  было меньше 0,05.

На рис. 3 приведены графики изменения амплитуды флуоресценции кофермента НАДН для всех добровольцев.

На рис. 4 приведены графики изменения показателя окислительного метаболизма (ПОМ) для всех добровольцев.

На рис. 5 приведены графики изменения усредненных по всем добровольцам значения параметров ПМ (1), АНАДН (2), ПОМ (3).



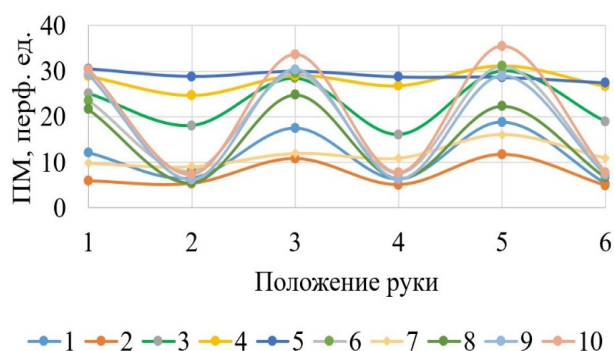


Рис. 2. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) при изменении положения руки для всех добровольцев

Fig. 2. Dynamics of the microcirculation index (ПМ) when changing the arm position for all volunteers

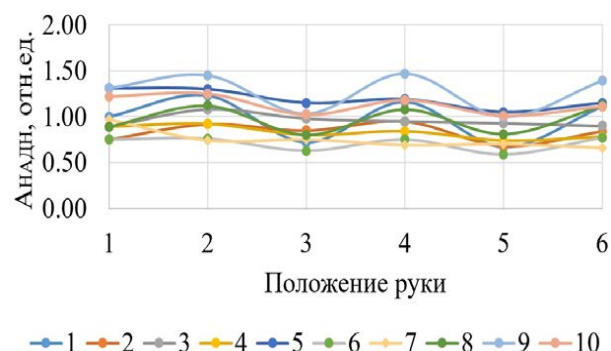


Рис. 3. Динамика флуоресценции кофермента АНАДН при изменении положения руки для всех добровольцев

Fig. 3. Dynamics of NADH coenzyme fluorescence (АНАДН) when changing the arm position for all volunteers

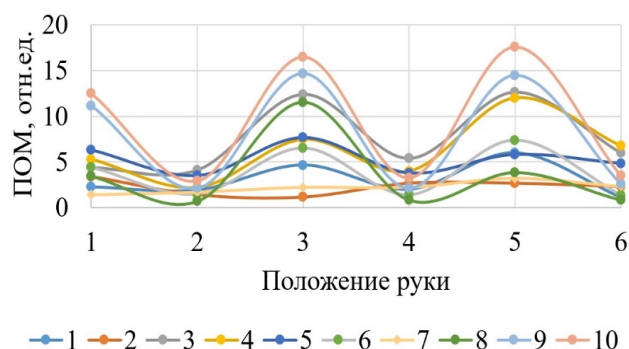


Рис. 4. Динамика показателя окислительного метаболизма (ПОМ) при изменении положения руки для всех добровольцев

Fig. 4. Dynamics of the oxidative metabolism index (ПОМ) when changing the arm position for all volunteers

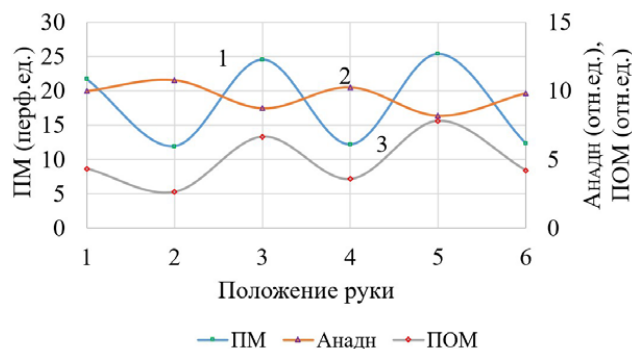


Рис. 5. Динамика значений параметров ПМ (1), АНАДН (2), ПОМ (3), усредненных по группе добровольцев

Fig. 5. Dynamics of ПМ (1), АНАДН (2), ПОМ (3) averaged over the group of volunteers

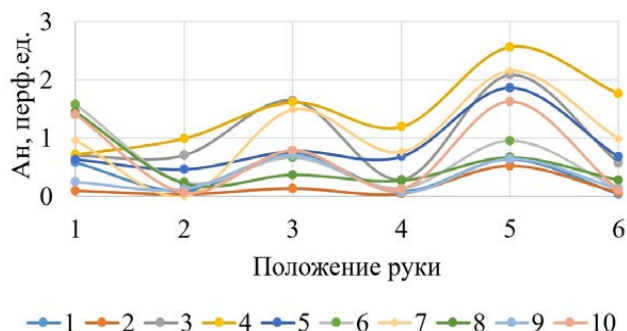


Рис. 6. Динамика амплитуд нейрогенных колебаний (Ан) при изменении положения руки для всех добровольцев

Fig. 6. Dynamics of the amplitude of neurogenic oscillations (Ан) with a change in the arm position for all volunteers

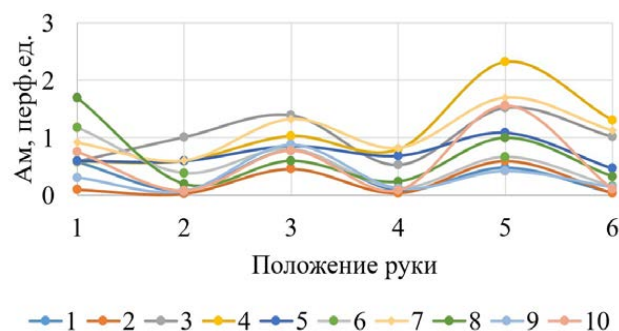


Рис. 7. Динамика амплитуд миогенных колебаний (Ам) при изменении положения руки для всех добровольцев

Fig. 7. Dynamics of the amplitude of myogenic oscillations (Ам) when changing the arm position for all volunteers

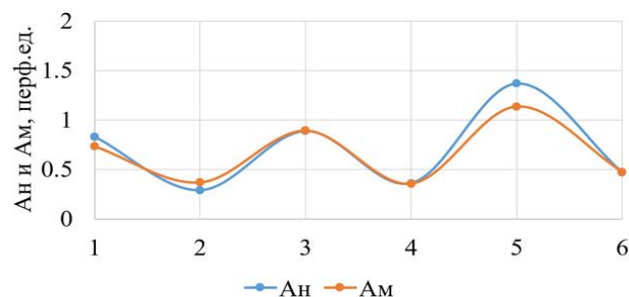


Рис. 8. Динамика амплитуд нейрогенных (Ан) и миогенных (Ам) колебаний, усредненных по группе добровольцев  
Fig. 8. Dynamics of the amplitude of neurogenic oscillations (Ан) and the amplitude of myogenic oscillations (Ам) averaged over the group of volunteers

Как видно из рис. 5, для динамики усредненных значений параметров ПМ, НАДН, ПОМ свойствен колебательный характер с возрастанием значений ПМ и ПОМ при каждом следующем положении руки «на уровне сердца». Изменение положения конечности из состояния «на уровне сердца» в состояние «вверх» приводит к уменьшению усредненных значений показателей микроциркуляции ПМ на величину 12 перф. ед. и окислительного метаболизма ПОМ на величину 7 отн. ед. с одновременным увеличением кофермента НАДН на величину 3 отн. ед. При этом изменение флуоресценции кофермента НАДН происходит в противофазе по отношению к параметрам ПМ и ПОМ, изменяющимся синфазно.

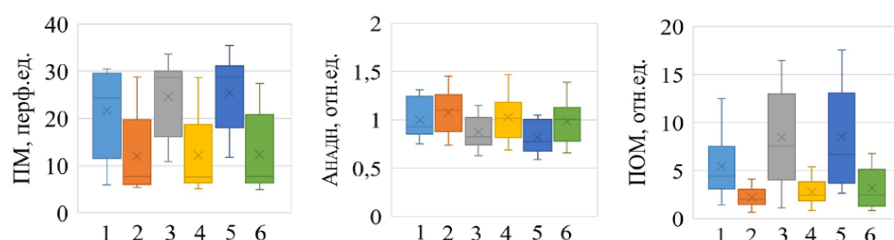


Рис. 9. Разброс значений ПМ, АНАДН и ПОМ при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2, 4, 6 – рука с датчиком в положении «вверх»

Fig. 9. Spread of PM, АНАДН and POM values at two arm positions: 1, 3, 5 – arm with the sensor «at heart level»; 2, 4, 6 – arm with the sensor in the «up» position

По результатам измерений кофермента НАДН на основании проведенного анализа статистических данных, была обнаружена статистически значимая разница между положениями руки «на уровне сердца» и «вверх». Эта разница не была выявлена только в первом цикле исследования достоверность  $p$  была больше 0,05, между положениями руки 1–2, когда рука находилась «на уровне сердца» и затем была поднята «вверх». Также установлено, что с каждым новым циклом измерений, вероятностное значение  $p$  для показателей НАДН при изменении положения руки стабильно уменьшалось, при значимом уровне  $p < 0,05$ . Вероятностное значение  $p$  стало статистически значимым, начиная со второго цикла исследования. По результатам измерений параметра ПОМ было установлено, что вероятностное значение  $p$  имело статистическую значимость  $p < 0,05$  при каждой смене положения руки в каждом цикле.

На рис. 6 приведены графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний Ан для всех добровольцев.

На рис. 7 приведены графики изменения амплитуды миогенных колебаний Ам для всех добровольцев.

На рис. 8 приведены графики изменения усредненных по всем добровольцам амплитуд нейрогенных колебаний Ан и амплитуд миогенных колебаний Ам.

Графики изменения амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний тонуса микрососудов хорошо коррелируют с изменением положения руки при проведении пробы с изменением положения конечности (рис. 7, 8). При поднимании конечности среднее значение амплитуд колебаний микроциркуляции уменьшается. Причем разница в значениях показателя микроциркуляции между положениями руки «на уровне сердца» и в положении «вверх» была минимальной на первом этапе и возрастала на двух последующих этапах.

По результатам анализа амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний Ан и колебаний Ам было установлено, что вероятностное значение  $p$  имело статистическую значимость  $p < 0,05$  при смене положения руки в каждом из трех этапов.

На рис. 9 приведены диаграммы разброса величины микроциркуляции, НАДН и ПОМ при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2, 4, 6 – рука с датчиком в положении «вверх».

Как видно из рис. 9, разброс величины микроциркуляции в различных положениях руки и на разных этапах пробы с изменением положения конеч-

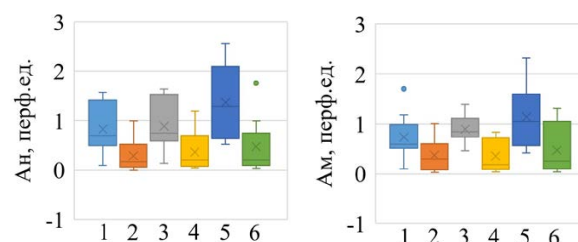


Рис. 10. Разброс амплитуды нейрогенных колебаний (Ан) и амплитуды миогенных колебаний (Ам) при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2, 4, 6 – рука с датчиком в положении «вверх»

Fig. 10. Spread of the amplitude of neurogenic oscillations (Ан) and the amplitude of myogenic oscillations (Ам) at two arm positions: 1, 3, 5 – arm with the sensor «at heart level»; 2, 4, 6 – arm with the sensor in the «up» position

ности слабо изменяется. Разброс значений параметра НАДН при повторных пробах уменьшается, а параметра ПОМ увеличивается. Причем наибольший разброс параметра ПОМ наблюдается в положении руки «на уровне сердца» на третьем этапе.

На рис. 10 приведены диаграммы разброса амплитуды нейрогенных колебаний Ан и амплитуды миогенных колебаний Ам при двух положениях руки: 1, 3, 5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2, 4, 6 – рука с датчиком в положении «вверх».

Как видно из рис. 10, разброс амплитуды нейрогенных колебаний Ан и амплитуды миогенных колебаний Ам при двух положениях руки возрастает к третьему этапу. Причем если к третьему этапу разброс амплитуды нейрогенных колебаний Ан возрастает в положении руки на «уровне сердца», то разброс амплитуды миогенных колебаний Ам также возрастает и в положении конечности, поднятой «вверх».

Проведенные исследования динамики показателей гемодинамики микроциркуляторного русла и флуоресцентной спектроскопии хорошо коррелируют как с изменением показателя микроциркуляции при изменении положения конечности [9, 32, 33, 35–37], так и с изменением амплитуды флуоресценции кофермента НАДН [14, 38, 39, 40, 41]. При этом обнаружено, что проведение трехкратной функциональной пробы способствует увеличению достоверности исследований и увеличивается при проведении второго и третьего циклов исследования.

Динамика показателя микроциркуляции (рис. 2, 5) хорошо коррелирует с изменением кровяного давления в артериях при изменении положения руки [32,

33, 35]. Изменения амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микрососудов (рис. 6–8) хорошо соответствуют изменениям показателя микроциркуляции при изменении положения руки. При перемещении руки из положения «на уровне сердца» в положение «вверх» уменьшение показателя микроциркуляции связано с уменьшением кровотока в артериальной части сосудистой системы и, следовательно, с вазоконстрикцией, при которой амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудов уменьшаются, что согласуется с результатами работ [6, 8, 32, 37]. Расхождение представленных результатов с результатами ряда работ [4, 33, 35] можно объяснить тем, что сигналы, регистрируемые лазерным доплеровским флоуметром и фотоплетизмографом, имеют различную техническую реализацию.

В отличие от поведения показателя микроциркуляции при изменении положения руки амплитуда флуоресценции кофермента НАДН имеет противоположную динамику поведения (рис 3, 5). Это обусловлено тем, что при достаточном уровне оксигенации (высоком уровне перфузии) уровень НАДН понижается, поскольку он активно используется в процессах окислительного фосфорилирования. При недостаточном уровне оксигенации уровень НАДН повышается, так как его окисление замедляется из-за отсутствия конечного акцептора электронов (кислорода) в дыхательной цепи [42]. При положении руки «на уровне сердца» в митохондриях происходит процесс окислительного фосфорилирования за счет высокого уровня кислорода, при этом НАДН окисляется до НАД<sup>+</sup>, что важно для поддержания клеточного метаболизма и производства АТФ [43, 44, 45]. При положении руки «вверх» и дефиците кислорода, окислительное фосфорилирование замедляется, так как кислород является конечным акцептором электронов в дыхательной цепи митохондрий. При этом наблюдается накопление НАДН в митохондриях из-за снижения способности окислить НАДН до НАД<sup>+</sup> [46, 47, 48].

Показатель окислительного метаболизма (рис. 4, 5) имеет сходную с перфузией динамику изменения при проведении проб [49], но демонстрирует увеличение изменения усредненных значений между двумя положениями руки при каждом следующем повторении пробы. Кроме того, при применении пробы с изменением положения руки показатель ПОМ отражает преимущественно динамику перфузии, а не собственно окислительного метаболизма. В условиях относительной сохранности перфузии метаболизм можно оценивать по флуоресценции НАДН, при этом не требуется корректировка на перфузию.

Разброс значений измеряемых показателей ПМ, АНАДН, ПОМ, Ан и Ам при двух положениях руки у исследуемой группы добровольцев имеет различные величины и различный характер.

Разброс значений показателя ПМ (рис. 9) в положении руки «на уровне сердца» (состояние покоя для испытуемого) уменьшается в повторяющихся пробах. Разброс значений АНАДН (рис. 10) в положении руки «вверх» больше, чем в положении руки «на уровне сердца», что свидетельствует об увеличении

чувствительности этого параметра к состоянию окислительного метаболизма, вызванного уменьшением кровотока в конечности в этом положении. Разброс значений ПОМ (рис. 9) больше в положении руки «на уровне сердца», а его возрастание свидетельствует о возрастании роли окислительного метаболизма в состоянии покоя с каждой последующей пробой.

Разброс значений Ан (рис. 10) больше в положении руки «на уровне сердца» и возрастает с каждой следующей пробой, что свидетельствует о симпатической активизации гладкомышечных клеток сосудов руки. Разброс значений Ам (рис. 10) больше в положении руки «вверх» и возрастает с каждой следующей пробой, что свидетельствует об активизации миогенного ответа гладкомышечных клеток сосудов после колебательного изменения трансмурального давления [32].

Следует отметить, что приведенные результаты измерений выполнены на группе добровольцев, относящихся к категории здоровых испытуемых. При наличии различных сосудистых заболеваний динамика проанализированных параметров может отличаться от представленной.

### Заключение

Исследования показали, что для получения достоверной информации о результатах пробы с изменением положения конечности недостаточно провести однократные измерения микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. На результаты измерений влияют как исходные факторы состояния человека: пол, возраст, наличие заболеваний, психологический статус, температура окружающей среды, прием лекарственных препаратов и т. д., так и начальный уровень микроциркуляции. Последний фактор в значительной мере компенсируется многократным повторением пробы, при этом увеличивается воспроизводимость результатов методики.

Измерения амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микрососудов дают информацию о тоне артериальной части сосудистой системы, поскольку не всегда уменьшение или увеличение показателя микроциркуляции однозначно связано с вазоконстрикцией или вазодилатацией.

Важным параметром является амплитуда флуоресценции кофермента НАДН, получаемая методом флуоресцентной спектроскопии. Регистрация этого параметра при проведении функциональных проб может быть значима вследствие более высокой чувствительности этого параметра к состоянию локального сужения сосудов или окклюзии.

Показатель окислительного метаболизма имеет динамику изменения, сходную с динамикой показателя микроциркуляции при проведении проб, поэтому при применении пробы с изменением положения руки показатель ПОМ отражает динамику как перфузии, так и окислительного метаболизма.

Также можно сформулировать следующие выводы по предложенной функциональной пробе, характерной для группы здоровых испытуемых.

1. Непрерывный контроль динамики показателя микроциркуляции и показателей окислительного



метаболизма в процессе проведения пробы с изменением положения конечности стал доступен благодаря использованию беспроводной версии прибора для проведения лазерной доплеровской флоуметрии «ЛАЗМА ПФ».

2. При изменении положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» наблюдается реакция, проявляющаяся в увеличении среднего уровня показателя микроциркуляции выше исходного (базового). Вид реакции аналогичен той, что регистрируется в процессе развития постокклюзионной гиперемии, обусловленной эндотелий-зависимой вазодилатацией.

3. При однократном и двукратном повторении пробы с изменением положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» в группе здоровых испытуемых наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма. При этом данная проба приводит к снижению значения кофермента НАДН.

4. При изменении положения конечности из состояния «на уровне сердца» в состояние «вверх» проба приводит к уменьшению средних значений показателей микроциркуляции и окислительного метаболизма с одновременным увеличением кофермента НАДН, т. е. наблюдается однонаправленное изменение показателя микроциркуляции и показателя окислительного метаболизма и противоположно направленное изменение значений кофермента НАДН.

5. Разброс значений измеряемых показателей ПМ, АНАДН, ПОМ, Ан и Ам при двух положениях руки имеет различные величины и различную динамику, что может быть использовано для получения новой диагностической информации о состоянии сосудистого русла.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Tikhonova IV, Grinevich AA, Guseva IE, Tankanag AV. Effect of orthostasis on the regulation of skin blood flow in upper and lower extremities in human. *Microcirculation*. 2021; 28(1). Doi: doi.org/10.1111/micc.12655.
2. Вариабельность сердечного ритма при ортостатической нагрузке у пациентов с нейрорефлекторными синкопальными состояниями / Гребенюк О.В., Катаева Н.Г., Новикова Н.С., Светлик М.В. // Бюлл. сибирской мед. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 44–48. [Grebennyuk OV, Kataeva NG, Novikova NS, Svetlik MV. Heart rate variability under orthoclinostatic stress in patients with neuroreflective syncopal conditions. *Bull Siberian Med*. 2010;9(4):44-48. (In Russ.)]. Doi: 10.20538/1682-0363-2010-4-44-48.
3. Залетов И.С., Сагайдачный А.А., Скрипаль А.В. и др. Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 24–36. [Zaletov IS, Sagaidachny

AA, Skripal AV, Klochkov VA, Maikov DI, Fomin AV. The relationship of the pulse wave shape in peripheral arteries recorded by impedance rheography and ultrasound Dopplerography. *Proceedings of the Saratov University. A new series. Physics Series*. 2023;23(1):24-36. (In Russ.)]. Doi: 10.18500/1817-3020-2023-23-1-24-36.

4. Silva H, Ferreira HA, da Silva HP, Monteiro Rodrigues L. The venoarteriolar reflex significantly reduces contralateral perfusion as part of the lower limb circulatory homeostasis in vivo. *Front Physiol*. 2018;9:383929. Doi: 10.3389/fphys.2018.01123.

5. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. 2007; 28(3):1–39. Doi: 10.1088/0967-3334/28/3/r01.

6. Скедина М.А., Ковалева А.А., Дегтеренкова Н.В. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 115–119. [Skedina MA, Kovaleva AA, Degterenkova NV. Investigation of cerebral hemodynamics and peripheral microcirculation during a passive postural orthostatic test. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):115-119. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-115-119.

7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М: Медицина, 2005. – 254 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler fluorometry of blood microcirculation*. Moscow, Meditsina, 2005:254. (in Russ.)].

8. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Mikhailova MA, Popova JA, Suvorov AV, Zhrebtsov EA. Body position affects capillary blood flow regulation measured with wearable blood flow sensors. *Diagnostics*. 2021;11(3):436. Doi: 10.3390/diagnostics11030436.

9. Скрипаль А.В., Аль-Бадри Ф., Машков К.В. и др. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 35–41. [Skripal AV, Al-Badri F, Mashkov KV, Usanov AD, Averyanov AP. Laser flowmetry of microcirculation of the finger of the hand depending on the external temperature and position of the limb. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(4):35-41. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41.

10. Jonasson H, Fredriksson I, Pettersson A, Larsson M, Strömberg T. Oxygen saturation, red blood cell tissue fraction and speed resolved perfusion – a new optical method for microcirculatory assessment. *Microvascular research*. 2015; 102:70-77. Doi: 10.1016/j.mvr.2015.08.006.

11. Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Rogatkin DA, Shekhyan GG, Paleev FN. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;78(3):247-257. Doi: 10.3233/ch-201016.

12. Sorelli M, Stoyneva Z, Mizeva I, Bocchi L. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion. *Physiol Meas*. 2017;38(5):860. Doi: 10.1088/1361-6579/aa5909.

13. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований / Папаян Г.В., Березин В.Б., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. // Оптический журн. – 2013. – Т. 80, № 1. – С. 56–67. [Papayan GV, Berezin VB, Petrishchev NN, Galagudza MM. A spectrometer for fluorescent-reflective biomedical research. *Optical J*. 2013;80(1):56-67. (In Russ.)]. Doi: 10.1364/JOT.80.000040.

14. Marcinek A, Katarzynska J, Sieron L, Skokowski R, Zielinski J, Gebicki J. Non-invasive assessment of vascular circulation based on Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF). *Biology*. 2023;12(3):385. Doi: 10.3390/biology12030385.
15. Dremine VV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Galstyan GR, Novikova IN, Zhrebtsova AI, Rafailov EU. The blood perfusion and NADH/FAD content combined analysis in patients with diabetes foot. In *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XIV*. SPIE. 2016;9698:93-99. Doi: 10.1117/12.2212758.
16. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkuljatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity : guide for doctors. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
17. Mizeva I, Frick P, Podtaev S. Relationship of oscillating and average components of laser Doppler flowmetry signal. *J Biomed Opt*. 2016;21(8):085002. Doi: 10.1117/1.jbo.21.8.085002.
18. Tankanag AV, Grinevich AA, Kirilina TV, Krasnikov GV, Piskunova GM, Chemeris NK. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human. *Microvasc Res*. 2014;95:53-59. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.003.
19. Метод тепловой и холодовой пробы при диагностике кровотока с помощью лазерного доплеровского флоуметра / Еремеева В.А., Скрипаль А.В., Добдин С.Ю., Ключков В.А. // В сб.: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов, 2023. – С. 27–30. [Eremeeva VA, Skripal AV, Dobdin SY, Klochkov VA. The method of thermal and cold testing in the diagnosis of blood flow using a laser Doppler flowmeter. In the collection: Methods of computer diagnostics in biology and medicine. Collection of articles of the All-Russian school seminar. Saratov, 2023:27-30. (In Russ.)].
20. Katarzynska J, Lipinski Z, Cholewinski T, Piotrowski L, Dworzynski W, Urbaniak M, Gebicki J. Non-invasive evaluation of microcirculation and metabolic regulation using flow mediated skin fluorescence (FMSF): technical aspects and methodology. *Rev Sci Instruments*. 2019;90(10):104104. Doi: 10.1063/1.5092218.
21. Zharkikh EV, Dremine VV, Dunaev AV. Fluorescent Technology in the Assessment of Metabolic Disorders in Diabetes. In book: *Biomedical Photonics for Diabetes Research*. CRC Press, 2022:197-212. Doi: 10.1201/9781003112099-9.
22. Аппаратура для комплексной неинвазивной диагностики состояний компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека / Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Евтушенко Г.С. // Мед. техника. – 2021. – № 4. – С. 4–6. [Sidorov VV, Rybakov YL, Gukasov VM, Yevtushenko GS. Equipment for complex noninvasive diagnostics of the conditions of compartments of the microcirculatory and tissue system of human skin. *Med Technol*. 2021;(4):4-6. (In Russ.)].
23. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека / Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Евтушенко Г.С. // Мед. техника. – 2022. – Т. 55, № 6. – С. 4–6. [Sidorov VV, Rybakov YL, Gukasov VM, Yevtushenko GS. A system of local analyzers for noninvasive diagnostics of the general condition of microcirculatory compartments-the human skin tissue system. *Med Technol*. 2022;55(6):4. (In Russ.)].
24. Жарких Е.В., Локтионова Ю.И., Козлов И.О. и др. Оценка динамических изменений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом с использованием температурных проб // 14-я Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020», 1-3 июля 2020. – Суздаль-Владимир, 2020. – С. 48-51. [Loktionova YuI, Kozlov IO, Zhrebtsov EA, Zhrebtsova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Assessment of dynamic changes in blood microcirculation and oxidative metabolism in patients with diabetes mellitus using temperature samples. 14th International Scientific Conference "Physics and Radioelectronics in Medicine and Ecology – FRAME'2020", 1-3 July 2020. Suzdal-Vladimir, 2020:48-51. (In Russ.)]. Doi: 10.7868/S0131164617060029.
25. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и показателя окислительного метаболизма больных во время травматических операций / Усанов А.Д., Пригородов, М.В., Капралов, С.В., Скрипаль А.В. // В сб.: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов, 2023. – С. 52–54. [Usanov AD, Prigorodov MV, Kapralov SV, Skripal AV. The use of laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy to assess the state of the microcirculatory bed and the indicator of oxidative metabolism of patients during traumatic operations. In the collection: Methods of computer diagnostics in biology and medicine. Collection of articles of the All-Russian school seminar. Saratov, 2023:52-54. (In Russ.)].
26. Мкртумян А.М., Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы // Тер. архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 957–962. [Mkrtyunyan AM, Zvenigorodskaya LA, Shishkin MV. Investigation of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of developing diabetic foot. *Ther. Archive*. 2022;94(8):957-962. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2022.08.201789.
27. Zhrebtsov EA, Zharkikh EV, Loktionova YI, Zhrebtsova AI, Sidorov VV, Rafailov EU, Dunaev AV. Wireless dynamic light scattering sensors detect microvascular changes associated with ageing and diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2023;70(11):3073-3081. Doi: 10.1109/TBME.2023.3275654.
28. Zharkikh EV, Loktionova YI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dunaev AV. Assessment of blood microcirculation changes after COVID-19 using wearable laser Doppler flowmetry. *Diagnostics*. 2023;13(5):920. Doi: 10.3390/diagnostics13050920.
29. Фролов А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 33–44. [Frolov AV, Loktionova Yu I, Zharkikh E V, Sidorov V V, Krupatkin A I, Dunaev AV. Investigation of changes in skin microcirculation of blood during the performance of the hatha yoga breathing technique. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022; 20(4):33-44. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44.
30. Zharkikh EV, Loktionova YI, Sidorov VV, Krupatkin AI, Masalygina GI.
31. Dunaev AV. Control of blood microcirculation parameters in therapy with alpha-lipoic acid in patients with diabetes mellitus. *Human Physiol*. 2022;48(4):456-464. Doi: 10.1134/s0362119722040156.
32. Zhrebtsov EA, Zharkikh EV, Kozlov I, Zhrebtsova AI, Loktionova YI, Chichkov NB, Rafailov IE, Sidorov VV, Sokolovski SG, Dunaev AV, Rafailov EU. Novel wearable VCSEL-



based sensors for multipoint measurements of blood perfusion. *Dynamics Fluctuations Biomed Photonics XVI. SPIE*. 2019;10877:38-41. Doi: 10.1117/12.2509578.

33. Lima NS, Tzen YT, Clifford PS. Spectral changes in skin blood flow during pressure manipulations or sympathetic stimulation. *Exp Physiol*. 2024;109(6):892-898. Doi: 10.1113/EP091706.

34. Ovadia-Blechman Z, Gritzman A, Shuvi M, Gavish B, Aharonson V, Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes. *Clin Biomech*. 2018;57:19-25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.

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

36. Hickey M, Phillips JP, Kyriacou PA. The effect of vascular changes on the photoplethysmographic signal at different hand elevations. *Physiol Meas*. 2015;36(3):425. Doi: 10.1088/0967-3334/36/3/425.

37. Nogami H, Iwasaki W, Abe T, Kimura Y, Onoe A, Higurashi E, Takeuchi S, Kido M, Furue M, Sawada R. Use of a simple arm-raising test with a portable laser Doppler blood flow meter to detect dehydration. *J Eng Med*. 2011;225(4):411-419.

38. Левичева Е.Н., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 34–38. [Levicheva EN, Kamenskaya OV, Loginova IYu, Klinkova AS, Bulatetskaya LM. Reserve capabilities of microcirculatory blood flow of peripheral tissues in circulatory hypoxia. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(3):34-38. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-3-34-38.

39. Nizinski J, Filberek P, Sibrecht G, Krauze T, Zielinski J, Piskorski J, Wykretowicz A, Guzik P. Non invasive in vivo human model of post ischaemic skin preconditioning by measurement of flow mediated 460 nm autofluorescence. *Brit J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4283-4292. Doi: 10.1111/bcp.14845.

40. Balu M, Mazhar A, Hayakawa CK, Mittal R, Krasieva TB, König K, Venugopalan V, Tromberg BJ. In vivo multiphoton NADH fluorescence reveals depth-dependent keratinocyte metabolism in human skin. *Biophys J*. 2013;104(1):258-267. Doi: 10.1016/j.bpj.2012.11.3809.

41. Piotrowski L, Urbaniak M, Jedrzejczak B, Marcinek A, Gebicki J. Note: Flow mediated skin fluorescence – A novel technique for evaluation of cutaneous microcirculation. *Rev Sci Instruments*. 2016;87(3):036111. Doi: 10.1063/1.4945044.

42. Hellmann M, Tarnawska M, Dudziak M, Dorniak K, Roustit M, Cracowski JL. Reproducibility of flow mediated skin fluorescence to assess microvascular function. *Microvasc Res*. 2017;113:60-64. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.05.004.

43. Niziński J, Kamieniarz L, Filberek P, Sibrecht G, Guzik P. Monitoring the skin NADH changes during ischaemia and reperfusion in humans. *J Med Sci*. 2020;89(1):e405-e405. Doi: 10.20883/medical.405.

44. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. *Nat Metab*. 2020;2(7):566-571. Doi: 10.1038/s42255-020-0243-4.

45. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altosor M, Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate

metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014;17:76-100. Doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007.

46. Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1339-1352. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.027.

47. Luengo A, Li Z, Gui DY, Sullivan LB, Zagorulya M, Do BT, Ferreira R, Naamati A, Ali A, Lewis CA, Thomas CJ, Spranger S, Matheson NJ, Vander Heiden MG. Increased demand for NAD<sup>+</sup> relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol cell*. 2021;81(4):691-707. Doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.012.

48. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) / Лукина М.М., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В. // Соврем. техн. в мед. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 113–128. [Lukina MM, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagainova EV. Metabolic imaging in the study of oncological processes (review). *Modern Technol Med*. 2016;8(4):113-128. (In Russ.)]. Doi: 10.17691/stm2016.8.4.16.

49. Wengrowski AM, Kuzmiak-Glancy S, Jaimes R, Kay MW. NADH changes during hypoxia, ischemia, and increased work differ between isolated heart preparations. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2014;306(4):H529-H537. Doi: 10.1152/ajpheart.00696.2013.

50. Dunaev A. Wearable devices for multimodal optical diagnostics of microcirculatory-tissue systems: application experience in the clinic and space. *J Biomed Photon Eng*. 2023;9(2):020201. Doi: 10.18287/JBPE23.09.020201.

## Информация об авторах

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

**Верхов Дмитрий Геннадиевич** – инженер кафедры медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: werchowdg@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9943-8376.

**Аль-Бадри Фаркад** – аспирант кафедры медицинской физики, СГУ им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: farqad@uowasit.edu.iq, ORCID: 0009-0009-9411-1740.

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

**Усанов Андрей Дмитриевич** – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: aka\_norton@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4004-875X.

**Залетов Иван Сергеевич** – ассистент кафедры медицинской физики, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: izaletov25@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1419-7372.

**Сагайдачный Андрей Александрович** – канд.т физ.-мат. наук, доцент кафедры медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: andsag@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5296-1968.

**Клочков Виктор Александрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия, e-mail: v-klochkov1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7076-4610.



### Authors information

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

**Verkhov Dmitriy G.** – Engineer, Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: werchowdg@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9943-8376.

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

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

**Usanov Andrey D.** – Candidate (PhD) of Physics and Mathematics, Associate Professor, Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: aka\_norton@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4004-875X.

**Zaletov Ivan S.** – Assistant, Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: izaletov25@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1419-7372.

**Sagaidachnyi Andrey A.** – Candidate (PhD) of Physics and Mathematics, Associate Professor, Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: andsag@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5296-1968.

**Klochkov Viktor A.** – Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: v-klochkov-1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7076-4610.

С. А. ЕРМОЛАЕВА<sup>1</sup>, Ю. И. ЛОКТИОНОВА<sup>2</sup>,  
Е. Г. ДУБАСОВА<sup>1</sup>, А. В. ДУНАЕВ<sup>2</sup>, А. В. ФРОЛОВ<sup>1</sup>

## Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении инверсионной позы йоги с помощью распределенной системы портативных анализаторов

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», Санкт-Петербург, Россия

191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 30а

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия

302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

E-mail: esagi@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 18.03.24 г.; принята к печати 12.07.24 г.

### Резюме

**Введение.** Целью данного исследования является оценка изменений микроциркуляции крови в коже области лба, щек и нижних конечностей в процессе выполнения инверсионной позы йоги с использованием портативных анализаторов лазерной доплеровской флоуметрии у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 25 волонтеров, средний возраст которых составил 37 [35–44] лет. Изменения микроциркуляции крови оценивались методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью 6 приборов «ЛАЗМА ПФ». Устройства попарно фиксировались на лбу в области бассейна надглазничных артерий, области щек и на первых пальцах стоп симметрично справа и слева. Трехэтапный протокол исследования включал в себя положение покоя лежа на спине перед инверсионной позой (6 мин), инверсионную позу (3 мин) и положение покоя лежа на спине после инверсионной позы (6 мин). Для каждой исследуемой зоны оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), нутритивный кровоток ( $M_{\text{нутр}}$ ), амплитуды эндотелиальных ( $A_3$ ), нейрогенных ( $A_n$ ), миогенных ( $A_m$ ), дыхательных ( $A_d$ ) и сердечных ( $A_c$ ) осцилляций. **Результаты.** В области лба при переходе из положения лежа в инверсионную позу наблюдается увеличение ПМ на 21,7 %, при возвращении в положение лежа ПМ снижается, но остается значимо выше, чем в исходном положении лежа.  $M_{\text{нутр}}$  в области лба остается стабильным.  $A_3$ ,  $A_n$ ,  $A_m$  и  $A_c$  до и после инверсионной позы остаются без значимых изменений, для  $A_d$  отмечено статистически значимое изменение при сохранении медианных значений. В области щек при переходе из положения лежа в инверсионную позу наблюдается увеличение ПМ на 35,6 %, а при возвращении в положение лежа ПМ продолжает расти, при этом  $M_{\text{нутр}}$  имеет тенденцию к увеличению. Наблюдается значимое увеличение  $A_d$  (на 50 %) и  $A_c$  (на 42,9 %), а также тенденция на увеличение  $A_3$ ,  $A_n$ ,  $A_m$ . В области стоп ПМ уменьшается на 55,6 %, но после возвращения в горизонтальное положение, по сравнению с исходным, повышается на 27,4 %, а  $M_{\text{нутр}}$  возрастает на 42,9 %. Наблюдается статистически значимое увеличение  $A_3$  (на 28,6 %),  $A_m$  (на 40 %),  $A_d$  (на 50 %) и  $A_c$  (на 50 %). **Заключение.** Инверсионное положение тела существенно влияет на микроциркуляцию крови во всех исследуемых областях. Показатель микроциркуляции значимо увеличивается после выполнения инверсионной позы как в коже лба, так и щек, однако амплитуды дыхательных и сердечных осцилляций тканевой перфузии увеличиваются только в коже щек, не изменяясь значимо или со сдвигом медианы в коже лба, что подтверждает особенности регуляции микрокровотока в области бассейна надглазничных артерий. В коже пальцев ног после выполнения инверсионного положения значимо возрастают показатель микроциркуляции и нутритивный кровоток, а также амплитуды эндотелиальных, миогенных, дыхательных и сердечных осцилляций тканевой перфузии. Можно сделать предположение, что инверсионные позы йоги могут быть полезны в клинической практике в реабилитации лиц с нарушением кровообращения нижних конечностей.

**Ключевые слова:** микроциркуляция крови; йога; инверсионная поза; лазерная доплеровская флоуметрия; портативные анализаторы

**Для цитирования:** Ермолаева С. А., Локтионова Ю. И., Дубасова Е. Г., Дунаев А. В., Фролов А. В. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении инверсионной позы йоги с помощью распределенной системы портативных анализаторов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):67–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-67-77.

SARGYLANA A. ERMOLAEVA<sup>1</sup>, YULIA I. LOKTIONOVA<sup>2</sup>,  
EKATERINA G. DUBASOVA<sup>1</sup>, ANDREY V. DUNAIEV<sup>2</sup>,  
ARTEM V. FROLOV<sup>1</sup>

## Assessment of cutaneous blood microcirculation changes while performing hatha yoga inverted pose using a distributed system of wearable analyzers

<sup>1</sup> Saint Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia

30a, Nevsky pr., Saint Petersburg, Russia, 191186

<sup>2</sup> Turgenyev Orel State University, Orel, Russia

95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026

E-mail: esagi@yandex.ru

Received 18.03.24; accepted 12.07.24

### Summary

**Introduction.** This study aimed to assess blood microcirculation changes in the skin of the forehead, cheeks and lower extremities before, during and after performing a yoga inverted pose, using wearable laser Doppler flowmetry analyzers in healthy volunteers. **Materials and methods.** The study involved 25 volunteers, with an average age of 37 [35–44] years. Blood microcirculation changes were evaluated by laser Doppler flowmetry using six LAZMA PF wireless wearable devices, placed in pairs on the supraorbital artery regions of the forehead, cheeks and on the first toes of the feet, symmetrically on the right and left. A three-phase study protocol included a supine position before the inverted pose (6 minutes), the inverted pose (3 minutes), and a supine position after the inverted pose (6 minutes). Measurements included the index of microcirculation (Im), nutritive blood flow (Imn), the amplitude of endothelial (Ae), neurogenic (An), myogenic (Am), respiratory (Ar) and cardiac (Ac) oscillations for each investigated area. **Results.** Transitioning from the supine position to the inverted pose increases the forehead Im by 21.7 %; when returning to the supine position, Im decreases but remains significantly above the baseline. Imn in the forehead area remains stable. Ae, An, Am and Ac before and after the inversion show no significant changes. Ar shows a statistically significant change while maintaining the median values. In the cheek area, when transitioning from the supine position to the inverted pose, there is a 35.6 % increase in Im, and upon returning to the supine position, Im continues to rise while Imn tends to increase. There is a significant increase in Ar (by 50 %) and Ac (by 42.9 %), as well as a tendency to increase Ae, An, Am. Im in the feet area decreases by 55.6 %, but after returning to the horizontal position, compared to the initial state, it increases by 27.4 % and Imn increases by 42.9 %. There is a statistically significant increase in Ae (by 28.6 %), Am (by 40 %), Ar (by 50 %) and Ac (by 50 %). **Conclusion.** Findings revealed significant impacts of the inversion position on the blood microcirculation in all investigated areas. The index of microcirculation significantly increases after performing the inverted pose both in the skin of the forehead and cheeks. However, the respiratory and cardiac oscillation amplitudes increases only in the skin of the cheeks, without changing significantly or with a median shift in the forehead skin, which confirms the peculiarities of microcirculatory regulation in the supraorbital artery area. In the toe skin after performing the inverted position, the index of microcirculation and nutritive blood flow, as well as the amplitudes of myogenic, respiratory and cardiac oscillations of tissue perfusion increase significantly. We can assume that inverted yoga poses may be beneficial in clinical practice for rehabilitating individuals with lower extremity circulatory disorders.

**Keywords:** blood microcirculation, yoga, inverted pose, laser Doppler flowmetry, wearable devices

**For citation:** Ermolaeva S. A., Loktionova Yu. I., Dubasova E. G., Dunaiev A. V., Frolov A. V. Assessment of cutaneous blood microcirculation changes while performing hatha yoga inverted pose using a distributed system of wearable analyzers. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):67–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-67-77.

### Введение

Йога представляет собой древнюю систему психофизиологического саморазвития, включающую в себя широкий арсенал гимнастических, дыхательных и когнитивных упражнений. В настоящее время физиологические эффекты практики йоги представляют собой объект активного научного изучения: количество публикаций в базе данных Pubmed, посвященных вегетативным и кардиопульмональным эффектам йоги, ее влиянию на качество жизни при различной патологии, за последние 10 лет выросло в 20 раз (достигнув в 2023 году количества более 850 научных работ). В том числе изучалось влияние дыхательных упражнений йоги на регионарную микроциркуляцию крови, а именно – продемонстрировано значимое влияние дыхательных упражнений на

показатель микроциркуляции, нутритивный кровоток, эндотелиальный и нейрогенный механизмы регуляции кожного микрокровотока, а также показаны значимые регионарные различия [1, 2].

В йоге широко применяются инверсионные позы – положения тела, в которых ноги находятся выше уровня головы. Подобные упражнения также используются в медицинской практике и в физической реабилитации. Известно, что подъем ног или наклон туловища вниз приводят к увеличению венозного возврата [3–5]. Возвышенное положение ног является эффективным способом для снижения отеков и рутинно используется после хирургических операций и травм нижних конечностей [6–8]. Помимо вышеупомянутых существуют потенциально полезные, но малоизученные варианты терапевтиче-



ского применения инверсионных поз. Инверсионная терапия может облегчать симптомы дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника и существенно снижать необходимость в хирургическом вмешательстве [9, 10]. Однако, по мнению некоторых исследователей, данная терапия может быть связана с определенными рисками для здоровья из-за изменений гемодинамики в области головы [11, 12]. Между тем, существуют данные о том, что инверсионные позы йоги влияют на гемодинамику, уменьшая частоту сердечных сокращений и снижая артериальное давление [13]. Инверсионные позы являются важной составляющей практики йоги, которая в наши дни широко распространена во всем мире [14]. Еще раз отметим, что йога как метод физической реабилитации имеет доказанную эффективность при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, оказывает положительное влияние на психическое здоровье и улучшает функцию опорно-двигательного аппарата [15–18]. Тем не менее в отношении влияния инверсионных поз йоги на показатели гемодинамики все еще наблюдается недостаток научных данных.

Развитие современных технологий дает возможность неинвазивной диагностики и мониторинга различных функций организма. Кожа человека является наиболее доступным органом и может быть использована в качестве репрезентативной модели всей системы микроциркуляции крови человека [19, 20]. За последние десятилетия лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) стала широко используемым методом оценки микроциркуляторных процессов [21, 22]. Портативные анализаторы, реализующие ЛДФ, позволяют регистрировать перфузию крови одновременно в нескольких анатомических участках тела [23, 24]. В данной работе отдельный интерес представляет микроциркуляция крови в коже лба, так как эта область снабжается надглазничной артерией (НГА), которая является ветвью внутренней сонной артерии (ВСА). ВСА проходит через надглазничное отверстие, обеспечивает кровоснабжение мышцы, поднимающей верхнее веко, и питание кожи лба [25]. Несколько современных научных работ основаны на предположении, что флуктуации микроциркуляции крови, наблюдаемые в бассейне НГА, в определенной степени соответствуют процессам, происходящим в бассейне ВСА [1, 26, 27].

В исследовании [28] оценивалось изменение параметров микроциркуляции крови в инвертированном положении тела с использованием портативных устройств ЛДФ на различных частях тела, включая кожу лба. Авторы использовали положение Тренделенбурга ( $-15^\circ$ ) на инверсионном столе. Согласно полученным данным, по сравнению с вертикальным положением, в инвертированном положении наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции в конечностях, но не в области лба. В результате авторы сделали предположение о высоком потенциале механизмов ауторегуляции кровотока в области головы.

Таким образом, целью данного исследования является оценка изменений кожной микроциркуляции крови в области головы и нижних конечностей

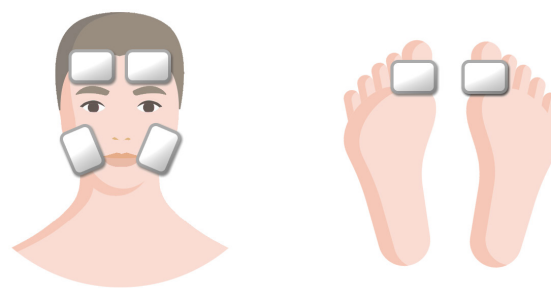


Рис. 1. Схема расположения анализаторов ЛДФ

Fig. 1. Arrangement of LDF analyzers

в процессе выполнения инверсионной позы йоги у здоровых добровольцев с помощью распределенной системы портативных анализаторов ЛДФ.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 25 здоровых женщин-добровольцев, средний возраст которых составил 37 [35–44] лет, индекс массы тела 20,1 [19,0–21,7] кг/м<sup>2</sup>. Волонтеры отобраны из числа студентов образовательных программ профессиональной переподготовки Санкт-Петербургского института восточных методов реабилитации. Все участницы обладали навыками выполнения инверсионных поз йоги. Экспериментальное исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» № 02-251 (ПК № 115-03-13 от 21 июня 2023 г.) в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Все добровольцы перед началом исследования подписали информированное согласие.

Для регистрации кожной микроциркуляции крови использовалась распределенная система из шести портативных лазерных анализаторов микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (ООО «НПП „ЛАЗМА“», Москва). Метод ЛДФ основан на анализе лазерного излучения, отраженного от движущихся эритроцитов в ткани [28]. Два анализатора симметрично закреплялись на лбу в области надглазничных артерий, два — в области щек, где кровоснабжение обеспечивается из бассейна других сосудов (ветвей наружной сонной артерии) [29], а третья пара приборов размещалась на подошвенной поверхности первых пальцев стопы (рис. 1). Анализаторы ЛДФ фиксировались на пальцах ног стандартными креплениями, на лбу — с использованием трубчатого бинта № 5, на щеках — с помощью медицинского эластичного бинта шириной 8 см, натянутого от теменной области до подбородка. Чтобы не допустить чрезмерного давления на кожу, натяжение бинта регулировалось увеличением или уменьшением расстояния, на котором фиксировались крепления.

Исследования проводились в лаборатории с поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха  $+23^\circ\text{C}$ , влажность 40–60 %). Встроенные датчики температуры непрерывно регистрировали температуру кожи в каждой из исследуемых зон на протяжении всего процесса регистрации данных.

Для исследования влияния инверсионной позы йоги на микроциркуляцию крови разработан 3-этапный протокол исследования (таблица).

## Протокол исследования

## Research protocol

| Этап исследования | Описание                                                      | Длительность, мин |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1                 | Регистрация данных в положении покоя, лежа на спине           | 6                 |
| 2                 | Регистрация данных во время выполнения инверсионной позы йоги | 3                 |
| 3                 | Регистрация данных в положении покоя, лежа на спине           | 6                 |
| Итого             |                                                               | 15                |



Рис. 2. Инверсионная поза йоги

Fig. 2. Inverted yoga pose

Положение покоя лежа на спине представляло собой удобную позу на гимнастическом коврике. Руки располагались по бокам от туловища, ладонями вверх. Стопы естественным образом опускались в стороны. При выполнении инверсионной позы йоги таз располагался на валике высотой 30 см, ноги поднимались вверх, затылок и лопатки оставались на коврике, руки вытягивались в стороны и сгибались в локтях (рис. 2). Переход из одного положения в другое выполняется волонтером самостоятельно.

Во время каждого из трех этапов для каждой исследуемой зоны регистрировался показатель микроциркуляции (ПМ), измеряемый в перфузионных (относительных) единицах (пф. ед.). ПМ пропорционален количеству эритроцитов в единице объема ткани и их средней скорости. Типовые примеры регистрируемого во времени показателя микроциркуляции представлены на рис. 3.

Метод ЛДФ позволяет проводить оценку механизмов регуляции микроциркуляции крови, таких как эндотелиальный ( $A_e$ ), нейрогенный ( $A_n$ ), миогенный ( $A_m$ ), дыхательный ( $A_d$ ) и сердечный ( $A_c$ ) [22]. Частота осцилляций эндотелиального диапазона – от 0,005 Гц до 0,02 Гц, нейрогенного – 0,02–0,046 Гц, общего миогенного – 0,047–0,145 Гц, холинергиче-

ского – 0,16–0,18 Гц, дыхательного – 0,2–0,4 Гц и сердечного – 0,8–1,6 Гц [30, 31]. Также проводился расчет нутритивного кровотока ( $M_{\text{нутр}}$ ), который характеризует движение крови через капилляры, где происходят метаболические процессы [21]. Для областей без артериоло-венулярных анастомозов (АВА), а именно кожи лба и щек,  $M_{\text{нутр}}$  рассчитывался по формуле:

$$M_{\text{нутр}} = \text{ПМ} / \text{ПШ}, \quad (1)$$

где  $M_{\text{нутр}}$  – нутритивный кровоток, ПМ – среднее значение показателя микроциркуляции, ПШ – показатель шунтирования.

Подошвенная кожа стоп содержит АВА, в связи с чем для расчета нутритивного кровотока используется следующая формула:

$$M_{\text{нутр}} = \text{ПМ} / (1 + \text{ПШ}), \quad (2)$$

где  $M_{\text{нутр}}$  – нутритивный кровоток, ПМ – среднее значение показателя микроциркуляции, ПШ – показатель шунтирования.

Показатель шунтирования (ПШ) отражает относительные доли шунтового ненутритивного кровотока и рассчитывается по формуле [32]:

$$\text{ПШ} = \text{ПШ1} + \text{ПШ2}, \quad (3)$$

где ПШ1 – показатель шунтирования, связанный с различиями тонуса и/или скоростей перфузии в микрососудах нутритивных и ненутритивных путей кровотока непосредственно в пределах микроциркуляторного русла, ПШ2 – показатель шунтирования, связанный с различиями перфузии микрососудов и более крупных сосудистых сегментов (артерий, венул и вен) в случаях артериальной гиперемии или венозного застоя.

Расчет ПШ1 для зон с АВА проводился по формуле:

$$\text{ПШ1} = A_n / A_m, \quad (4)$$

где ПШ1 – показатель шунтирования, связанный с различиями тонуса и/или скоростей перфузии в микрососудах нутритивных и ненутритивных путей кровотока непосредственно в пределах микроциркуляторного русла,  $A_n$  – амплитуда осцилляций нейрогенного симпатического диапазона частот,  $A_m$  – амплитуда колебаний миогенного механизма регуляции.

Для зон без АВА формула ПШ1 имеет следующий вид:

$$\text{ПШ1} = A_{\text{макс}} / A_m, \quad (5)$$

где ПШ1 – показатель шунтирования, связанный с различиями тонуса и/или скоростей перфузии в микрососудах нутритивных и ненутритивных путей кровотока непосредственно в пределах микроциркуляторного русла,  $A_{\text{макс}}$  – максимальная усредненная амплитуда осцилляций, доминирующая по величине среди всех активных тонус-формирующих диапазо-

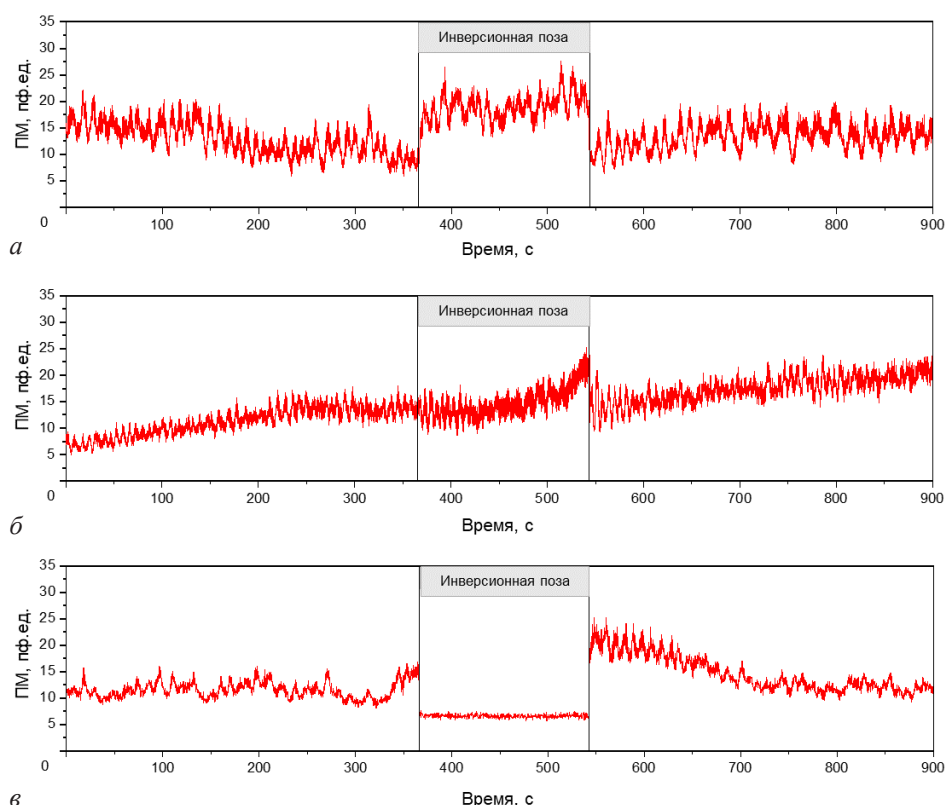


Рис. 3. Репрезентативные ЛДФ-граммы исследования, полученные на лбу в области надглазничной артерии (а), области щеки (б) и подошвенной поверхности первого пальца стопы (в)

Fig. 3. Representative LDF-grams of the study obtained on the forehead in the supraorbital artery area (a), cheek area (b), and plantar surface of the first toe (v)

нов частот 0,005–0,145 Гц,  $A_m$  – амплитуда колебаний миогенного механизма регуляции.

ППШ2 учитывается только если его значение превышает единицу, расчет при этом происходит вне зависимости от наличия АВА по следующей формуле:

$$\text{ППШ2} = A_{c(d)} / A_m, \quad (6)$$

где ППШ2 – показатель шунтирования, связанный с различиями перфузии микрососудов и более крупных сосудистых сегментов (артерий, венул и вен) в случаях артериальной гиперемии или венозного застоя,  $A_{c(d)}$  – доминирующая амплитуда осцилляций среди колебаний дыхательного и сердечного ритмов,  $A_m$  – амплитуда колебаний миогенного механизма регуляции.

Ввиду ограниченного размера выборки для определения статистической значимости различий при сравнении трех и более зависимых выборок использовался парный тест Вилкоксона. Данные представлены с использованием медианного значения (Me), а также нижнего и верхнего квартилей ([Q1–Q3]).

### Результаты исследования и их обсуждение

**Микроциркуляция крови в области лба.** На рис. 4 представлены усредненные между правой и левой сторонами измерения данные показателя микроциркуляции (рис. 4, а) и нутритивного кровотока (рис. 4, б) для области лба.

При переходе из исходного положения лежа в инверсионную позу в области лба выявлено статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции (12,9 [10,1–17,7] пф. ед. vs 15,7 [11,6 –

22,5] пф. ед.). При возвращении в положение лежа (13,4 [11,3–21,5] пф. ед.) тканевая перфузия значительно снижается, однако в положении лежа после инверсионной позы по сравнению с этапом до инверсионной позы наблюдалось статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции. Данная динамика свидетельствует об увеличении интенсивности кровотока в коже лба во время выполнения инверсионной позы.

При сравнении этапов «до» и «после» выполнения инверсионной позы, в области лба статистически значимых изменений нутритивного кровотока не наблюдалось (5,8 [3,1–8,0] пф. ед. до и 5,5 [4,0–7,8] пф. ед. на этапе после инверсионной позы), что говорит о стабильном уровне капиллярной составляющей кровотока на фоне общего увеличения тканевой перфузии.

Значения амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и сердечных осцилляций тканевой перфузии до ( $A_o = 0,4$  [0,3–0,6] пф. ед.;  $A_n = 0,5$  [0,4–0,6] пф. ед.;  $A_m = 0,6$  [0,5–0,7] пф. ед.;  $A_c = 1,1$  [0,8–1,2] пф. ед.) и после ( $A_o = 0,4$  [0,2–0,6] пф. ед.;  $A_n = 0,5$  [0,3–0,7] пф. ед.;  $A_m = 0,5$  [0,5–0,6] пф. ед.;  $A_c = 1,0$  [0,8–1,1] пф. ед.) выполнения теста не имеют статистически значимых различий. Однако для амплитуд колебаний дыхательного генеза отмечено статистически значимое изменение, подтвержденное парным тестом Вилкоксона ( $p \leq 0,05$ ), при сохранении медианных значений ( $A_d = 0,25$  [0,19–0,31] пф. ед. – до инверсионной позы,  $A_d = 0,25$  [0,21–0,33] пф. ед. – после нее). Данный результат свидетельствует



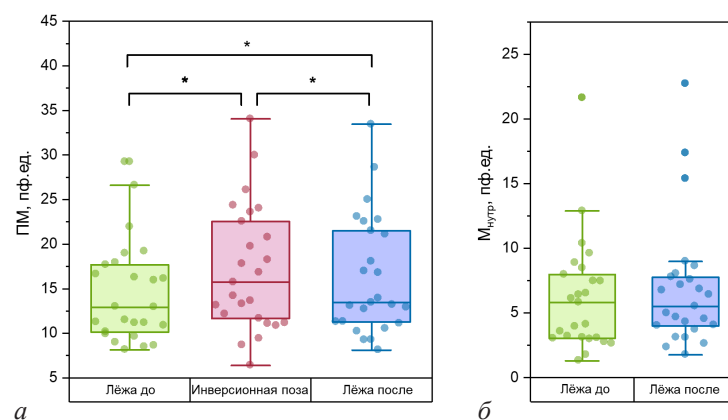


Рис. 4. Изменения показателя микроциркуляции (а) и нутритивного кровотока (б) в области лба. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 4. Changes in the Index of microcirculation (a) and nutritive blood flow (b) in the forehead area. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0.05$

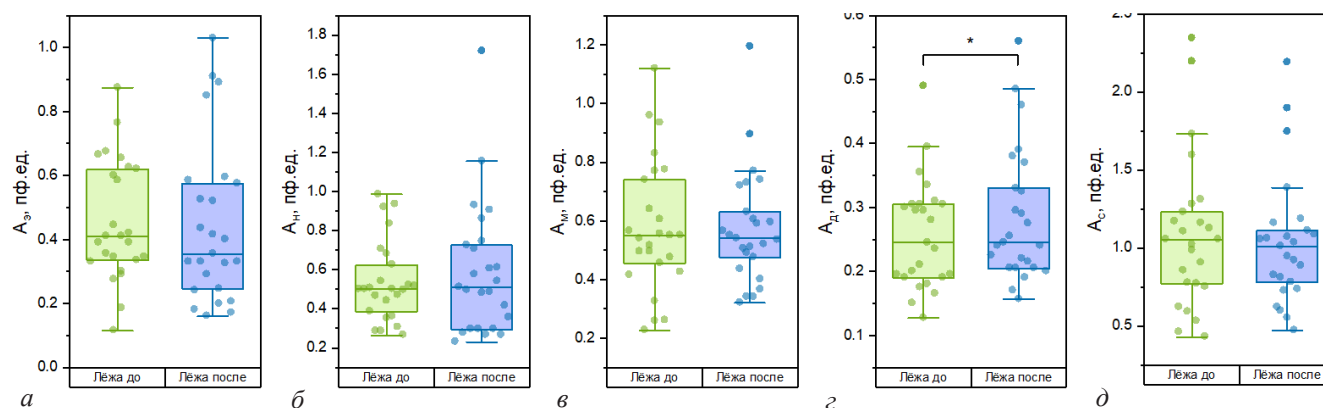


Рис. 5. Амплитуды эндотелиальных (а), нейрогенных (б), миогенных (в), дыхательных (г) и сердечных (д) осцилляций тканевой перфузии до и после перевернутой позы йоги в области лба. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 5. Amplitudes of endothelial (a), neurogenic (b), myogenic (c), respiratory (d), and cardiac (e) oscillations of tissue perfusion in the forehead area before and after the inverted yoga pose. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0.05$

об индивидуальной реакции организма на перевернутую асану. Можно предположить, что такое поддержание микрососудистого тонуса на одном уровне вне зависимости от положения ног относительно головы испытуемых свидетельствует о работе механизмов поддержания гомеостатического постоянства данных зон исследования.

**Микроциркуляция крови в области щек.** На рис. 6 представлены усредненные между правой и левой сторонами измерения данные показателя микроциркуляции (рис. 6, а) и нутритивного кровотока (рис. 6, б) для щечной области на уровне углов рта.

При переходе из исходного положения лежа в инверсионную позу в области щек наблюдалось статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции (10,1 [8,3–13,7] пф. ед. vs 13,7 [11,0–16,6] пф. ед.). При возвращении в положение лежа (14,2 [12,0–18,3] пф. ед.) изменение показателя микроциркуляции также является статистически значимым. Также стоит отметить, что при возвращении в положение лежа после инверсионной позы интенсивность кровотока в области щек значительно выше базового уровня, что свидетельствует о сохранении притока крови к данной области.

Нутритивный кровоток при возвращении в положение лежа после инверсионной позы (4,9 [3,7–8,0] пф. ед.) имеет лишь тенденцию к увеличению, по сравнению с первым этапом (4,4 [2,8–6,0] пф. ед.).

В щечной области исследования после выполнения инверсионной позы йоги наблюдается значительное увеличение амплитуд дыхательных (0,3 [0,2–0,3] пф. ед.) и сердечных (1,0 [0,7–1,2] пф. ед.) осцилляций по сравнению с фоновой регистрацией параметров тканевой перфузии (0,2 [0,1–0,2] пф. ед. и 0,7 [0,5–0,8] пф. ед. соответственно). Отдельно стоит отметить, что приток артериальной крови в микрососудистое русло (увеличение амплитуд сердечных колебаний) на этапе после выполнения инверсионной позы наблюдается в щечной области исследования, как и тенденции на увеличение амплитуд активных механизмов регуляции (эндотелиального, нейрогенного, миогенного), но в кожных покровах лба реакция механизмов регуляции кровотока на инверсионную позу отсутствует, что подтверждает предположения о различной регуляции микроциркуляторного русла в коже лица.

**Микроциркуляция крови в области стоп.** На рис. 8 представлены усредненные между правой и левой

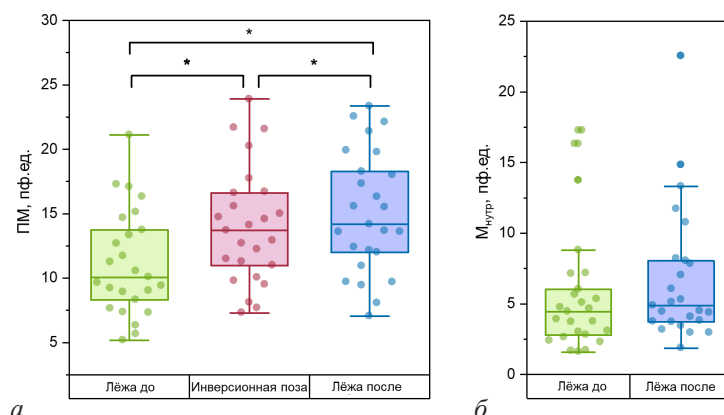


Рис. 6. Изменения показателя микроциркуляции (а) и нутритивного кровотока (б) в области щек. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 6. Changes in the index of microcirculation (a) and nutritive blood flow (б) in the cheeks area. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0,05$

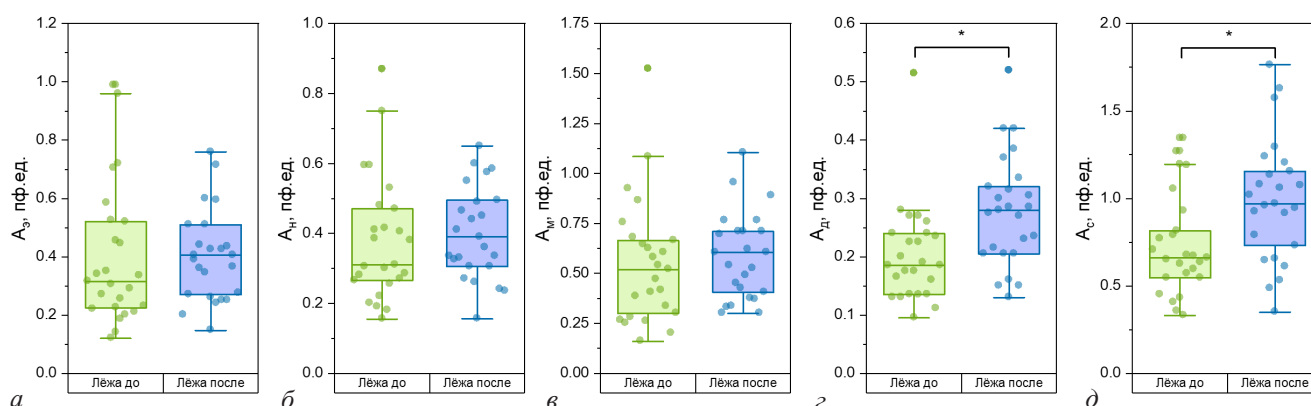


Рис. 7. Амплитуды эндотелиальных (а), нейрогенных (б), миогенных (в), дыхательных (г) и сердечных (д) осцилляций тканевой перфузии до и после перевернутой позы йоги в области щек. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 7. Amplitudes of endothelial (a), neurogenic (б), myogenic (в), respiratory (г), and cardiac (д) oscillations of tissue perfusion in the cheeks area before and after the inverted yoga pose. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0,05$

сторонами измерения данные показателя микроциркуляции (рис. 8, а) и нутритивного кровотока (рис. 8, б) для области стоп.

В области стоп наблюдается статистически значимое снижение показателя микроциркуляции во время выполнения инверсионной позы по сравнению с фоновой регистрацией параметров микроциркуляторного русла (11,3 [8,5–13,8] пф. ед. vs 5,0 [4,6–5,8] пф. ед.). Подобная реакция тканевой перфузии свидетельствует об оттоке крови из исследуемой области. После возвращения ног в горизонтальное положение на уровне тела статистически значимо повышается показатель микроциркуляции (14,4 [10,3–17,8] пф. ед.) до наиболее высоких значений по сравнению с первым и третьим этапами исследования.

Нутритивный кровоток также значительно увеличивается на этапе после выполнения инверсионной позы по сравнению с этапом до нее (2,8 [1,8–3,7] пф. ед. vs 4,0 [2,4–5,2] пф. ед.).

Статистически значимое увеличение амплитуд эндотелиальных (0,9 [0,6–1,2] пф. ед.), миогенных (0,7 [0,4–1,0] пф. ед.), дыхательных (0,3 [0,2–0,3] пф. ед.) и сердечных (1,2 [0,8–1,5] пф. ед.) осцилляций на

третьем этапе исследования по сравнению с первым этапом (0,7 [0,4–1,0] пф. ед., 0,5 [0,4–0,9] пф. ед., 0,2 [0,2–0,3] пф. ед., 0,8 [0,7–1,3] пф. ед. соответственно) свидетельствует о дилатации микрососудов и снижении их тонуса.

Таким образом, снижение сосудистого тонуса, рост нутритивного кровотока и показателя микроциркуляции при возвращении волонтеров в горизонтальное положение тела после инверсионной позы йоги свидетельствует о происходящей гиперкомпенсации оттока крови на втором этапе исследования.

Данные о микроциркуляции крови в области лба представляют отдельный интерес, поскольку изменения кровообращения в области НГА могут коррелировать с изменениями мозгового кровообращения [1, 26, 27]. По сравнению с исходным положением лежа на спине при выполнении инверсионной позы йоги в области лба наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции (изменение медианного значения составило 2,8 пф. ед., или 21,7 %). Обращает на себя внимание увеличение межквартильного размаха. У отдельных лиц выявляется снижение показателя микроциркуляции, что указывает на высокую адаптивную изменчивость интенсивности кровотока

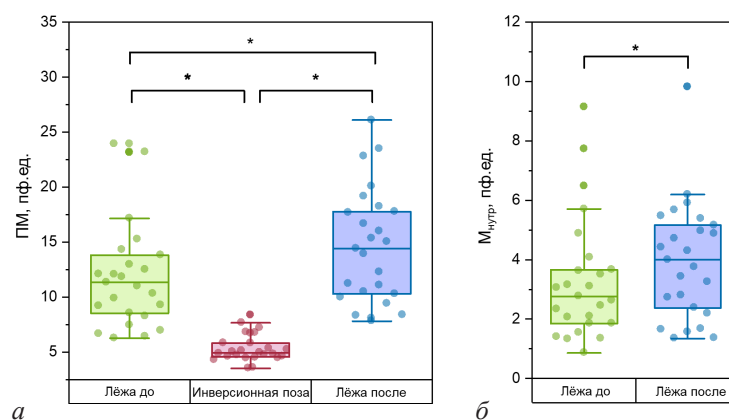


Рис. 8. Изменения показателя микроциркуляции (а) и нутритивного кровотока (б) в области стоп. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 8. Changes in the Index of microcirculation (a) and nutritive blood flow (b) in the feet area. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0.05$

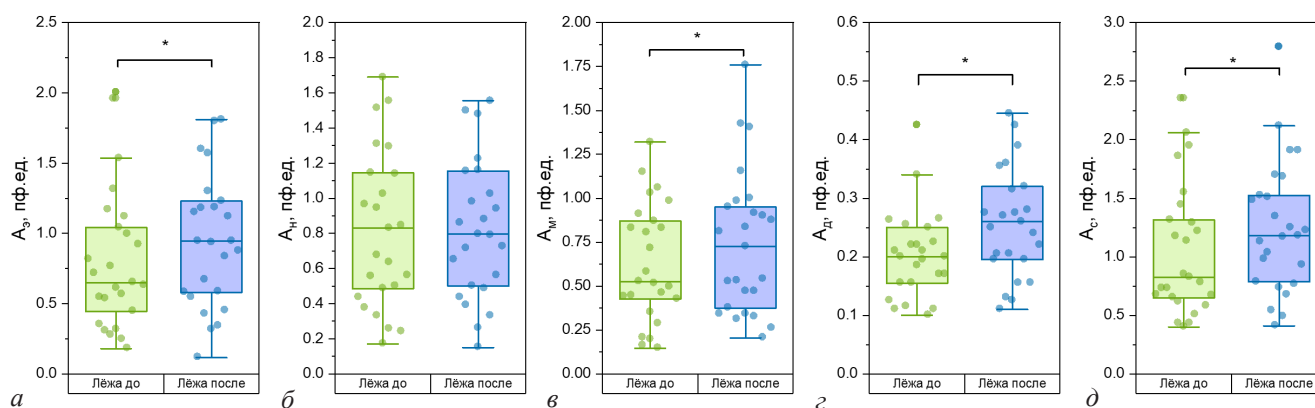


Рис. 9. Амплитуды эндотелиальных (а), нейрогенных (б), миогенных (в), дыхательных (г) и сердечных (д) осцилляций тканевой перфузии до и после перевернутой позы йоги в области стоп. \* – статистически значимая разница подтверждена парным тестом Вилкоксона,  $p \leq 0,05$

Fig. 9. Amplitudes of endothelial (a), neurogenic (b), myogenic (c), respiratory (d), and cardiac (e) oscillations of tissue perfusion in the feet area before and after the inverted yoga pose. \* – statistically significant difference confirmed by the paired Wilcoxon test,  $p \leq 0.05$

у разных волонтеров. Нутритивный кровоток при выполнении инверсионной позы, как и амплитуды осцилляций микрокровотока (кроме дыхательных), остается неизменным. Таким образом, полученные результаты отчасти совпадают с данными авторов [28], которые в результате исследования изменений микроциркуляции крови в положении Тренделенбурга пришли к выводу, что микрокровоток кожи лба обладает высокими способностями к ауторегуляции. При возвращении в положение лежа, по сравнению с инверсионной позой, показатели микроциркуляции оставались без значимых изменений, но по сравнению с исходным состоянием параметры в области лба увеличились.

В области щек при выполнении инверсионной позы также наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции. При возвращении в положение лежа, по сравнению с инверсионной позой, показатель микроциркуляции значительно возрос по сравнению с исходным состоянием.

При сравнении динамики механизмов регуляции микрокровотока до и после выполнения инверсионной позы отмечается отсутствие значимой реакции в коже лба и в то же время – значимый рост ампли-

туд дыхательных и сердечных осцилляций тканевой перфузии в коже щек на уровне углов рта. Данные различия могут свидетельствовать о том, что бассейн НГА, в отличие от других участков кожи лица, действительно имеет свои особенности регуляции. Нельзя исключать также влияния и морфологических различий микроциркуляторного русла кожи лба и щек, включая сосудистые бассейны, однако в литературе имеются лишь ограниченные данные об этом.

В стопах во время выполнения инверсионной позы произошло значимое снижение показателя микроциркуляции и нутритивного кровотока. При возвращении из инверсионной позы в положение лежа оба параметра существенно возросли и оказались выше, чем в исходном состоянии. При этом, по сравнению с другими зонами в стопах, медианные значения нутритивного кровотока в абсолютных значениях претерпели наибольшие изменения – 1,2 пф. ед. (43 %). Таким образом, эффект инверсионной позы остается и после ее выполнения. Можно сделать предположение, что инверсионные позы йоги могут быть полезны в клинической практике в реабилитации лиц с нарушением кровообращения нижних конечностей, например при сахарном диабете. Известно, что у лиц



с этим заболеванием на ранних стадиях выявляются микроциркуляторные нарушения [33, 34].

При выполнении инверсионной позы отмечаются изменения в микрогемодинамике, схожие с теми, которые происходят при других вариациях позуальной пробы [35, 36]. Так, выполнение инверсионной позы может привести к значительным гемодинамическим изменениям, включая усиление венозного оттока из нижней половины тела и перераспределение объемов крови из нижней в верхнюю часть тела [37]. Такая динамика параметров микрокровотока, в том числе снижение активности работы механизмов регуляции микроциркуляции крови и уменьшение объема циркулирующей крови в нижних конечностях за счет усиления венозного оттока и снижения притока артериальной крови, характерна для организма в условиях микрогравитации (невесомости) во время космического полета [38].

### Заключение

Таким образом, инверсионное положение тела существенно влияет на микроциркуляцию крови во всех исследуемых областях – коже лба (бассейнов НГА), щек и подошвенной поверхности больших пальцев ног. Показатель микроциркуляции значительно увеличивается после выполнения инверсионной позы, как в коже лба, так и щек. Также в коже лба и щек отмечаются статистически значимые изменения в амплитуде дыхательных осцилляций, однако в коже лба не наблюдается сдвига медианного значения, что может свидетельствовать об индивидуальной реакции организма на перевернутую асану. Амплитуда сердечных осцилляций тканевой перфузии увеличивается только в коже щек, существенно не изменяясь в коже лба, что подтверждает особенности регуляции микрокровотока в бассейне НГА. В коже пальцев ног после выполнения инверсионного положения значительно возрастают показатель микроциркуляции и нутритивный кровоток, а также амплитуды эндотелиальных, миогенных, дыхательных и сердечных осцилляций тканевой перфузии.

Для уточнения механизмов регуляции микрокровотока и интерпретации наблюдаемых эффектов при выполнении инверсионных поз йоги необходимы дальнейшие исследования с участием большей группы волонтеров разного пола.

### Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают глубокую благодарность всем волонтерам, принявшим участие в настоящем исследовании. / The authors are deeply grateful to all the volunteers involved in this study.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Фролов А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги // Ре-

гионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 33–44. [Frolov AV, Loktionova YuI, Zharkikh EV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Dunaev AV. Investigation of changes in the skin blood microcirculation when performing the hatha yoga breathing technique. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(4):33-44. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44.

2. Фролов А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Реакция микроциркуляции крови в коже различных участков тела при выполнении дыхательных упражнений йоги // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 72–84. [Frolov AV, Loktionova YuI, Zharkikh EV, Sidorov VV, Tankanag AV, Dunaev AV. The reaction of blood microcirculation in the skin of various parts of the body after performing yoga breathing exercises. Regional blood circulation and microcirculation. 2023;22(1):72-84. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-72-84.

3. Caille V, Jabot J, Belliard G, Charron C, Jardin F, Vieillard-Baron A. Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. Intensive Care Med. 2008;34(7):1239-1245. Doi: 10.1007/s00134-008-1067-y.

4. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. Chest. 2002;121(4):1245-1252. Doi: 10.1378/chest.121.4.1245.

5. Lim TW, Kim HJ, Lee JM, Kim JH, Hong DM, Jeon Y, Roh YJ, Lim YJ, Bahk JH. The head-down tilt position decreases vasopressor requirement during hypotension following induction of anaesthesia in patients undergoing elective coronary artery bypass graft and valvular heart surgeries. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(1):45-50. Doi: 10.1097/EJA.0b013e3283408a0f.

6. Rucinski TJ, Hooker DN, Prentice WE, Shields EW, Cote-Murray DJ. The effects of intermittent compression on edema in postacute ankle sprains. J Orthop Sports Phys Ther. 1991;14(2):65-69. Doi: 10.2519/jospt.1991.14.2.65.

7. Tsang KK, Hertel J, Denegar CR. Volume decreases after elevation and intermittent compression of postacute ankle sprains are negated by gravity-dependent positioning. J Athl Train. 2003;38(4):320-324.

8. Li B, Wang G, Wang Y, Bai L. Effect of two limb positions on venous hemodynamics and hidden blood loss following total knee arthroplasty. J Knee Surg. 2017;30(1):70-74. Doi: 10.1055/s-0036-1579787.

9. Mendelow AD, Gregson BA, Mitchell P, Schofield I, Prasad M, Wynne-Jones G, Kamat A, Patterson M, Rowell L, Hargreaves G. Lumbar disc disease: the effect of inversion on clinical symptoms and a comparison of the rate of surgery after inversion therapy with the rate of surgery in neurosurgery controls. J Phys Ther Sci. 2021;33(11):801-808. Doi: 10.1589/jpts.33.801.

10. Prasad KS, Gregson BA, Hargreaves G, Byrnes T, Winburn P, Mendelow AD. Inversion therapy in patients with pure single level lumbar discogenic disease: a pilot randomized trial. Disabil Rehabil. 2012;34(17):1473-1480. Doi: 10.3109/09638288.2011.647231.

11. Kassay A, Soliman MAR, Jhawar BS. Recommendations for inversion table therapy. Disabil Rehabil. 2023;45(22):3779-3782. Doi: 10.1080/09638288.2022.2133174.

12. Kondrashova T, Makar M, Proctor C, Bridgmon KA, Pazdernik V. Dynamic assessment of cerebral blood flow and intracranial pressure during inversion table tilt using ultrasonography. J Neurol Sci. 2019;404:150-156. Doi: 10.1016/j.jns.2019.07.033.

13. Salomi S, Kiranmayi P, Pentakota V, Vijayalakshmi P. Impact of Sarvangasana and Uttanpadasana on Hemodynamic

parameters. *Research J Pharm Tech*. 2022;15(7):3029-3033. Doi: 10.52711/0974-360X.2022.00506.

14. Andre L. 47 Compelling Yoga Statistics: 2021 Data on Industry Growth & Effects on Health. URL: <https://financesonline.com/yoga-statistics/> (accessed: 22.07.2024).

15. Jeter PE, Slutsky J, Singh N, Khalsa SB. Yoga as a therapeutic intervention: a bibliometric analysis of published research studies from 1967 to 2013. *J Altern Complement Med*. 2015;21(10):586-592. Doi: 10.1089/acm.2015.0057.

16. Innes KE, Selfe TK. Yoga for adults with type 2 diabetes: a systematic review of controlled trials. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6979370. Doi: 10.1155/2016/6979370.

17. Dutta A, Moovenanthan A, Nivethitha L. Yoga as adjunct therapy for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Avicenna J Med*. 2023;13(3):151-162. Doi: 10.1055/s-0043-1774738.

18. de Orleans Casagrande P, Coimbra DR, de Souza LC, Andrade A. Effects of yoga on depressive symptoms, anxiety, sleep quality, and mood in patients with rheumatic diseases: Systematic review and meta-analysis. *PMR*. 2023;15(7):899-915. Doi: 10.1002/pmrj.12867.

19. Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomed Pharmacother*. 2006;60(8):437-442. Doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.012.

20. Stewart J, Kohen A, Brouder D, Rahim F, Adler S, Garrick R, Goligorsky MS. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(6):H2687-H2696. Doi: 10.1152/ajpheart.00287.2004.

21. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Либликом, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost': guide for doctors. – М.: Librokom, 2013. – 496 с.]

22. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с. [Dunaev AV. Multimodal optical diagnostics of microcirculatory-tissue systems of the human body. Staryy Oskol, TNT, 2022:440. (In Russ.).]

23. Zharebtsov EA, Zharkikh EV, Loktionova YI, Zharebtsova AA, Sidorov VV, Rafailov EU, Dunaev AV. Wireless Dynamic Light Scattering Sensors Detect Microvascular Changes Associated With Ageing and Diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2023;70(11):3073-3081. Doi: 10.1109/TBME.2023.3275654.

24. Dunaev A. Wearable Devices for Multimodal Optical Diagnostics of Microcirculatory-Tissue Systems: Application Experience in the Clinic and Space. *J Biomed Photonics Eng*. 2023;9(2):1-10.

25. Bird B, Stawicki SP. Anatomy, Head and neck, ophthalmic arteries. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482317/> (accessed: 22.07.2024).

26. Анисимова А.В., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 31–37. [Anisimova AV, Krupatkin AI, Sidorov VV, Zakharkina MV, Yutskova EV, Galkin SS. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the microcirculation in patients with acute and chronic cerebrovascular insufficiency. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(3):31-37. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-31-37.

27. Goltsov A, Anisimova AV, Zakharkina M, Krupatkin AI, Sidorov VV, Sokolovski SG, Rafailov E. Bifurcation in blood oscillatory rhythms for patients with ischemic stroke: a small scale clinical trial using laser doppler flowmetry and computational modeling of vasomotion. *Front Physiol*. 2017;(8):160. Doi: 10.3389/fphys.2017.00160.

28. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Mikhailova MA, Popova JA, Suvorov AV, Zharebtsov EA. Body position affects capillary blood flow regulation measured with wearable blood flow sensors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):436. Doi: 10.3390/diagnostics11030436.

29. Meegalla N, Sood G, Nessel TA, Downs B. Anatomy, Head and neck: Facial Arteries. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536932/> (accessed: 15.07.2024).

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

31. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11-26. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

32. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Научный мир, 2003. – 328 с. [Krupatkin AI. Clinical neuroangiophysiology of the extremities (perivascular innervation and nervous trophism). Moscow, Nauchnyy Mir, 2003:328. (In Russ.).]

33. Жарких Е.В., Дунаев А.В. Распределенная система портативных анализаторов для диагностики устройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа // Мед. техника. – 2024. – № 1(343). – С. 1–4. [Zharkikh EV, Dunaev AV. A distributed system of wearable analyzers for the diagnosis of peripheral blood flow disorders in type 2 diabetes mellitus. *Biomed Eng*. 2024;(1(343)):1-4. (In Russ.).]

34. Hu HF, Hsiu H, Sung CJ, Lee CH. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med Sci*. 2017;32(2):327-334. Doi: 10.1007/s10103-016-2117-2.

35. Ладозжская-Гапенко Е.Е., Храпов К.Н. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии с использованием ортостатической пробы в оценке функционального состояния микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 39–45. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN. Possibilities of Laser-Doppler Flowmetry in assessment of functional state of microcirculation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(3):39-45. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-39-45.

36. Скрипаль А.В., Фаркад А., Машков К.В. и др. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 35–41. [Skripal AV, Farkad A, Mashkov KV, Usanov AD, Averyanov AP. Laser flowmetry of microcirculation of the finger depending on the external temperature and the limb position. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(4):35-41. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41.

37. Lee B-B, Nicolaides A, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, Antignani P, Bækgaard N, Beach K, Belcaro G, Black S, Blomgren L, Bouskela E, Cappelli M, Caprini J, Carpentier P, Cavezzi A, Chastanet S, Christenson J, Ezpeleta S. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: The UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2016;35(3):236-352.

38. Дунаев А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование микроциркуляции крови в условиях невесомости с помощью портативных лазерных доплеровских флоуметров // *Авиакосмическая и экологическая мед.* – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–54. [Dunaev AV, Loktionova YI, Zharkikh EV, Fedorovich AA, Sidorov VV, Vasin AV, Dubinin VI. Investigation of blood microcirculation in microgravity with the use of portable laser doppler flowmeters. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2024;58(1):47-54. (In Russ.)]. Doi: 10.21687/0233-528X-2024-58-1-47-54.

### Информация об авторах

**Ермолаева Саргылана Александровна** – научный сотрудник, ООО «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: esagi@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4754-9255.

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

**Дубасова Екатерина Григорьевна** – научный сотрудник, ООО «Санкт-Петербургский институт восточных методов ре-

абилитации», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: i@kdubasova.ru, ORCID: 0009-0006-7641-9491.

**Дунаев Андрей Валерьевич** – д-р техн. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, e-mail: inohvat@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4431-6288.

**Фролов Артем Владимирович** – врач функциональной диагностики, ректор ООО «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polyclinic@list.ru, ORCID: 0000-0001-8774-6996.

### Authors information

**Ermolaeva Sargylana A.** – Researcher, ООО St. Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: esagi@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4754-9255.

**Loktionova Yulia I.** – Postgraduate Student, Trainee Researcher, Turgenev Orel state University, Orel, Russia, e-mail: julya-loktionova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6628-1285.

**Dubasova Ekaterina G.** – Researcher, ООО St. Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: i@kdubasova.ru, ORCID: 0009-0006-7641-9491.

**Dunaev Andrey V.** – Doctor of Technical Sciences (Dr. habil.), Associate Professor, Leading Researcher, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: inohvat@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4431-6288.

**Frolov Artem V.** – Doctor of Functional Diagnostics, Rector, ООО St. Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: polyclinic@list.ru, ORCID: 0000-0001-8774-6996.



УДК 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-78-85

А. Б. ЛАРИЧЕВ<sup>1</sup>, И. А. ТИХОМИРОВА<sup>2</sup>, М. М. РЯБОВ<sup>1</sup>,  
И. К. ГАБИБОВ<sup>1</sup>

## Возрастные особенности кожной перфузии в различных отделах передней брюшной стенки по данным лазерной доплеровской флоуметрии

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия  
Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия  
150000, Россия, Ярославль, Республиканская ул., д. 108/1  
E-mail: larich-ab@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.24 г.; принята к печати 09.08.24 г.

### Резюме

**Введение.** Операции на органах брюшной полости и передней брюшной стенке составляют около 23,5–25,5 % всех хирургических вмешательств. Частота инфекционно воспалительных осложнений после них широко варьирует и достигает 67 %. Роль адекватного функционирования системы микроциркуляции крови в заживлении ран неоднократно подтверждена литературными данными. Для трактовки патологии необходимо определить особенности физиологического функционального статуса микроциркуляции крови передней брюшной стенки. **Цель.** Изучить особенности локальной микроциркуляции крови в различных областях передней брюшной стенки и их возрастные изменения. **Материалы и методы.** Были обследованы две группы добровольцев: 30 молодых условно здоровых лиц (средний возраст  $21 \pm 0,7$  лет) и 30 пациентов хирургического отделения Клинической больницы им. Н. А. Семашко без патологии органов брюшной полости и брюшной стенки (средний возраст  $62 \pm 5,9$  года). Применяли методику лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», РФ). Измерения проводили на коже передней поверхности средней трети левого предплечья и в 9 областях передней брюшной стенки. **Результаты.** В первой группе максимальный показатель микроциркуляции крови был определен в надлобковой области –  $7,24 \pm 1,99$  пф. ед. Статистически значимая разница имела место между показателями базального кровотока верхнего и нижнего этажей брюшной стенки со средним ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов пожилого возраста показатель микроциркуляции крови на предплечье ( $5,19 \pm 0,78$  пф. ед.) был сопоставим со значениями во всех областях передней брюшной стенки. Величины показателя микроциркуляции крови в девяти областях передней брюшной стенки не отличались между собой, находясь в пределах 4,25–4,94 пф. ед. **Заключение.** При планировании исследований микроциркуляции крови в тканях брюшной стенки необходимо учитывать конкретную анатомическую область и возраст пациентов.

**Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови, передняя брюшная стенка, анатомические особенности

**Для цитирования:** Ларичев А. Б., Тихомирова И. А., Рябов М. М., Габиров И. К. Возрастные особенности кожной перфузии в различных отделах передней брюшной стенки по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):78–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-78-85.

UDC 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-78-85

ANDREY B. LARICHEV<sup>1</sup>, IRINA A. TIKHOMIROVA<sup>2</sup>,  
MIKHAIL M. RIABOV<sup>1</sup>, IBRAGIM K. GABIBOV<sup>1</sup>

## Age peculiarities of skin perfusion in different parts of anterior abdominal wall based on laser doppler flowmetry data

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia  
5, Revolyucionnaya str., Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia  
108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000  
E-mail: larich-ab@mail.ru

Received 24.05.24; accepted 09.08.24

### Summary

**Introduction.** Operations on the abdominal cavity organs and the anterior abdominal wall account for about 23.5–25.5 % of all surgical interventions. The incidence of infectious inflammatory complications after them varies widely and reaches 67 %. The

role of adequate functioning of the microcirculation system in wound healing has been repeatedly confirmed by the literature. To interpret the pathology, it is necessary to determine the features of the physiological functional status of the anterior abdominal wall microcirculation. *Purpose* of the study. Study the features of local blood microcirculation in various areas of the anterior abdominal wall and their age-related changes. *Materials and methods*. Two groups of volunteers were examined: 30 young conditionally healthy persons (average age  $21 \pm 0.7$  years) and 30 patients of the Surgical Department of the Semashko Clinical Hospital without pathology of abdominal organs and abdominal wall (average age  $62 \pm 5.9$  years). Laser Doppler flowmetry (LDF) technique was used on the LAZMA PF device (OOO NPP LAZMA, Russia). Measurements were performed on the skin of the anterior surface of the middle third of the left forearm and in 9 regions of the anterior abdominal wall. *Results*. In the first group, the maximum microcirculation index was determined in the suprapubic region –  $7.24 \pm 1.99$  perfusion units (p. u.). A statistically significant difference occurred between the indices of basal blood flow of the upper and lower floors of the abdominal wall with the average ( $p < 0.05$ ). Among elderly patients, the forearm microcirculation index ( $5.19 \pm 0.78$  p. u.) was comparable to the values in all areas of the anterior abdominal wall. The values of microcirculation index in nine regions of the anterior abdominal wall did not differ from each other, being in range of  $4.25$ – $4.94$  p. u. *Conclusion*. When planning studies of blood microcirculation in the abdominal wall tissues, the specific anatomical region and age of patients should be taken into account.

**Keywords:** laser Doppler flowmetry, blood microcirculation, anterior abdominal wall, anatomical features

**For citation:** Larichev A. B., Tikhomirova I. A., Riabov M. M., Gabibov I. K. Age peculiarities of skin perfusion in different parts of anterior abdominal wall based on laser doppler flowmetry data. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):??–??. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-??-??.

## Введение

Успехи хирургического лечения определяются как технологическими особенностями выполнения операции, так и ведением пациентов в послеоперационном периоде. Ключевым событием этого временного промежутка является раневой процесс. Его течение определяется локальными условиями, к которым относится в том числе ангиотрофика [1]. Роль адекватного функционирования системы микроциркуляции крови в заживлении ран неоднократно подтверждена литературными данными [2–5]. Известно, что для микроциркуляторного русла характерна пространственная гетерогенность [6, 7]. Конкретные микроциркуляторные параметры передней брюшной стенки изучены мало, но информация о них была бы полезной для оценки эффективности восстановления организма в послеоперационном периоде.

Операции на органах брюшной полости и передней брюшной стенке составляют около 23,5–25,5 % всех хирургических вмешательств. Частота инфекционно воспалительных осложнений после них широко варьирует и достигает 67 % [8]. Среди них встречаются в том числе флегмоны передней брюшной стенки, летальность при которых составляет около 31,8 % [9].

Морфологические и функциональные особенности передней брюшной стенки с точки зрения условия протекания раневого процесса изучали различными способами. И. И. Малков и др. гистологически исследовали фрагменты мышечно-апоневротического слоя брюшной стенки у лабораторных животных после экспериментальной аллопластики и выявили значительную роль микроциркуляторного компонента в перестройке рубцовой ткани [10]. В работе R. E. Giunta et al. сообщается о результатах проведения рентгеноскопии ICG лоскутов передней брюшной стенки крыс для определения пороговых значений тканевой перфузии, ниже которых с высокой вероятностью происходит развитие некроза [11].

Есть данные о гистологическом исследовании срезов подкожно-жировой клетчатки нижней части живота с оценкой особенностей микроциркуляции крови в них с позиции перспектив развития жирового некроза после пластических операций [12]. Некоторые авторы выполняли измерение толщины

передней брюшной стенки от кожи до париетальной брюшины, оценивая взаимосвязь расстояния от поверхностных слоев кожи живота до магистральных сосудов, а также зависимость этой величины от индекса массы тела [13]. В итальянском исследовании С. Pirri et al. проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследование фрагментов фасций передней брюшной стенки для оценки выраженности сосудистой сети в них [14]. Все эти методы требовали для своей реализации инвазивных манипуляций либо использование трупного материала, в части случаев – лабораторных животных. Однако для определения физиологических отправных точек оценки кровообращения в системе микроциркуляции крови передней брюшной стенки представляется актуальным поиск неинвазивной методики обследования человека, не требующей высоких временных и материальных затрат. Одной из таких представляется лазерная доплеровская флоуметрия [15–18].

При анализе литературных источников нами найдено лишь несколько работ, посвященных изучению особенностей микроциркуляции крови передней брюшной стенки с применением лазерной доплеровской флоуметрии. Это, прежде всего, публикация В.И. Козлова и др., посвященная особенностям кожной микроциркуляции крови в различных областях тела. В ней, в том числе, упоминаются результаты исследования кожной перфузии на передней брюшной стенке [19]. Публикация К. В. Валиахмедовой и др. посвящена изучению кровотока в различных областях кожи живота, но акцент в ней сделан на его динамике при острой хирургической патологии [20]. Стоит отметить, что в упомянутых работах использовался Фурье-анализ колебаний кровотока, а в настоящее время появилась возможность применения вейвлет-преобразования. Одним из современных направлений исследования микроциркуляции крови является использование портативного лазерного анализатора. Его конструктивные особенности позволяют получить отличные от стационарных вариантов ЛДФ с оптоволоконным зондом результаты [21].

**Цель** исследования – изучить особенности локальной микроциркуляции крови в различных областях передней брюшной стенки и их возрастные изменения.

### Материалы и методы исследования

Нами были обследованы две группы добровольцев. Первую группу составили 30 обучающихся 3-го курса лечебного факультета ЯГМУ. По половой принадлежности преобладали женщины – 18 (60 %). Возраст обследованных составил 20–22 года, в среднем  $21 \pm 0,7$  года. Для оценки возрастных особенностей микроциркуляции крови нами анализирована группа из 30 пациентов хирургического отделения клинической больницы им. Н. А. Семашко, которые были госпитализированы в плановом порядке с целью хирургического лечения доброкачественных новообразований мягких тканей с локализацией вне брюшной стенки. Все добровольцы предварительно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст пациентов второй группы находился в пределах 59–69 лет, в среднем составил  $62 \pm 5,9$  года. По гендерному признаку отмечено сравнимое с первой группой преобладание лиц женского пола – 21 (70 %). Критериями исключения из данной группы стали наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, сахарного диабета, онкологических заболеваний, гипертонической болезни 2-й и 3-й ст., коагулопатии, предшествующих операций на органах брюшной полости и передней брюшной стенке. В обеих группах испытуемых исключались лица пониженного и повышенного питания, а также страдающие ожирением. Индекс массы тела находился в пределах  $19,50\text{--}22,90$  кг/м<sup>2</sup>.

Применяли методику лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Прибор содержит малогабаритные поверхностные одночастотные вертикально-излучающие лазеры, благодаря чему он является портативным. В анализатор встроен блок питания, он не имеет оптического волоконного зонда и проводных каналов связи с компьютером. Обмен информации с последним осуществляется по каналу Bluetooth [22, 23]. Микроциркуляцию крови оценивали последовательно на коже передней поверхности средней трети левого предплечья (зона Захарьина–Геда для сердца), затем в 9 областях передней брюшной стенки: правом подреберье, эпигастрии, левом подреберье, правой боковой области, около пупка, левой боковой области, правой подвздошной области, надлобковой области, левой подвздошной области. Изучали следующие показатели: показатель микроциркуляции крови, его стандартное отклонение и коэффициент вариации, нормированные амплитуды активных (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) и пассивных (дыхательного, сердечного) факторов контроля микроциркуляции крови, показатель шунтирования. Нормированные амплитуды колебаний рассчитывались по формуле:  $A_{\text{норм}} = A_{\text{мах}} / \sigma$ . Общая величина показателя шунтирования вычислялась по формуле:  $\text{ПШ} = \text{ПШ1} + \text{ПШ2}$ , где ПШ1 – показатель шунтирования, имеющий связь с разницей скоростей перфузии в микрососудах nutritивных и обходных путей кровотока в пределах микроциркуляторных единиц, ПШ2 – показатель шунтирования, связанный с разницей тех же скоростей в микрососудах и более крупных сосудистых сегментах. Формулы для вычисления компонентов общего показателя шунтирования выглядят так:  $\text{ПШ1} = A_n / A_m$ , где

$A_n$  и  $A_m$  – максимальные усредненные амплитуды осцилляций симпатического нейрогенного и миогенного диапазонов частот соответственно;  $\text{ПШ2} = A_c(d) / A_m$ , где  $A_c(d)$  – доминирующая амплитуда осцилляций среди колебаний сердечного и дыхательного ритмов. Все исследования проведены в первой половине дня при температуре в помещении  $21\text{--}24$  °C в положении лежа на спине после 30 минутного покоя обследуемого. За полчаса до исследования были исключены прием пищи и курение. Время записи ЛДФ-граммы составляло 7 минут. Чтобы нивелировать влияние факторов послеоперационного периода на результаты ЛДФ, измерения в группе пациентов хирургического отделения проводили до операции, в первые сутки после поступления в клинику.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе STATISTICA 10. Представление данных выполняли в формате средних величин с указанием стандартного отклонения. Для оценки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Сравнение выборок по двум независимым показателям проводили используя критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных молодого возраста минимальным показателем микроциркуляции крови был в околопупочной области. В правой и левой боковых областях он был несколько больше, но разница между перечисленными областями была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Уровень базального кровотока в трех точках верхнего этажа передней брюшной стенки был практически идентичным, находясь в пределах средних значений  $4,36\text{--}4,72$  пф. ед. Сходные результаты получены в результате проведения ЛДФ в правой и левой подвздошных областях. Максимальным показателем микроциркуляции крови оказался в надлобковой области. Он достоверно отличался от всех предыдущих показателей ( $p < 0,05$ ). Статистически значимая разница получена и при сравнении уровней базального кровотока верхнего и нижнего этажей передней брюшной стенки со средним ( $p < 0,05$ ). Показатель микроциркуляции на предплечье не уступал абдоминальной величине только в околопупочной и боковых областях (табл. 1; рис. 1, 2). При спектральном анализе результатов измерений во всех точках преобладали амплитуды низкочастотных осцилляций (табл. 2). Наблюдалось 2–3-кратное преобладание максимальных и нормированных амплитуд активных факторов над пассивными. Из сравнительных особенностей стоит отметить, что нормированная амплитуда дыхательного фактора находилась на одном уровне со значениями активных факторов в эпигастрии, правом подреберье и боковых областях. Показатель шунтирования находился в пределах  $0,92\text{--}1,15$  отн. ед. Достоверных различий между анатомическими областями по этому критерию не было ( $p > 0,05$ ).

В старшей возрастной группе показатель микроциркуляции крови на предплечье оказался сопоставим с определяемыми значениями во всех областях передней брюшной стенки. Он был равен  $5,19 \pm 0,78$  пф. ед. Величины показателя микроцир-



Таблица 1

Результаты лазерной доплеровской флоуметрии передней брюшной стенки  
в различных возрастных группах

Table 1

## Results of laser Doppler flowmetry of the anterior abdominal wall in different age groups

| Область измерения  | Средний возраст 21±0,7 лет |            |            | Средний возраст 62±5,9 лет |            |            |
|--------------------|----------------------------|------------|------------|----------------------------|------------|------------|
|                    | ПМ, пф. ед.                | σ, пф. ед. | Кв, %      | ПМ, пф. ед.                | σ, пф. ед. | Кв, %      |
| Левое предплечье   | 3,05±0,51                  | 0,51±0,14  | 17,38±4,61 | 5,19±0,78*                 | 0,34±0,07* | 6,09±0,72* |
| Правое подреберье  | 4,72±0,92                  | 0,72±0,21  | 16,23±4,63 | 4,34±0,42                  | 0,32±0,12* | 6,77±2,05* |
| Эпигастрий         | 4,67±1,03                  | 0,62±0,16  | 13,53±4,03 | 4,48±0,69                  | 0,26±0,06* | 5,46±0,83* |
| Левое подреберье   | 4,37±1,05                  | 0,53±0,21  | 14,78±3,52 | 4,94±0,83                  | 0,34±0,1*  | 6,36±1,07* |
| Правая боковая     | 3,15±0,45                  | 0,60±0,17  | 17,38±4,31 | 4,83±0,73*                 | 0,32±0,16* | 5,57±0,92* |
| Околопупочная      | 3,01±0,64                  | 0,62±0,21  | 18,11±3,73 | 4,76±0,45*                 | 0,28±0,07* | 5,93±0,98* |
| Левая боковая      | 3,18±0,79                  | 0,45±0,13  | 17,5±3,11  | 4,70±0,73*                 | 0,31±0,15  | 6,03±1,21* |
| Правая подвздошная | 4,79±0,97                  | 0,54±0,16  | 14,4±5,65  | 4,63±0,93                  | 0,30±0,05* | 6,3±1,24*  |
| Надлобковая        | 7,24±1,99                  | 0,40±0,14  | 14,9±4,36  | 4,55±0,67*                 | 0,26±0,12  | 5,12±1,24* |
| Левая подвздошная  | 4,14±0,78                  | 0,55±0,19  | 13,6±5,05  | 4,25±0,88                  | 0,28±0,09  | 6,28±1,16* |

\* – p&lt;0,05 по сравнению с группой обследованных молодого возраста.

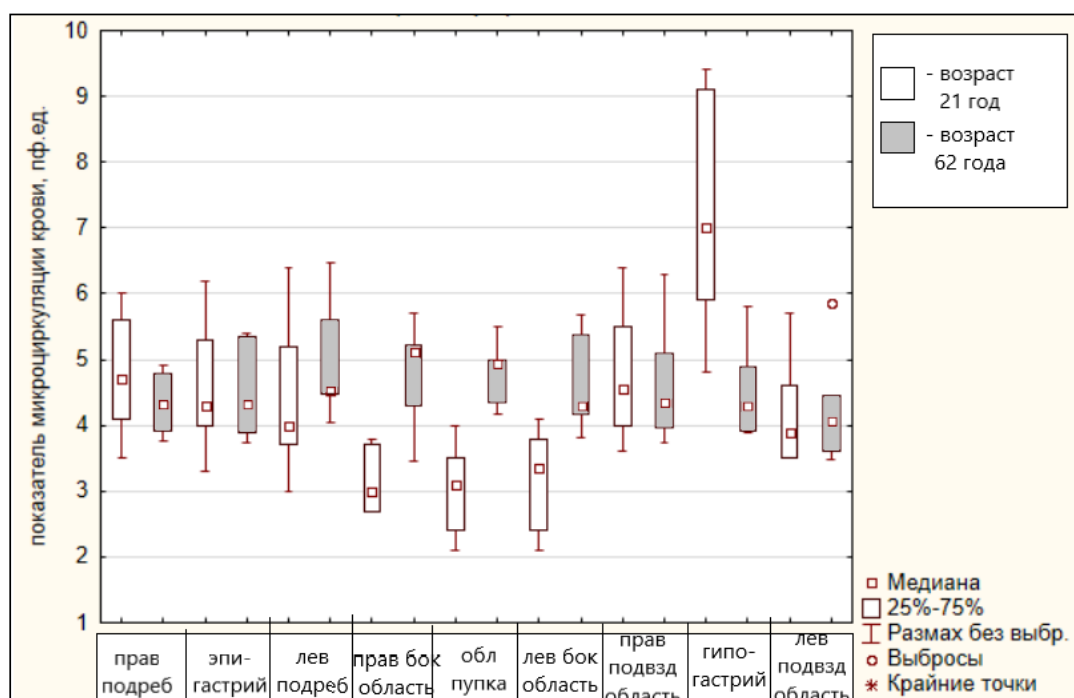


Рис. 1. Диаграммы размаха показателей микроциркуляции крови в различных областях передней брюшной стенки

Fig. 1. Scatter charts of blood microcirculation indices in different areas of the anterior abdominal wall

куляции крови в девяти областях передней брюшной стенки не отличались между собой. Их средние величины находились в пределах 4,25–4,94 пф.ед. Нормированные амплитуды активных факторов контроля микроциркуляции крови находились в доминирующем положении по отношению к аналогам для дыхательного и сердечного фактора контроля микроциркуляции крови (табл. 2). Количественно это превосходство расценивалось как 1,5–2-кратное. Нормированная амплитуда дыхательного фактора контроля

была сравнима с амплитудами активных факторов только на предплечье. Вейвлет-спектры пациентов соответствовали нормоциркуляторному типу.

При сравнении значений показателя микроциркуляции крови с младшей возрастной группой выявлено, что наиболее стабильными они были в трех областях верхнего этажа брюшной стенки. Между группами они не имели статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Около пупка и в боковых областях в группе лиц пожилого возраста показатель микроциркуляции

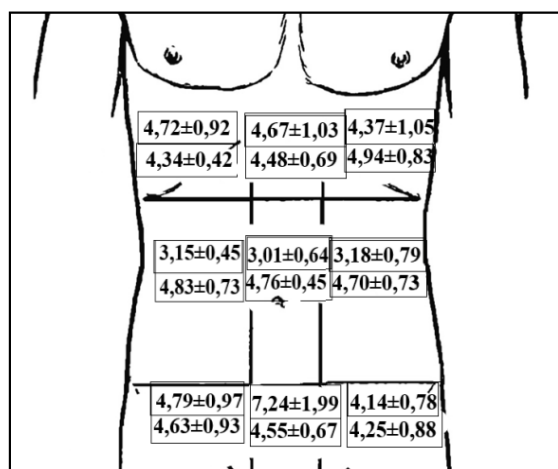


Рис. 2. Показатель микроциркуляции крови (ПМ±СКО, пф. ед.) в различных областях передней брюшной стенки. В каждой области верхнее числовое значение соответствует младшей возрастной группе, нижнее – старшей

Fig. 2. Blood microcirculation index (BMI±SD, p. u.) in different areas of the anterior abdominal wall. In each region, the upper numeric value corresponds to the younger age group, the lower one corresponds to the older one

крови был достоверно выше, чем у студентов. Наиболее заметным это различие было между показателями кровотока в околопупочной области ( $p=0,001$ ). В нижнем этаже передней брюшной стенки результаты сравнения показателя микроциркуляции крови у представителей разного возраста были таковы: в подвздошных областях величины были сопоставимы, в надлобковой же области в группе пациентов старшего возраста показатель был достоверно ниже, чем у студентов ( $p<0,05$ ).

Обращали на себя внимание различия в коэффициенте вариации: практически во всех областях передней брюшной стенки у лиц 20–23 лет он был в три раза больше, чем у пациентов пожилого возраста. Как известно, этот показатель отражает напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла [6]. Чем он выше, тем эффективнее работает система регуляции перфузии тканей. Его снижение может свидетельствовать об угнетении активности собственных механизмов регуляции либо о преобладании в общем спектре регуляторных «рычагов» только симпатических воздействий. И то и другое обстоятельство может быть применимо к интерпретации полученных результатов и соответствовать возрастным особенностям микроциркуляции крови.

Для объяснения причин различий показателя микроциркуляции крови между областями передней брюшной стенки целесообразно обратиться к анатомическим особенностям сосудистой системы органа. Наибольшая концентрация магистральных артерий представлена в нижнем этаже: поверхностная эпигастральная артерия, поверхностная огибающая подвздошная артерия и поверхностная наружная половая артерия. Важно отметить, что в медиальном направлении последняя дает две крупные ветви, верхняя из которых кровоснабжает надлобковую область, а нижняя – лобковый симфиз. Этим можно объяснить статистически значимое преобладание показателя микроциркуляции крови в гипогастрии по сравнению с

подвздошными областями. Боковые и околопупочная области брюшной стенки фактически получают кровоснабжение в поверхностных слоях лишь из медиальных ветвей а. epigastrica superficialis. В этой связи мы и наблюдали достоверно меньшие значения показателя микроциркуляции крови в последних по сравнению с подвздошными и надлобковой областями. Что касается кровоснабжения поверхностных слоев верхнего этажа передней брюшной стенки, то оно осуществляется преимущественно за счет поверхностных ветвей из областей анастомозов верхней и нижней надчревных артерий, основные стволы которых проходят межмышечно, а также ветвей нижних межреберных артерий. Достаточное число источников кровоснабжения обусловило уровень показателя микроциркуляции крови, превосходящий его величину в среднем этаже передней брюшной стенки и сравнимый со значениями показателя в подвздошных областях [24].

Представляется интересным вопрос об интерпретации возрастных изменений тканевой перфузии передней брюшной стенки. В. В. Жуклина и др. в обзорной статье, посвященной анатомическим особенностям передней брюшной стенки у пожилых людей, сообщают о выраженности атеросклеротических изменений в артериях различного диаметра, в частности бедренной (которая дает начало всем сосудам, питающим нижний этаж передней брюшной стенки) [25]. Сходные данные есть в клинкоморфологическом исследовании Н. А. Суркова и др., посвященном ультразвуковой диагностике состояния поверхностных тканей передней брюшной стенки в реконструктивной хирургии [26]. С этим может быть связано снижение показателей микроциркуляции крови в надлобковой области у пациентов пожилого возраста по сравнению с группой студентов.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными литературы об оценке микроциркуляции крови в различных областях передней брюшной стенки методом лазерной доплеровской флоуметрии, в первую очередь, обращало на себя внимание малое количество подобных работ. В исследовании К. В. Валиахмедовой и др. (2019) приведены результаты ЛДФ, проведенной во всех областях передней брюшной стенки у 60 практически здоровых лиц в среднем возрасте ( $43,7\pm 19,3$  лет). Авторы сообщают об отсутствии различий между показателями микроциркуляции крови во всех точках измерения. Числовые значения его находились в пределах от 3,8 до 6,5 пф. ед., в среднем –  $4,7\pm 1,2$  пф. ед. [20]. Это согласуется с нашими результатами измерений в старшей возрастной группе. Хотя с точки зрения методики, есть различия во времени записи флоуметрической кривой. Авторы работы измеряли микроциркуляцию крови в течение 3 минут, для нас же достаточной представлялась длительность исследования не менее 7 минут для более полной объективизации амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне (имеющих самую низкую частоту). Важно также отметить, что в нашей работе использован портативный, а не стационарный лазерный анализатор.

В исследовании Э. Н. Праздникова и др. (2018) проведена ЛДФ в группе 190 пациентов с желчекаменной болезнью перед плановой лапароскопической

Таблица 2

Особенности амплитудно-частотного спектра ЛДФ передней брюшной стенки в различных возрастных группах

Table 2

## Features of the amplitude-frequency spectrum of LDF of the anterior abdominal wall in different age groups

| Область            | Средний возраст 21±0,7 лет |          |          |          |          | Средний возраст 62±5,9 лет |          |          |           |          |
|--------------------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------------------------|----------|----------|-----------|----------|
|                    | Аэ                         | Ан       | Ам       | Ад       | Ас       | Аэ                         | Ан       | Ам       | Ад        | Ас       |
| Левое предплечье   | 14,5±4,8                   | 14,7±2,9 | 10,9±3,7 | 5,95±1,8 | 4,55±1,0 | 10,2±3,3                   | 15,2±3,2 | 14,1±2,7 | 9,12±2,3* | 5,62±1,2 |
| Правое подреберье  | 10,7±3,1                   | 9,98±2,8 | 11,2±3,1 | 11,1±2,6 | 4,82±1,1 | 8,95±1,3                   | 9,53±1,8 | 11,8±3,2 | 5,75±1,6* | 5,58±1,6 |
| Эпигастрий         | 10,5±1,7                   | 10,6±3,0 | 11,3±3,5 | 11,7±3,9 | 6,55±1,6 | 10,6±1,1                   | 13,5±2,4 | 14,4±3,2 | 5,41±1,3* | 8,01±2,9 |
| Левое подреберье   | 9,86±2,4                   | 10,8±2,8 | 10,2±3,3 | 5,60±1,4 | 4,15±1,5 | 11,9±3,8                   | 10,9±2,6 | 15,6±5,8 | 5,31±1,6  | 7,05±1,7 |
| Правая боковая     | 12,2±4,3                   | 11,0±2,5 | 10,6±2,9 | 10,1±3,8 | 5,28±1,6 | 9,80±0,9                   | 12,1±1,4 | 12,9±3,3 | 6,24±1,9* | 6,74±1,1 |
| Околопупочная      | 12,9±3,3                   | 13,7±3,7 | 11,7±2,8 | 8,50±2,6 | 4,36±1,1 | 10,4±3,4                   | 13,4±4,0 | 13,8±3,4 | 6,22±2,4  | 6,20±1,3 |
| Левая боковая      | 11,9±3,4                   | 11,8±2,9 | 11,2±3,0 | 11,1±1,5 | 5,33±1,2 | 8,28±2,1                   | 10,4±1,4 | 12,2±2,5 | 5,97±1,5* | 6,03±1,1 |
| Правая подвздошная | 11,4±2,8                   | 11,7±3,2 | 13,1±3,6 | 7,71±2,6 | 4,29±1,2 | 9,88±2,3                   | 9,02±1,8 | 14,4±2,4 | 5,11±1,8  | 6,37±1,4 |
| Надлобковая        | 12,2±4,2                   | 13,4±2,3 | 11,5±2,6 | 4,41±1,1 | 4,80±1,2 | 8,6±2,9                    | 11,2±2,6 | 12,9±3,4 | 6,00±1,6  | 5,8±1,9  |
| Левая подвздошная  | 12,1±2,9                   | 11,9±3,7 | 11,5±1,9 | 7,47±1,5 | 5,11±1,0 | 8,25±1,2                   | 9,12±2,1 | 10,6±2,1 | 7,58±1,9  | 6,71±1,6 |

Примечание: Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний, Ан – амплитуда нейрогенных колебаний, Ам – амплитуда миогенных колебаний, Ад – амплитуда дыхательных колебаний, Ас – амплитуда сердечных колебаний. Все амплитуды нормированные на  $\sigma$ , значения приведены в %.

холецистэктомией, и в результате получена статистически значимая разница показателей микроциркуляции крови в областях верхнего этажа брюшной полости и параумбиликальной зоне [27]. В эпигастрии и подреберьях уровень тканевой перфузии был выше. О возрастных особенностях выборки в публикации не сообщается, но такая тенденция была выявлена и нами у обследованных студентов.

Описание возрастных особенностей изменения показателей ЛДФ при исследовании тканей передней брюшной стенки было найдено нами только в работе И. В. Андреевой и В. Д. Телии (2022). Она проведена на 60 лабораторных крысах. Выявлено снижение показателя микроциркуляции крови передней брюшной стенки с увеличением возраста на 39,4 %. Одновременно снижались и показатели амплитудно-частотного спектра [28]. Однако учитывая разницу градаций частотных интервалов в распределении диапазона колебаний для факторов контроля у людей и животных и невозможность объективного сопоставления возрастных периодов жизни организмов, вряд ли целесообразно какое-либо сопоставление результатов наших исследований.

Поскольку нами анализированы параметры кожной перфузии, в том числе в одной из распространенных точек на передней поверхности левого предплечья, целесообразно сравнить полученные результаты на аппарате «ЛАЗМА ПФ» с ранее применявшимися анализаторами «ЛАКК». В работе А. В. Дунаева и др. (2013) были получены более высокие значения для показателя микроциркуляции крови и коэффициента вариации, чем в нашем исследовании [29]. Если обратиться к подробностям методики проведения флоуметрии, то, по всей видимости, разница может быть

объяснена положением тела добровольца – в работе с применением «ЛАКК» ЛДФ выполнена в положении сидя, в нашем исследовании – лежа на спине.

Таким образом, при планировании научных программ, посвященных изучению изменений микроциркуляции крови при патологических состояниях, есть смысл в качестве ориентира для сравнения иметь в виду определенные закономерности различия величин показателя микроциркуляции крови в зависимости от конкретной анатомической области и возраста пациентов. При этом в пожилом возрасте топографические особенности базального кровотока заметно «сглаживаются». Изменяется при этом и модуляционный потенциал микроциркуляции крови: у молодых людей он заметно выше, чем у лиц пожилого возраста. Это стоит учитывать при анализе компенсаторных возможностей системы микроциркуляции крови в целом у пациентов различных возрастных групп.

### Выводы

Лазерная доплеровская флоуметрия представляется одним из методов выбора для сравнительной характеристики локальной микроциркуляции крови анатомических областей передней брюшной стенки. При оценке полученных результатов у молодых людей установлено, что есть достоверные различия между показателями микроциркуляции крови в зависимости от анатомической области. Это согласуется с топографическими особенностями расположения артериальных сосудов, их анастомозов и ветвей в поверхностных слоях передней брюшной стенки. При исследовании микроциркуляции крови у лиц пожилого возраста не выявлено достоверных различий показателей по



анатомическому признаку. По сравнению с группой лиц молодого возраста в несколько раз уменьшился коэффициент вариации, даже при сравнимых значениях базального кровотока в верхнем этаже брюшной стенки и подвздошных областях. Это может говорить о снижении напряженности регуляторных систем микроциркуляторного кровообращения в пожилом возрасте. С практической точки зрения в хирургии это следует учитывать при анализе локальных осложнений течения раневого процесса после операций на органах брюшной полости и передней брюшной стенке. В гнойной хирургии у пожилых пациентов в связи с этим целесообразно применять методы активного лечения ран, включающие стимуляцию локального кровотока в тканях вульнарной области (например, вакуум-терапия).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н. и др. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии // РосС. мед. журн. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 73–77. [Larichev AB, Babadzhanian AR, Fomin AN, Kryuchkov VB, Efremov KN, Smirnova AV. Clinical and pharmacokinetic parallels of perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal surgery. *Russ Med J*. 2018;24(2):73-77. (In Russ.)].
2. Земляной В.П., Сингаевский А.Б., Кожевников В.Б. Морфологический и функциональный мониторинг раневого процесса в оценке эффективности вакуум-терапии ран // Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 51–55. [Zemlyanov VP, Singaevskij AB, Kozhevnikov VB. Morphological and functional monitoring of the wound process in evaluating the effectiveness of wound vacuum therapy. *Bull Pirogov Nat Med Surg Center*. 2016;11(4):51-55. (In Russ.)].
3. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е. и др. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных // ПракТ. мед. – 2017. – Т. 6, № 107. – С. 50–54. [Izmajlov AG, Dobrokvashin SV, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF, Davlet-Kildeev ShA, Ahmetzyanov RF. The concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients. *Pract Med*. 2017;6(107):50-54. (In Russ.)].
4. Ambrózy E, Waczuliková I, Willfort A, Böhler K, Cauza K, Ehringer H, Heinz G, Koppensteiner R, Marić S, Gschwandtner ME. Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation. *Int Wound J*. 2013;10(1):57-64. Doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00943.x.
5. Iabichella ML, Melillo E, Mosti G. A review of microvascular measurements in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006;5(3):181-199. Doi: 10.1177/1534734606292492.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей. – М.: ЛЕНАНД, 2022. – 496 С. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: Oscillations, information, nonlinearity : guide for doctors. Moscow, LENAND, 2022:496. (In Russ.)].
7. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека : монография. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с. [Dunaev AV. Multimodal optical diagnostics of microcirculatory tissue systems of the human body : monograph. Staryy Oskol, TNT, 2022:440. (In Russ.)].
8. Хромова В.Н. Постгоспитальные послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2. – С. 128–135. [Hromova VN. Posthospital postoperative complications in abdominal surgery. *News of higher educational institutions. Volga region. Med Sci*. 2011;(2):128-135. (In Russ.)].
9. Склярченко Т.В., Новиков В.А. Опыт лечения флегмон передней брюшной стенки и промежности в условиях ЦРБ // Альманах клин. мед. – 2005. – № 8-5. – С. 63–66. [Sklyarenko TV, Novikov VA. Experience in the treatment of phlegmons of the anterior abdominal wall and perineum in CRH conditions. *Almanac Clin Med*. 2005;(8-5):63-66. (In Russ.)].
10. Малков И.И., Твердохлеб И.В. Изменения тканей передней брюшной стенки после экспериментальной аллопластики // Клин. и эксперимент. морфология. – 2013. – Т. 3, № 7. – С. 56–59. [Malkov II, Tverdohleb IV. Changes in anterior abdominal wall tissues after experimental alloplasty. *Clin Exp Morphol*. 2013;3(7):56-59. (In Russ.)].
11. Giunta RE, Holzbach T, Taskov C, Holm PS, Brill T, Busch R, Gansbacher B, Biemer E. Prediction of flap necrosis with laser induced indocyanine green fluorescence in a rat model. *Br J Plast Surg*. 2005;58(5):695-701. Doi: 10.1016/j.bjps.2005.02.018.
12. El-Mrakby HH, Milner RH. Bimodal distribution of the blood supply to lower abdominal fat: histological study of the microcirculation of the lower abdominal wall. *Ann Plast Surg*. 2003;50(2):165-170. Doi: 10.1097/01.SAP.0000032305.93832.9B.
13. Bedaiwy MA, Zhang A, Henry D, Falcone T, Soto E. Surgical anatomy of supraumbilical port placement: implications for robotic and advanced laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e33. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.013.
14. Pirri C, Petrelli L, Fede C, Guidolin D, Tiengo C, De Caro R, Stecco C. Blood supply to the superficial fascia of the abdomen: An anatomical study. *Clin Anat*. 2023;36(4):570-580. Doi: 10.1002/ca.23993.
15. Дуванский В.А., Овсянников В.С. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки микроциркуляции послеоперационных ран передней брюшной стенки // Лазерная мед. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 73–74. [Duvanskij VA, Ovsyannikov VS. Laser Doppler flowmetry as a method for assessing microcirculation of anterior abdominal wall postoperative wounds. *Laser Med*. 2014;18(4):73-74. (In Russ.)].
16. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В. и др. Изменение показателей микроциркуляции при аутоотрансплантации полнослойного кожного лоскута на фоне экспериментального сахарного диабета у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 72–80. [Ivanov AN, Popyhova EB, Stepanova TV, Pronina EA, Lagutina DD. Changes in microcirculation induced by autotransplantation of skin flaps in experimental diabetes mellitus rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(4):72-80. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-72-80.
17. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А. и др. Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 70–76. [Zacharenko AA, Belyaev MA, Trushin AA, Zaytcev DA, Kursenko RV, Sidorov VV, Yukina GY, Sukhorukova EG, Svechkova AA. Combined assessment of intestinal viability using laser doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(2):70-76. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-70-76
18. Рябов М.М., Ларичев А.Б., Тихомирова И.А. и др. Особенности системной и локальной микроциркуляции

как предиктор раневой инфекции после аппендэктомии // Тверской мед. журн. – 2023. – № 4. – С. 110–113. [Ryabov MM, Larichev AB, Tihomirova IA, Izyumov NM, Ryzhkov MA. Features of systemic and local microcirculation as a predictor of wound infection after appendectomy. *Tver Med J.* 2023;(4):110-113. (In Russ.)].

19. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2012;11(1):58-61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.

20. Валиахмедова К.В., Алексеев А.М., Баранов А.И. и др. Изменение микроциркуляции кожи на передней брюшной стенке больных с острой хирургической патологией // Мед. в Кузбассе. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 47–50. [Valiahtmedova KV, Alekseev AM, Baranov AI, Kemerov SV, Blinova NP. Change in the microcirculation of the skin on the anterior abdominal wall of patients with acute surgical pathology. *Med Kuzbass.* 2019;18(1):47-50. (In Russ.)].

21. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 41–50. [Mikhailova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkikh EV, Loktionova Yul, Dunaev AV, Sidorov VV, Drapkina OM. Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy persons using devices of various modifications. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(3):41-50. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

22. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека / Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гусаков В.М., Евтушенко Г.С. // Мед. техника. – 2021. – Т. 330, № 6. – С. 4–6. [Sidorov VV, Rybakov YuL, Gusakov VM, Evtushenko GS. A system of local analyzers for non-invasive diagnosis of the general state of compartments of the microcirculatory-tissue system of human skin. *Med Technol.* 2021;330(6):4-6. (In Russ.)].

23. Жарких Е.В., Дунаев А.В. Распределенная система портативных анализаторов для диагностики расстройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа // Мед. техника. – 2024. – Т. 343, № 1. – С. 1–4. [Zharkikh EV, Dunaev AV. A distributed system of portable analyzers for the diagnosis of peripheral blood flow disorders in type 2 diabetes mellitus. *Med Technol.* 2024;343(1):1-4. (In Russ.)].

24. Kostov S, Dineva S, Kornovski Y, Slavchev S, Ivanova Y, Yordanov A. Vascular Anatomy and Variations of the Anterior Abdominal Wall - Significance in Abdominal Surgery. *Prague Med Rep.* 2023;124(2):108-142. Doi: 10.14712/23362936.2023.9.

25. Жуклина В.В., Горбунов Н.С., Самотесов П.А. Анатомические особенности передней брюшной стенки у пожилых людей (обзор литературы) // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – Т. 78, № 6. – С. 39–43. [Zhuklina VV, Gorbunov NS, Samotesov PA. Anatomical features of the anterior abdominal wall in older adults (literature review). *Siberian Med Rev.* 2012.78(6):39-43. (In Russ.)].

26. Сурков Н.А., Заринская С.А., Виссарионов В.А. и др. Особенности репаративных процессов передней брюшной стенки в зоне имплантации сетки из пролена в эксперименте // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хир. – 2002. – № 1. – С. 52–61. [Surkov NA, Zarinskaya SA, Vissarionov VA, Lozovator AL, Kirpichev AG, Vladimirov VG, Gushchin AV. Peculiarities of reparative pro-

cesses of the anterior abdominal wall in the area of implantation of the perforated mesh in the experiment. *Ann Plastic, Reconstructive Aesthetic Surg.* 2002;(1):52-61. (In Russ.)].

27. Праздников Э.Н., Баранов Г.А., Сидоров В.В., Бахметов Т.Р. Профилактика троакарных осложнений с учетом выбора зоны доступа при лапароскопической холецистэктомии // Харизма моей хирургии: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию ГБКUZ ЯО «Городская больница имени Н.А.Семашко», Ярославль, 28 декабря 2018 года / под ред. А.Б. Ларичева. – Ярославль: Цифровая типография, 2018. – С. 216–219. [Prazdnikov EN, Baranov GA, Sidorov VV, Bahmetov TR. Prevention of trocar complications taking into account the choice of access area for laparoscopic cholecystectomy. *Charisma of my surgery: Materials of the All-Russian conference with international participation, dedicated to the 160th anniversary of GBKUZ YAO "City Hospital named after NA Semashko"*, Yaroslavl, December 28, 2018 / eds by AB Larichev. Yaroslavl, Digital Printing House, 2018:216-219. (In Russ.)].

28. Андреева И.В., Телия В.Д. Особенности кожной микроциркуляции крыс различного пола и возраста // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 217–234. [Andreeva IV, Teliya VD. Features of cutaneous microcirculation of rats of different sex and age. *Siberian J Life Sci Agriculture.* 2022;14(1):217-234. (in Russ.)]. Doi: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-217-234.

29. Дунаев А.В., Новикова И.Н., Жеребцова А.И. и др. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем // Биотехносфера. – 2013. – Т. 5, № 29. – С. 44–53. [Dunaev AV, Novikova IN, Zherebcova AI, Krupatkin AI, Sokolovskij SG, Rafailov EU. Analysis of physiological variation of parameters of microcirculatory-tissue systems. *Biotechnosphere.* 2013;5(29):44-53. (In Russ.)].

## Информация об авторах

**Ларичев Андрей Борисович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: larich-ab@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6745-6446.

**Тихомирова Ирина Александровна** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

**Рябов Михаил Михайлович** – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: mihail\_ryabov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3942-3783.

**Габиров Ибрагим Куругулиевич** – ассистент кафедры общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: gabibov-emir@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3680-1996.

## Authors information

**Larichev Andrey B.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of General Surgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: larich-ab@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6745-6446.

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

**Ryabov Mihail M.** – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Assistant, Department of General Surgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: mihail\_ryabov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3942-3783.

**Gabibov Ibragim K.** – Assistant, Department of General Surgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: gabibov-emir@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3680-1996.



DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97

УДК: 616.711-002.72-007.274:616.344-002-031.84

Д. А. ДАВЫДОВ, В. Н. МАРЧЕНКО, О. Б. ШУКИНА,  
В. И. ТРОФИМОВ, Д. А. КУЗНЕЦОВА, И. В. ХОЛОПОВА,  
С. В. ЛАПИН, Т. А. ЛОЗОВАЯ, А. А. РУБИНШТЕЙН,  
Э. А. НИКИФОРОВА, Т. Д. ВЛАСОВ

## Микрососудистые расстройства при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с болезнью Крона

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: davydov.rheum@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.07.24 г.; принята к печати 27.09.24 г.

### Резюме

**Введение.** Спондилоартрит (СПА), ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) – заболевание из группы СПА, развивающееся у пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом. Нарушения кишечного-сосудистого барьера, включающие повышение проницаемости эпителия и повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГК), продемонстрированы как при БК, так и при аксиальном СПА (АксСПА), и могут служить патогенетической основой совместного развития и прогрессирования этих заболеваний. **Цель.** Оценить значимость исследования маркеров повреждения ЭГК и проницаемости эпителия у пациентов с БК-ассоциированным АксСПА. **Материалы и методы.** Обследованы 22 пациента с АксСПА, ассоциированным с БК (группа А), 29 пациентов с АксСПА без ВЗК (группа Б), 27 пациентов с БК (группа В), 28 условно здоровых лиц (группа Г). Исследовались кальпротектин (ФК) и зонулин (ФЗ) в кале, гиалуронан и синдекан 1 в сыворотке. Область пограничной перфузии (PBR) и Индекс здоровья (MVHS) микрососудов измеряли темнопольной микроскопией сублингвальной области. **Результаты.** У пациентов с БК-ассоциированным АксСПА выявлено увеличение PBR ( $p < 0,001$ ) и снижение MVHS ( $p = 0,001$ ) в сравнении со здоровыми лицами. Только у пациентов с БК выявлено снижение гиалуронана сыворотки ( $p = 0,006$ ), ассоциированное с колитом и глубокими язвами при эндоскопии. Увеличение PBR позволяло выявить очень высокую активность АксСПА в группе А с чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 %. У пациентов группы А обнаружена корреляция гиалуронана с ФК ( $r = -0,541$ ;  $p = 0,030$ ). Построено дерево классификации, включающее ФК, ФЗ, гиалуронан и MVHS, которое позволяет определить наличие БК у пациентов с АксСПА с точностью 90,2 %. **Выводы.** Исследование маркеров повреждения кишечного-сосудистого барьера позволяет улучшить методы диагностики и оценки интегральной активности АксСПА, ассоциированного с БК.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, эндотелиальный гликокаликс, гиалуронан, синдекан 1, CD138, кишечная проницаемость, зонулин

**Для цитирования:** Давыдов Д. А., Марченко В. Н., Шукина О. Б., Трофимов В. И., Кузнецова Д. А., Холопова И. В., Лапин С. В., Лозовая Т. А., Рубинштейн А. А., Никифорова Э. А., Власов Т. Д. Микрососудистые расстройства при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с болезнью Крона. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):86–97. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97.

DENIS A. DAVYDOV, VALERIY N. MARCHENKO,  
OKSANA B. SHCHUKINA, VASILY I. TROFIMOV,  
DARIA A. KUZNETSOVA, IRINA V. KHOLOPOVA,  
SERGEY V. LAPIN, TATIANA A. LOZOVAYA,  
ARTEM A. RUBINSTEIN, ELINA A. NIKIFOROVA,  
TIMUR D. VLASOV

## Microvascular impairments in axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease

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

Received 11.07.24; accepted 27.09.24

### Summary

**Introduction.** Spondyloarthritis (SpA) associated with inflammatory bowel disease (IBD) is a disease in the SpA group developing in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis. Gut-vascular barrier impairments, including increased



epithelial permeability and endothelial glycocalyx (EGC) damage, have been demonstrated in both CD and axial SpA (axSpA), and can serve as a pathogenetic basis for the joint development and progression of these diseases. *Aim.* To evaluate the significance of EGC damage and epithelial permeability markers in patients with CD-associated axSpA. *Materials and methods.* We examined 22 patients with axSpA associated with CD (group A), 29 patients with axSpA without IBD (group B), 27 patients with CD (group C) and 28 conditionally healthy controls (group D). Calprotectin (FC) and zonulin (FZ) in feces, hyaluronan and syndecan 1 in serum were studied. Perfusion boundary region (PBR) and the Microvascular Health Index (MVHS) were measured by dark-field microscopy in the sublingual region. *Results.* In patients with CD-associated axSpA, an increase in PBR ( $p<0.001$ ) and a decrease in MVHS ( $p=0.001$ ) were revealed in comparison with healthy individuals. Only CD patients revealed decreased serum hyaluronan ( $p=0.006$ ) associated with colitis and deep ulcers on endoscopy. Increased PBR allowed to identify very high axSpA activity in group A with a sensitivity of 100 % and specificity of 83.3 %. In group A patients, a correlation between hyaluronan and FC was found ( $p=-0.541$ ;  $p=0.030$ ). A classification tree, including FC, FZ, hyaluronan, and MVHS, was constructed to determine the presence of CD in axSpA patients with an accuracy of 90.2 %. *Conclusions.* The study of the gut-vascular barrier damage markers allows to improve the methods of diagnosis and assessment of the integral activity of axSpA associated with CD.

**Keywords:** axial spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endothelial glycocalyx, hyaluronan, syndecan 1, CD138, gut permeability, zonulin

**For citation:** Davydov D. A., Marchenko V. N., Shchukina O. B., Trofimov V. I., Kuznetsova D. A., Kholopova I. V., Lapin S. V., Lozovaya T. A., Rubinstein A. A., Nikiforova E. A., Vlasov T. D. Microvascular impairments in axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):86–97. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97.

## Введение

Спондилоартрит (СПА), ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, развивающееся при болезни Крона (БК) или язвенном колите (ЯК) [1]. Наряду с аксиальным СПА (АксСПА) данное заболевание находит свое место в современной классификации Международного общества по изучению СПА (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) и в связи с ростом заболеваемости ВЗК во всем мире все чаще становится предметом совместного изучения со стороны как ревматологов, так и гастроэнтерологов [2, 3].

Риск развития ВЗК у больных СПА в течение всей жизни составляет 4–14 % [4]. В то же время бессимптомные эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки ЖКТ обнаруживают у 30–44 % пациентов с СПА, а микроскопическое воспаление кишечника встречается до 70 % случаев [5]. Хронический вариант этого субклинического воспаления напоминает начальную стадию БК по морфологическим характеристикам и ассоциируется с увеличением выраженности отека костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС), поражение которых является обязательным для АксСПА и его поздней формы – анкилозирующего спондилита (АС) [6].

В попытке раскрыть взаимосвязь при АксСПА и ВЗК различными авторами изучаются их общие патологические процессы, в частности нарушения качественного и количественного состава микробиоты кишечника, а также изменения проницаемости кишечного-сосудистого барьера.

*Кишечная микробиота при спондилоартритах.* Согласно одной из гипотез, в основе развития АксСПА лежит взаимодействие между кишечной микробиотой и иммунной системой у генетически предрасположенных лиц. Эта идея подкрепляется результатами исследований животных моделей. Так, у трансгенных крыс по гену, кодирующему человеческий лейкоцитарный антиген B27 (HLA-B27), не развивается СПА

при содержании в стерильных условиях, при этом применение антибиотиков позволяет предупредить развитие колита, а заселение кишечника бактерией *Lactobacillus rhamnosus* или использование пребиотиков – улучшить его течение у животных с данным генотипом [7, 8]. Другие исследования демонстрируют изменение микрофлоры кишечника у пациентов с АксСПА, сопровождающееся повышением индексов активности заболевания [9, 10].

Влияние кишечной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности объясняется нарушением кишечного барьера в виде снижения экспрессии белков плотных контактов, изменения их транспорта и ремоделирования актомиозинового цитоскелета эпителиоцитов, ассоциированных с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) [11, 12]. Различные исследователи обнаруживали свидетельства СПЭП, ответственного за проникновение антигенов кишечной микробиоты из просвета ЖКТ в кровоток, на моделях хронического воспаления кишечника.

*Эпителиальная проницаемость при воспалительных заболеваниях кишечника и спондилоартритах.* Известно, что с риском развития БК ассоциирован полиморфизм гена *NOD2/CARD15*, продуктом которого является паттерн-распознающий рецептор с лигандами в виде бактериальных пептидогликанов. Активация данного рецептора в условиях воспаления приводит к модуляции работы множества генов, в том числе кодирующих молекулы адгезии (кадгерины, катенины) и белки межэпителиальных плотных контактов (клаудины, окклюдины). Так, у пациентов с ВЗК снижена экспрессия данных молекул, что приводит к повышению проницаемости кишечника и развитию внекишечных проявлений системного воспаления [13]. Некоторые из этих феноменов продемонстрированы и в патогенезе АксСПА [10].

Важным регулятором проницаемости эпителия служит белок зонулин (прегаптоглобин-2), который является эндогенным аналогом токсина *Vibrio cholerae*. Его действие направлено на открытие плотных контактов эпителия преимущественно тощей и подвздошной кишки [12]. Продemonстрировано, что экспрессия зонулина при СПА обратно коррелирует

с продукцией клаудинов 1 и 4, окклюдина и белками *zonula occludens* и модулируется кишечными бактериями подвздошной кишки [14].

Кишечный эпителий селективно препятствует проникновению продуктов кишечной микрофлоры в кровоток, позволяя усваивать питательные вещества. Однако с развитием СПЭП при различных заболеваниях следующим барьером для антигенов после эпителия в слизистой оболочке кишечника становится эндотелий, обеспечивающий нормальный тканевой гомеостаз [15]. В этом контексте обсуждается концепция «кишечно-сосудистого барьера», в котором важную роль играет проницаемость эпителия не только кишечника, но и сосудов, обеспечиваемая как плотными контактами, соединяющими эндотелиоциты, так и эндотелиальным гликокаликсом (ЭГк) на их поверхности [16].

**Эндотелиальный гликокаликс и методы его исследования.** ЭГк представляет из себя сложную структуру, состоящую из макромолекул (гликопротеинов, протеогликанов и глюкозаминогликанов), на поверхности эндотелиоцитов, выступающую на 30–100 нм от апикальной части плазматической мембраны и ограничивающую доступ клеток воспаления в ткани в нормальных условиях. Вместе с хондроитин- и дерматан-сульфатом к глюкозаминогликанам ЭГк относят гиалуроновую кислоту, или гиалуронан. Нарушение обмена последнего, наблюдаемое при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ВЗК, сопряжено с поддержанием воспаления и гиперкоагуляцией [17].

Синдекан 1 (CD138) – протеогликан, играющий важную роль во взаимодействии клеток и матрикса. Иммуноэкспрессия CD138 изменяется при широком спектре воспалительных, инфекционных и фиброзных заболеваний (колит, аллергический контактный дерматит, фиброз различных органов и т. д.), сахарном диабете 2-го типа и злокачественных новообразованиях [18]. Исследования показали, что синдекан 1 на клеточной поверхности необходим для поддержания нормального фенотипа эпителия, а воспаление (например, колит) может включать изменения его экспрессии, которые вызывают структурные изменения в эпителии толстой кишки [19].

Взаимосвязь состояния ЭГк и проницаемости эпителия изучалась в немногочисленных исследованиях. Во всех работах результаты указывают на обратную корреляцию маркеров повреждения ЭГк, в частности синдекана 1, с выраженностью проницаемости капилляров, однако причина таких изменений точно не ясна. Предполагается, что высокие концентрации CD138 ассоциированы с более выраженным высвобождением воспалительных биомаркеров, что повышает онкотическое давление плазмы и уменьшает выраженность «капиллярной утечки» [20].

Исследование биохимических маркеров является широко изученным и доступным способом оценки состояния ЭГк, однако более перспективными могут стать неинвазивные прижизненные методы, такие как темнопольная микроскопия. Ее принцип основан на измерении величины области пограничной перфузии (perfused boundary region, PBR), в пределах которой эритроциты приближаются к стенке микрососуда.

Значение PBR, измеренное в различных участках микроциркуляторного русла, обратно пропорционально толщине ЭГк и позволяет судить о степени истончения последнего. Истончение ЭГк, выражающееся в увеличении PBR, продемонстрировано при различных заболеваниях, в том числе сепсисе, сахарном диабете, а также ревматоидном артрите [21, 22].

Таким образом, нарушение работы кишечного-сосудистого барьера, включающее СПЭП и повреждение ЭГк, может играть важную роль в развитии и прогрессировании различных иммуновоспалительных заболеваний, таких как ВЗК и СПА. Однако несмотря на возрастающий интерес в изучении данных патофизиологических процессов, способных объяснить взаимосвязь БК и АксСПА, работы по их исследованию у больных с БК-ассоциированным АксСПА ранее не проводились.

**Цель работы** – оценить различия в маркерах повреждения ЭГк и состоянии микроциркуляции у больных АксСПА, ассоциированным с БК, в сравнении с пациентами с идиопатической формой АксСПА, с БК без ревматологических внекишечных проявлений и с условно здоровыми лицами. Установить значимость исследования маркеров повреждения гликокаликса микрососудов и проницаемости эпителия в оценке активности БК-ассоциированного АксСПА и дифференциальной диагностике данного заболевания с АксСПА, не связанным с ВЗК.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включено 22 пациента с БК-ассоциированным АксСПА (группа А), 29 – с АксСПА без ВЗК (группа Б), 27 – с БК без ревматологических внекишечных проявлений (группа В) и 28 условно здоровых лиц в качестве группы контроля (группа Г). Верификация диагноза АксСПА производилась с помощью классификационных критериев ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г. для нерентгенографического АксСПА или Модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. – для рентгенографического; критерием включения было активное течение заболевания, оцениваемое по валидированным индексам активности и/или наличию остеоита при магнитно-резонансной томографии (МРТ, аппарат Signa 1.5T, GE Hangwei Medical Systems Co. Ltd, Китай). БК подтверждалась врачом-гастроэнтерологом, специалистом по диагностике и лечению ВЗК на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных; критерием включения было активное течение БК на основании клинических, лабораторных и/или эндоскопических данных. Локализация и форма БК определялись согласно Монреальской классификации 2005 г. В группу БК-ассоциированного АксСПА включали пациентов при одновременном удовлетворении критериев включения для групп Б и В. Критерии исключения: наличие анамнеза злокачественных новообразований, острые и хронические (в фазе обострения) инфекционные заболевания, наличие других ревматологических заболеваний (согласно соответствующим классификационным критериям).

Общую активность АксСПА оценивали с использованием числовой рейтинговой шкалы по Батскому

индексу активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и Счету активности при АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) с расчетом по С-реактивному белку (СРБ). Функциональный статус при АксСпА оценивался по Батскому метрологическому индексу АС по 10-балльной шкале (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index 10, BASMI-10) и Батскому функциональному индексу при АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Активность энтезитов оценивали по Маастрихтскому индексу счета энтезитов при АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES). Клиническую активность БК определяли по индексам Беста (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) и Харви-Брэдшоу.

Выполняли эхокардиографию с цветным доплеровским картированием (VIVID 7, GE Healthcare, США). Исследовали скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ в крови, носительство HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции. Методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали фекальный кальпротектин (ФК) с использованием тест-системы BÜHLMANN fCAL ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария). Маркер СПЭП фекальный зонулин (ФЗ) исследовали методом количественного ИФА с использованием тест-системы IDK Zonulin (Stool) ELISA (Immundiagnostik AG, Германия).

Концентрацию гиалуроновой кислоты определяли количественным методом конкурентного ИФА в сыворотке Hyaluro acid (CEA182GE) (Cloud Clone, КНР), единицы измерения – нг/мл. Принцип исследования: на поверхность планшета сорбированы моноклональные антитела, специфичные к гиалуроновой кислоте. В лунки одновременно вносят исследуемую сыворотку, образцы стандартов и раствор гиалуроновой кислоты, меченой биотином. Во время инкубации происходит конкурентное связывание с микропланшетом между гиалуроновой кислотой в образце и меченой биотином гиалуроновой кислотой в растворе. После инкубации несвязавшиеся компоненты реакции отмывают, затем добавляют авидиновые антитела, меченые пероксидазой хрена, которые связываются с комплексом моноклональное антитело – гиалуронан, меченый биотином. После инкубации несвязавшиеся компоненты реакции отмывают. При добавлении субстрата интенсивность окрашивания связанного пероксидазой хрена комплекса обратно пропорциональна концентрации гиалуроновой кислоты в образце.

Набор для количественного определения синдекана в сыворотке методом ИФА – Syndecan-1 (SDC1) (Cloud Clone, КНР), единицы измерения – нг/мл. Принцип исследования: на поверхность планшета сорбированы моноклональные антитела, специфичные к синдекану 1, в лунки вносят образцы сыворотки и стандарты, после инкубации добавляют последовательно биотилированные антитела, далее – авидиновые антитела, меченые пероксидазой хрена. После добавления субстрата интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации синдекана 1 в образце.

Толщину ЭГк микрососудов сублингвальной области измеряли с помощью темнопольного видеомикроскопа (KK Research Technology Ltd, Великобритания) с последующей обработкой в программном обеспечении GlycoCheck v2.0.0 (Glycocheck BV, Нидерланды). Все испытуемые обследовались утром, исключались употребление пищи, кофе, курение, чистка зубов не менее чем 5 часов до исследования. За 1 час до исследования испытуемый выпивал 1 стакан (200–250 мл) кипяченой воды комнатной температуры. При микроскопии обеспечивался контроль правильного расположения микроскопа со смыканием ротовой полости и исключением избыточного давления на слизистую оболочку ротовой полости. Исследовались участки с наибольшей плотностью сосудов и адекватным кровообращением. Оценка PBR производилась в микрососудах диаметром 5–9 мкм, 10–19 мкм, 20–25 мкм, 5–25 мкм при стандартном измерении, а также в сосудах диаметром 5–25 мкм с коррекцией по наивысшей скорости потока крови (PBR high flow, PBR<sub>hf</sub>). Также измеряли плотность распределения функционирующих (перфузируемых) капилляров на 1 мм<sup>2</sup> слизистой оболочки ротовой полости (valid vessel density – VVD, мкм/мм<sup>2</sup>) и долю перфузируемых капилляров (RBC filling, %). На основании измеренных данных программным обеспечением рассчитывался Индекс здоровья микрососудов (MicroVascular Health Score – MVHS), находящийся в диапазоне от 0,00 до 10,00 баллов, где значению 0,00 баллов соответствовал наихудший результат, а 10,00 баллов – наилучший. У каждого испытуемого производили не менее 3 измерений, из которых в результате высчитывали среднее арифметическое значение.

Статистическая обработка данных проведена с применением стандартного пакета программы Statistics 26.0 (IBM SPSS, США). Статистически значимыми считали различия с критическим уровнем значимости менее 0,05. Гипотезу об отклонении распределения количественных показателей от нормальных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных показателей более двух групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (analysis of variance, ANOVA) с post hoc тестом Тьюки при нормальном распределении или тест Краскела–Уоллиса с попарным сравнением по U-критерию Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони) – при произвольном. Сравнение двух групп производили по T-критерию Стьюдента при нормальном распределении признака или по U-критерию Манна–Уитни – при произвольном. Для решения задачи классификации использовали ROC-анализ с построением кривой, а также построение дерева классификации по алгоритму исчерпывающего CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое хранится у автора статьи. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.) и одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (протокол № 8 от 26.11.2021 г.).



Таблица 1

## Сравнение показателей эндотелиального гликокаликса в исследуемых группах

Table 1

## Comparison of endothelial glycocalyx parameters in the studied groups

| Признак                       | Группа   |                   |          |                   |          |                   |          |                   | Статистическая<br>значимость<br>(F ANOVA/<br>Критерий<br>Краскела–Уоллиса) |
|-------------------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                               | А (n=22) |                   | Б (n=29) |                   | В (n=27) |                   | Г (n=28) |                   |                                                                            |
|                               | М/Ме     | 95 % ДИ/<br>Q1–Q3 | М/Ме     | 95 % ДИ/<br>Q1–Q3 | М/Ме     | 95 % ДИ/<br>Q1–Q3 | М/Ме     | 95 % ДИ/<br>Q1–Q3 |                                                                            |
| VVD, мкм/мм²                  | 429      | 390–493           | 489      | 406–535           | 442      | 386–499           | 431      | 409–508           | p=0,397                                                                    |
| RBC Filling, %                | 70,79    | 69,35–73,10       | 75,40    | 69,45–79,20       | 71,80    | 69,95–75,38       | 71,40    | 70,35–77,65       | p=0,217                                                                    |
| PBR <sub>5–9</sub> , мкм      | 1,08     | 1,02–1,16         | 1,06     | 0,97–1,12         | 1,03     | 0,99–1,06         | 1,08     | 1,01–1,1          | p=0,233                                                                    |
| PBR <sub>10–19</sub> , мкм    | 2,29     | 2,15– 2,42        | 2,13     | 1,99– 2,27        | 2,26     | 2,15– 2,37        | 2,21     | 2,06–2,36         | p=0,540                                                                    |
| PBR <sub>20–25</sub> , мкм    | 2,44     | 2,32–2,58         | 2,25     | 1,93–2,73         | 2,51     | 2,19–2,64         | 2,41     | 2,09–2,75         | p=0,367                                                                    |
| PBR <sub>5–25</sub> , мкм     | 2,06     | 1,95–2,17         | 1,93     | 1,81–2,05         | 2,01     | 1,94–2,09         | 1,97     | 1,85–2,09         | p=0,444                                                                    |
| PBR <sub>HF</sub> , мкм       | 1,51     | 1,42–1,70         | 1,38     | 1,25–1,48         | 1,40     | 1,26–1,57         | 1,16     | 1,00–1,31         | p<0,001*                                                                   |
| MicroVascular<br>Health Score | 3,57     | 3,22–3,98         | 4,10     | 3,31–5,22         | 4,10     | 3,21–4,61         | 5,23     | 4,02–5,99         | p=0,001†                                                                   |

Примечание: значимые различия при парном сравнении. \*PBR high flow: группы А и Г – U-критерий=40,970; p с поправкой Бонферрони<0,001; группы Б и Г – U-критерий=22,075, p с поправкой Бонферрони=0,040; группы В и Г – U-критерий=27,815, p с поправкой Бонферрони=0,005; группы А и Б – U-критерий=18,895, p=0,028, p с поправкой Бонферрони=0,169. †MVHS: группы А и Г – U-критерий=–34,013; p с поправкой Бонферрони=0,001; группы В и Г – U-критерий=–22,704, p с поправкой Бонферрони=0,037; группы А и Б – U-критерий=–19,603, p=0,023, p с поправкой Бонферрони=0,137.

## Результаты исследования и их обсуждение

**Характеристика исследуемых групп.** Средний возраст испытуемых составил в группе А – 38 лет (95 % ДИ: 32–45 лет), в группе Б – 39 лет (95 % ДИ: 35–44 лет), в группе В – 35 лет (95 % ДИ: 30–40 лет), в группе Г – 33 года (95 % ДИ: 29–38 лет); статистически значимых различий между группами не выявили (F ANOVA=1,491; p=0,222). Группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин ( $\chi^2=3,864$ ; p=0,276). Медианы продолжительности заболевания составили в группе А – 7 лет (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 4–12 лет), в группе Б – 12 лет (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 5–17 лет) и в группе В – 5 лет (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 3–10 лет), что также не различалось между группами (критерий Краскела–Уоллиса=4,399; p=0,111).

Рентгенографический АксСпА выявили у 9/22 (40,9 %) больных в группе А и у 16/29 (55,2 %) – в группе Б (p=0,313), периферический артрит – у 9/22 (40,9 %) и у 14/29 (48,3 %) соответственно (p=0,601), а клинически определяемый энтезит – у 8/22 (36,4 %) и у 9/29 (31,0 %) соответственно (p=0,689). Средняя величина индекса BASDAI была 4,5 балла (95 % ДИ: 3,7–5,2 баллов) у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА и 3,5 балла (95 % ДИ: 2,7–4,2 баллов) – с АксСпА без ВЗК (t-критерий=1,77; p=0,083). В свою очередь, среднее значение индекса ASDAS составило 2,86 баллов (95 % ДИ: 2,44–3,28 баллов) и 2,89 баллов (95 % ДИ: 2,46–3,32 баллов) соответственно (t-критерий=–0,10; p=0,923).

Показатели активности БК в группах А и В также не имели статистически значимых различий. Так, медиана индекса Харви–Брэдшоу составила 5 баллов (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 2–8 баллов) в группе А и 6 баллов (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>:

3–10 баллов) в группе В (U-критерий=0,92; p=0,338), а средний индекс CDAI – 167 баллов (95 % ДИ: 122–212 баллов) и 168 баллов (95 % ДИ: 127–208 баллов), соответственно (t-критерий=–0,03; p=0,976).

**Общее состояние эндотелиального гликокаликса.** При оценке толщины ЭГК выявлено статистически значимое повышение PBR<sub>HF</sub> у пациентов групп А, Б и В в сравнении с контрольной группой (критерий Краскела–Уоллиса=23,616; p<0,001). При этом наибольшее среднее значение PBR<sub>HF</sub> наблюдалось в группе А, что не имело статистически значимых различий с больными других групп. Среднее значение MVHS оказалось наименьшим в группе А и наибольшим – у условно здоровых лиц (критерий Краскела–Уоллиса=16,436; p=0,001). При этом только у пациентов с БК, как с наличием АксСпА, так и без ревматологических проявлений, среднее значение индекса MVHS было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. При парном сравнении групп А и Б отмечены различия в показателях PBR<sub>HF</sub> и MVHS, однако их значимость становилась несущественной при введении поправки на множественные сравнения (табл. 1).

При сравнении медиан концентрации гиалуронана различия выявлены только между пациентами с БК группы В и контрольной группой (критерий Краскела–Уоллиса=8,926; p=0,030). Сравнение медиан концентрации синдекана I в крови не продемонстрировало статистически значимых различий в группах испытуемых (критерий Краскела–Уоллиса=2,164; p=0,539; рис. 1). Только в группе А выявили положительную корреляцию гиалуронана и синдекана I в крови (p=0,581; p=0,006).

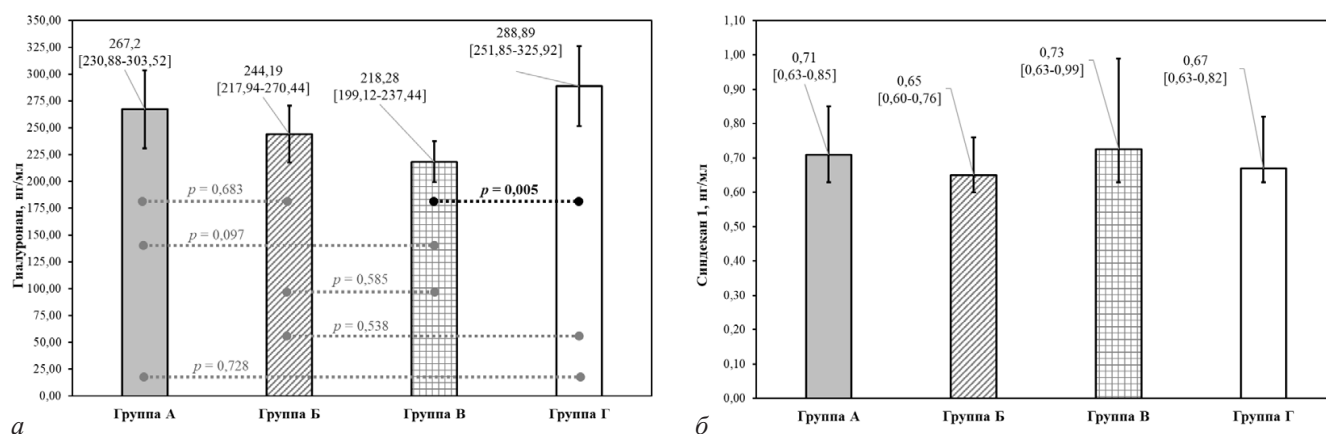


Рис. 1. Сравнение медиан и межквартильного размаха концентрации гиалуронана сыворотки в исследуемых группах; продемонстрированы значимости парного сравнения по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (а); сравнение медиан и межквартильного размаха концентрации синдекана 1 сыворотки в исследуемых группах (б)

Fig. 1. Comparison of medians and interquartile range of serum hyaluronan concentration in the studied groups; the significance of paired comparison using Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction is demonstrated (a); comparison of median and interquartile range of serum syndecan 1 concentration in the studied groups (b)

**Состояние эндотелиального гликокаликса и особенности течения заболевания.** Среди пациентов групп А и В выявлено статистически значимое снижение уровня гиалуронана в крови при наличии колита, что соответствует L2 и L3 по Монреальской классификации БК: 227,89 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 198,23–260,59 нг/мл) у пациентов с вовлечением толстой кишки против 288,89 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 253,47–299,57 нг/мл) у пациентов, не имеющих колит (U-критерий=65,50;  $p=0,033$ ). Также у всех пациентов с БК наличие глубоких язв слизистой оболочки кишечника при видеоколоноскопии (ВКС) было ассоциировано со снижением VVD (396 мкм/мм<sup>2</sup> у пациентов с глубокими язвами против 450 мкм/мм<sup>2</sup> у пациентов без язв; U-критерий Манна–Уитни=87,5;  $p=0,015$ ) и увеличением PBR<sub>5–25</sub> (2,14 мкм против 2,01 мкм соответственно; U-критерий Манна–Уитни=263,0;  $p=0,031$ ).

Среди пациентов групп А и Б наличие артрита периферических суставов было ассоциировано с увеличением PBR<sub>10–19</sub> (U-критерий Манна–Уитни=446,50;  $p=0,018$ ), PBR<sub>20–25</sub> (U-критерий Манна–Уитни=436,00;  $p=0,031$ ) и PBR<sub>5–25</sub> (U-критерий Манна–Уитни=450,00;  $p=0,015$ ). Наличие клинически определяемого энтезита было ассоциировано со снижением концентрации синдекана 1 (0,62 нг/мл у пациентов с энтезитами против 0,72 нг/мл – без энтезитов; U-критерий Манна–Уитни=114,0;  $p=0,015$ ) и увеличением PBR<sub>10–19</sub> (U-критерий Манна–Уитни=408,5;  $p=0,017$ ).

В группе А концентрация гиалуронана в крови имела заметную положительную корреляцию с величиной фракции выброса, измеренной по методу Simpson ( $p=0,617$ ;  $p=0,043$ ).

Не выявлено различий в биохимических и инструментальных маркерах состояния ЭГк в группах А и Б в зависимости от наличия или отсутствия воспалительной боли в спине, сакроилиита и спондилита при рентгенографии и МРТ ( $p>0,05$ ).

**Взаимосвязь проницаемости эпителия и состояния микроциркуляции.** Медиана концентрации ФЗ составила 63,03 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 48,17–78,55 нг/мл) в группе А, 57,25 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 31,83–60,93 нг/мл) – в

группе Б, 62,28 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 36,74–104,02 нг/мл) – в группе В и 56,95 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 32,20–92,08 нг/мл) – в группе Г; статистически значимых различий между группами не выявлено (критерий Краскелла–Уолиса=1,9;  $p=0,597$ ).

Среди всех испытуемых с БК групп А и В СПЭП, определяемый по концентрации ФЗ 86,00 нг/мл и выше, выявлен в 10/36 случаев (27,8 %). Величина VVD у пациентов с БК и СПЭП составила 378 мкм/мм<sup>2</sup> ( $Q_1$ – $Q_3$ : 315–492 мкм/мм<sup>2</sup>) против 436 мкм/мм<sup>2</sup> ( $Q_1$ – $Q_3$ : 419–506 мкм/мм<sup>2</sup>) у испытуемых с БК без СПЭП (U-критерий Манна–Уитни=72,0;  $p=0,041$ ). Значения PBR<sub>10–19</sub> были 2,44 мкм ( $Q_1$ – $Q_3$ : 2,39–2,53 мкм) против 2,23 мкм ( $Q_1$ – $Q_3$ : 2,03–2,36 мкм) соответственно (U-критерий Манна–Уитни=206,5;  $p=0,005$ ).

Среди всех пациентов с БК обнаружена умеренная обратная корреляция концентрации ФЗ с RBC filling ( $\rho=-0,356$ ;  $p=0,033$ ) и умеренная прямая корреляция – с PBR<sub>10–19</sub> ( $\rho=0,409$ ;  $p=0,013$ ). Также у испытуемых группы В выявили заметную обратную корреляцию концентрации ФЗ и сывороточного синдекана 1 ( $\rho=-0,585$ ;  $p=0,017$ ). Не обнаружено статистически значимой корреляции концентрации ФЗ с синдеканом 1 в группах А, Б и Г, с гиалуронатом – во всех группах испытуемых ( $p>0,05$ ).

**Взаимосвязь активности заболевания и состояния микроциркуляции.** При изучении корреляционных матриц в группе А выявлены статистически значимые корреляции от умеренной до высокой степени показателей системного воспаления, активности по ASDAS, индекса энтезитов MASES и индекса BASFI с показателями микроциркуляции и толщины ЭГк (табл. 2). Среди биомаркеров повреждения ЭГк лишь синдекан 1 имел заметную обратную корреляционную связь с величиной индекса MASES. При этом статистически значимых корреляций индексов BASDAI и BASMI с показателями микроциркуляции и ЭГк не выявлено (при  $p<0,05$ ).

Согласно проведенному ROC-анализу, у пациентов группы А показатель PBR сосудов как 5–25 мкм, так и 10–19 мкм обладал высокой эффективностью в выявлении активного аксиального поражения, определяемого

Таблица 2

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи показателей активности с маркерами повреждения эндотелиального гликокаликса и состояния микроциркуляции у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона

Table 2

Statistically significant correlations between disease activity parameters and markers of endothelial glycocalyx damage and microcirculation status in patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease

| Корреляционная связь |                            | Характеристика корреляционной связи |                                |                           |
|----------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                      |                            | Коэффициент корреляции              | Теснота связи по шкале Чеддока | Статистическая значимость |
| СОЭ, мм/ч            | RBC filling, %             | $\rho=-0,610$                       | заметная                       | $p=0,003$                 |
|                      | PBR <sub>10-19</sub> , мкм | $r_{xy}=0,620$                      | высокая                        | $p=0,003$                 |
|                      | PBR <sub>5-25</sub> , мкм  | $r_{xy}=0,604$                      | заметная                       | $p=0,004$                 |
| СРБ, мг/л            | RBC filling, %             | $\rho=-0,463$                       | умеренная                      | $p=0,030$                 |
|                      | PBR <sub>10-19</sub> , мкм | $\rho=0,638$                        | заметная                       | $p=0,001$                 |
|                      | PBR <sub>5-25</sub> , мкм  | $\rho=0,713$                        | высокая                        | $p<0,001$                 |
| ASDAS, балл          | VVD, мкм/мм <sup>2</sup>   | $r_{xy}=-0,441$                     | умеренная                      | $p=0,040$                 |
|                      | PBR <sub>10-19</sub> , мкм | $r_{xy}=0,612$                      | заметная                       | $p=0,002$                 |
|                      | PBR <sub>5-25</sub> , мкм  | $r_{xy}=0,552$                      | заметная                       | $p=0,008$                 |
| MASES, балл          | PBR <sub>10-19</sub> , мкм | $\rho=0,532$                        | заметная                       | $p=0,011$                 |
|                      | Синдекан 1, нг/мл          | $\rho=-0,557$                       | заметная                       | $p=0,009$                 |
| BASFI, балл          | PBR <sub>5-25</sub> , мкм  | $\rho=0,440$                        | умеренная                      | $p=0,040$                 |

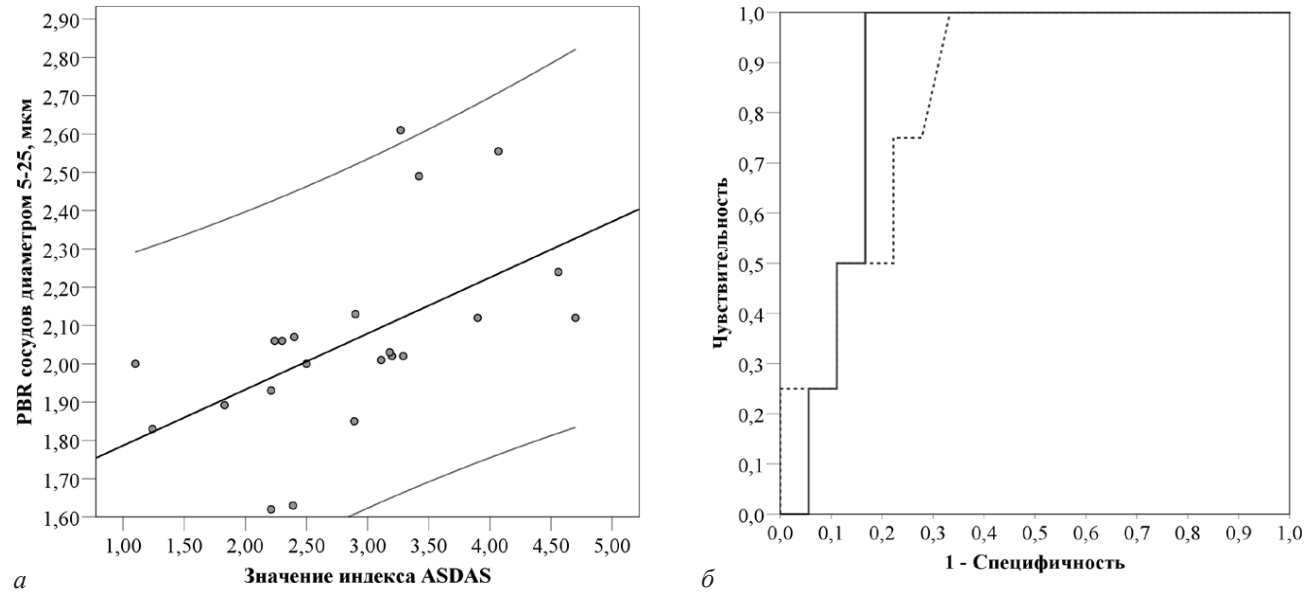


Рис. 2. Кривая рассеяния величины области пограничной перфузии (PBR) сосудов диаметром 5–25 мкм в зависимости от величины Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (а); ROC-кривые моделей классификации очень высокой активности заболевания по индексу ASDAS ( $\geq 3,5$  баллов) на основе величины PBR сосудов диаметром 5–25 мкм (сплошная линия) и 10–19 мкм (пунктирная линия) у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (б)

Fig. 2. The scattering curve of perfused boundary region (PBR) of 5–25  $\mu\text{m}$ -diameter vessels depending on the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis (а); ROC-curves of classification models of very high disease activity according to ASDAS index ( $\geq 3.5$  points) based on PBR of vessels with diameters of 5–25  $\mu\text{m}$  (solid line) and 10–19  $\mu\text{m}$  (dotted line) in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis (б)

значением индекса ASDAS  $\geq 3,5$  балла. Значение PBR<sub>5-25</sub> 2,09 мкм и выше обладало чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 % в выявлении активного течения СпА при БК-ассоциированом АксСпА (AUC=0,875; 95 % ДИ: 0,729–1,000;  $p=0,022$ ) (рис. 2).

Среди пациентов с БК независимо от наличия АксСпА (группы А и В) клиническая активность заболевания, определяемая по значению индекса CDAI  $\geq 150$ , была ассоциирована с увеличением PBR<sub>5-9</sub> (U-критерий Манна–Уитни=344,5;  $p=0,043$ )



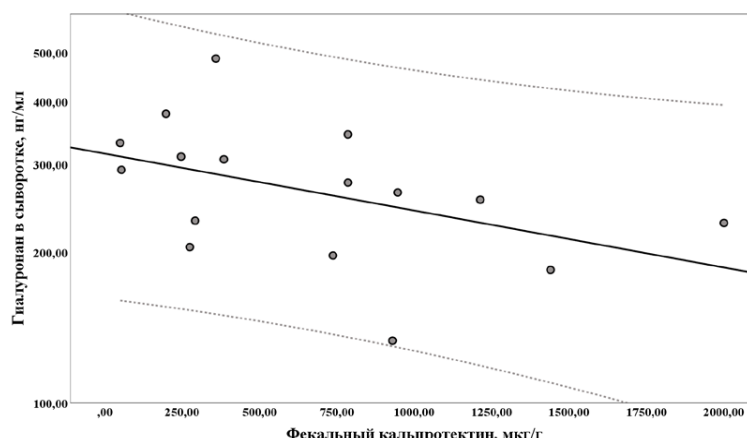


Рис. 3. Кривая рассеяния концентрации гиалуронана сыворотки в зависимости от концентрации фекального кальпротектина у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона. Концентрация гиалуронана по оси Y представлена в логарифмической шкале ( $\log_{10}$ )

Fig. 3. The scattering curve of serum hyaluronane concentration depending on the concentration of fecal calprotectin in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. The hyaluronan concentration on the Y-axis is represented in logarithmic scale ( $\log_{10}$ )

и снижением RBC filling (U-критерий Манна–Уитни=198,5;  $p=0,048$ ). В то же время у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА выявили заметную обратную корреляцию концентрации ФК с концентрацией гиалуронана в крови ( $\rho=-0,541$ ;  $p=0,030$ ) и RBC filling ( $\rho=-0,612$ ;  $p=0,009$ ), что не обнаруживалось у пациентов с БК без АксСпА.

*Параметры эндотелиального гликокаликса в дифференциальной диагностике спондилоартритов.* Исследовали диагностическую точность комбинированной оценки толщины ЭГк с помощью темнопольной микроскопии в сублингвальной области, концентрации гиалуронана в крови и концентрации фекальных маркеров в классификации БК-ассоциированной и «классической» форм АксСпА. Для этого построена математическая модель дерева классификации по методу исчерпывающего CHAID. В качестве входных признаков включено 4 количественных параметра – концентрации кальпротектина (мкг/г) и зонулина (нг/мл) в кале, концентрация гиалуронана в сыворотке (нг/мл), а также MVHS (мкм). Данное дерево классификации (рис. 4) состоит из 3 уровней и содержит 11 узлов, 7 из которых – конечные. Число правильно классифицированных больных составило 90,2 %, чувствительность – 90,9 %, специфичность – 89,7 %.

Функция сосудистого эндотелия и состояние микроциркуляции длительное время изучаются при СпА. Так, в исследовании D. Wendling и J. C. Risold 1994 года с участием 46 пациентов с АС методом капилляроскопии околоногтевого ложа выявлено увеличение частоты отека и микроангиопатии в сравнении с контрольной группой [23]. Более поздние исследования также демонстрировали нарушения микроциркуляции при АксСпА, в частности эндотелий-зависимой вазодилатации и капиллярного наполнения, а также снижение пиковой гиперемии при пробе с пост-окклюзионной гиперемией [24]. При этом исследования, посвященные измерению параметров микроциркуляции методом темнопольной микроскопии, при различных формах СпА, ВЗК

и ассоциированных с ними заболеваний немногочисленны. В частности, увеличение  $PBR_{5-25}$  вместе с другими признаками микро- и макрососудистых нарушений обнаруживали при псориатическом артрите и псориазе, на что благоприятно влияла терапия ингибитором фосфодиэстеразы-4 апремиластом [25, 26]. В работе С. Triantafyllou и соавт. продемонстрирована эффективность хирургического лечения и терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  в уменьшении  $PBR_{5-25}$  при БК и ЯК [27].

В более раннем исследовании мы обнаружили, что при БК-ассоциированном АксСпА в сравнении с АксСпА без ВЗК и контрольной группой наблюдается повышение  $PBR_{hf}$  и снижение MVHS, что указывает на более выраженное повреждение ЭГк у этой категории пациентов [28]. Более того, увеличение PBR различных участков микроциркуляторного русла продемонстрировало себя в качестве потенциального индикатора активности АксСпА, ассоциированного с БК. Так, более выраженное истончение ЭГк сосудов диаметром 10–19 мкм наблюдалось при увеличении индекса ASDAS, а также было ассоциировано с наличием периферического артрита и энтезитов. А показатель толщины ЭГк всего оцениваемого микроциркуляторного русла позволил с высокой точностью дифференцировать пациентов с очень высокой активностью АксСпА в рамках внекишечного проявления БК.

Роль биомаркеров состояния ЭГк также активно изучается при ВЗК и АксСпА, однако результаты этих исследований остаются противоречивыми. Некоторые исследования демонстрируют повышение концентрации синдекана 1 в сыворотке пациентов с БК, что коррелирует с активностью заболевания, а также в слизистой оболочке резецированных участков кишечника при стриктурирующей форме заболевания [29, 30]. Тем не менее исследования на животных моделях свидетельствуют о его важной роли в заживлении язв слизистой оболочки кишечника и модуляции иммунного ответа. Так, у мышей

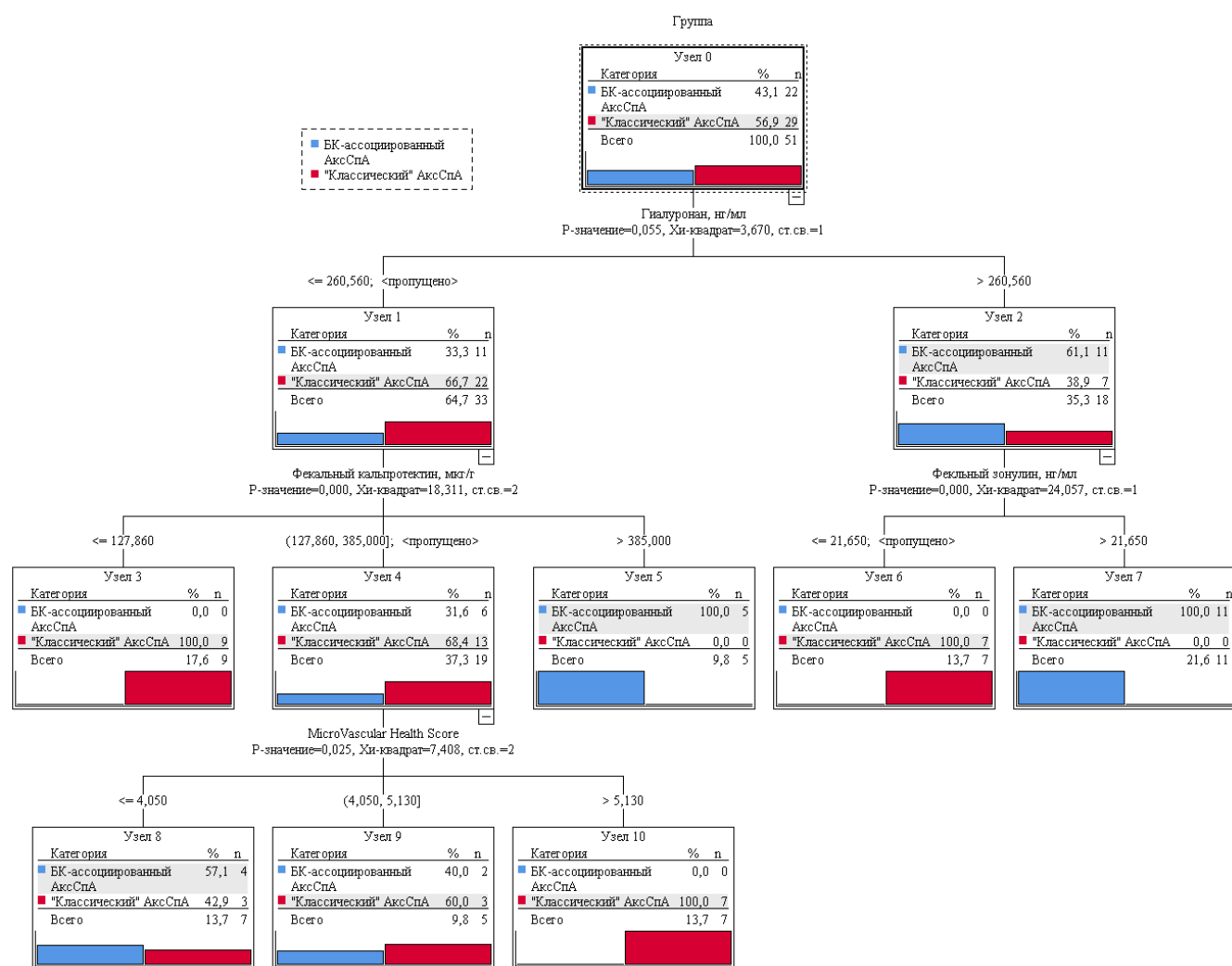


Рис. 4. Модель дерева классификации аксиального спондилоартрита, ассоциированного с болезнью Крона, и «классического» аксиального спондилоартрита, не связанного с воспалительным заболеванием кишечника (описание в тексте)

Pic. 4. A classification tree model of Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis and "classic" axial spondyloarthritis not associated with inflammatory bowel disease (description in the text)

с различными моделями ВЗК снижается экспрессия CD138, при этом его дефицит ассоциирован с более выраженным изъязвлением эпителия толстой кишки и увеличением летальности. Наоборот, гиперэкспрессия синдекана 1 уменьшает клиническую активность колита, улучшает гистологические нарушения в толстой кишке (разрушение эпителиальной структуры, нарушение крипт и желез, а также многоочаговые неглубокие язвы) и снижает экспрессию воспалительных цитокинов в плазме крови [19].

Аналогично работам, посвященным оценке CD138, некоторые исследования демонстрируют повышение концентрации гиалуронана в сыворотке при колите, хотя множество данных свидетельствует о его участии в модулировании процессов заживления язв и фиброза в слизистой оболочке ЖКТ [31, 32]. Так, добавление гиалуронана в жидкость для перитонеального диализа или использование добавок его олигосахаридов у мышей с колитом более эффективно редуцирует висцеральное воспаление [33, 34]. К такому же эффекту приводило применение клизм с гиалуронатом при мышинных моделях колита [13]. По нашим данным, снижение концентрации гиалуронана сыворотки в сравнении с контрольной группой

наблюдалось только у пациентов с БК без АксСпА, в отличие от больных с АксСпА вне зависимости от наличия БК. Примечательно, что именно наличие колита в рамках БК ассоциировано с более выраженным снижением гиалуроновой кислоты, чем у больных без поражения толстой кишки, а обратная корреляция ее концентрации с ФК, в наибольшей степени отражающего активность толстокишечного воспаления, служит аргументом в пользу важной роли ЭГк в поддержании гомеостаза данного отдела ЖКТ при БК. Это также подкрепляется выявленным уменьшением толщины ЭГк и VVD микрососудов диаметром от 5 до 25 мкм у больных с глубокими язвами слизистой оболочки кишечника.

Роль компонентов ЭГк продемонстрирована и при АксСпА, в частности в поддержании состояния сердечно-сосудистой системы. Исследование с участием 58 пациентов с АС показало, что концентрация CD138 в крови имеет обратную корреляцию с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии, в связи с чем авторы делают вывод о возможном протективном действии синдекана 1 в отношении развития атеросклероза при данном заболевании [35]. В нашем исследовании снижение концентрации гиалуроновой

кислоты ассоциировалось со снижением систолической функции миокарда у больных АксСпА. Также нами впервые продемонстрировано, что при АксСпА снижение концентрации синдекана 1 было ассоциировано с развитием энтезита – важнейшего звена патогенеза СпА.

В настоящее время СПЭП, играющий существенную роль при всех воспалительных процессах в эпителиальных тканях и при повреждении эндотелия и являющийся ключевым механизмом формирования системной коморбидности, рассматривают в качестве отличительного признака ВЗК [12, 36]. Мы не выявили повышения частоты СПЭП у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА, а также изолированным течением АксСпА или БК в сравнении со здоровыми лицами. Тем не менее наше исследование позволило впервые обнаружить признаки комплексного нарушения кишечного-сосудистого барьера на системном уровне при БК, а именно истончение ЭГк и нарушение параметров микроциркуляции в сублингвальной области у пациентов с повышенной проницаемостью кишечника. Также мы обнаружили обратную корреляционную взаимосвязь концентраций синдекана 1 сыворотки и ФЗ у пациентов с БК, что подкрепляет идею о синергичном увеличении кишечной и сосудистой проницаемости при данном заболевании.

Ввиду отсутствия различий по клиническим и рентгенологическим характеристикам между идиопатической и ассоциированной с ВЗК формами АксСпА, дифференциальная диагностика этих двух заболеваний может вызывать трудности, особенно при манифестации ВЗК после развития СпА, что встречается в 10–15 % случаев [1, 37]. Кроме того, субклиническое воспаление в слизистой оболочке кишечника при АксСпА также не позволяет рассматривать стандартное определение ФК в качестве надежного маркера выявления ВЗК [4]. В заключение, опираясь на выявленные признаки повреждения ЭГк и проницаемости эпителия при БК и АксСпА, мы построили модель дерева классификации (рис. 4), правильно классифицирующую БК-ассоциированную и не связанную с ВЗК формы АксСпА в 9 из 10 случаев. И хотя исследование маркеров повреждения ЭГк не заменяет эндоскопических и морфологических методов в диагностике ВЗК, полученная модель может помочь в более точной оценке предтестовой вероятности выявления БК в популяции пациентов с АксСпА и отбора на «доинвазивном» этапе тех больных, у которых целесообразно проведение углубленного диагностического поиска ВЗК.

## Выводы

1. В настоящем исследовании получены свидетельства повреждения ЭГк у больных с БК, АксСпА и их сочетанием в связи с клиническими особенностями течения данных заболеваний.

2. Уменьшение толщины ЭГк микрососудов диаметром 5–25 мкм при БК-ассоциированном АксСпА сопряжено с увеличением активности аксиального поражения и может служить индикатором очень высокой активности заболевания с чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 %.

3. Обнаружены свидетельства взаимосвязи СПЭП и истончения ЭГк у пациентов с БК, отражающие комплексное повреждение кишечного-сосудистого барьера при данном заболевании.

4. Комбинированное исследование маркеров СПЭП и состояния ЭГк помимо стандартной оценки ФК, согласно построенной модели дерева классификации (рис. 4), позволяет усовершенствовать неинвазивную диагностику БК-ассоциированного АксСпА.

5. Дальнейшие исследования нарушений кишечного-сосудистого барьера позволят улучшить способы диагностики и оценки интегральной активности БК-ассоциированного АксСпА.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Литература / References

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология : руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Е-нот, 2021. – 696 с. [Mazurov VI. Clinical rheumatology : guide for doctors. 3rd ed, rev. and exp. Moscow, E-noto, 2021:696. (In Russ.).]
2. Эрдеc III.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения // Тер. архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 84–88. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. Ther Archive. 2019;91(5):84-88. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208.
3. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клин. мед. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445–463. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. Almanac Clin Med. 2018;46(5):445-463. (In Russ.).] Doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
4. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. Ther Advances Musculoskeletal Dis. 2020;(12):1-13. Doi: 10.1177/1759720x20939410.
5. Agarwal V, Hafis M. Colitis in spondyloarthritis. Indian J Rheumatol. 2020;15(5):52. Doi: 10.4103/0973-3698.284752.
6. Van Praet L, Jans L, Carron P et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: Results from the giant cohort. Ann Rheum Dis. 2013;73(6):1186-1189. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203854.
7. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3195-3198. Doi: 10.1002/art.30558.
8. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(4):319-325. Doi: 10.1097/bor.0000000000000187.
9. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: Linking gut inflammation to arthritis. Mucosal Immunol. 2008;1(5):364-371. Doi: 10.1038/mi.2008.24.
10. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):687-702. Doi: 10.1016/j.berh.2014.10.018.



11. Gracey E, Vereecke L, McGovern D et al. Revisiting the gut–joint axis: Links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):415–433. Doi: 10.1038/s41584-020-0454-9.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
13. Kotla NG, Isa ILM, Rasala S et al. Modulation of Gut Barrier Functions in Ulcerative Colitis by Hyaluronic Acid System. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(4):e2103189. Doi: 10.1002/adv.202103189.
14. Rizzo A, Guggino G, Ferrante A, Ciccio F. Role of subclinical gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:63. Doi: 10.3389/fmed.2018.00063.
15. Thomas H. Intestinal tract: Gut endothelial cells – another line of defence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):4. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.205.
16. Claesson-Welsh L, Dejama E, McDonald DM. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends Mol Med*. 2021;27(4):314–331. Doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.
17. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan in inflammatory bowel disease: Cross-linking inflammation and coagulation. *Matrix Biol*. 2019;78–79:314–323. Doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.011.
18. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol Histopathol*. 2014;29(2):177–189. Doi: 10.14670/HH-29.177.
19. Hwang J, Park E, Choi YW et al. Emerging role of syndecans in maintaining homeostasis of colon epithelium during inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(5):C960–C966. Doi: 10.1152/ajpcell.00048.2022.
20. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: Basic science and clinical evidence. *Crit Care*. 2022;26(1):273. Doi: 10.1186/s13054-022-04154-2.
21. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5–16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA et al. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5–16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.
22. Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Инамова О.В. и др. Анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом // Артер. гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 188–197. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV et al. Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis. *Arterial Hypertens*. 2022;28(2):188–197. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197.
23. Wendling D, Risold JC. Microcirculation in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):284. Doi: 10.1136/ard.53.4.284-a.
24. Batko B, Maga P, Urbanski K et al. Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment. *Sci Rep*. 2018;8(1):13205. Doi: 10.1038/s41598-018-31550-y.
25. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katogiannis K et al. Differences in coronary flow reserve and flow-mediated dilation between plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2). Doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.2643.
26. Ikonomidis I, Pavlidis G, Kadoglou N et al. Apremilast improves endothelial glycocalyx integrity, vascular and left ventricular myocardial function in psoriasis. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):172. Doi: 10.3390/ph15020172.
27. Triantafyllou C, Nikolaou M, Ikonomidis I et al. Effects of anti-inflammatory treatment and surgical intervention on endothelial glycocalyx, peripheral and coronary microcirculatory function and myocardial deformation in inflammatory bowel disease patients: A two-arms two-stage clinical trial. *Diagnostics*. 2021;11(6):993. Doi: 10.3390/diagnostics11060993.
28. Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Кузнецова Д.А. и др. Оценка состояния эндотелиального гликокаликса у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 51–62. [Davydov DA, Marchenko VN, Kuznetsova DA et al. Assessment of the endothelial glycocalyx state in patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. *HERALD of North-Western State Med University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(1):51–62. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/mechnikov625544.
29. Çekiç C, Kırca A, Vatansever S et al. Serum Syndecan-1 Levels and Its Relationship to Disease Activity in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:850351. Doi: 10.1155/2015/850351.
30. Ierardi E, Giorgio F, Piscitelli D et al. Altered molecular pattern of mucosal healing in Crohn's disease fibrotic stenosis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(3):53–58. Doi: 10.4291/wjgp.v4.i3.53.
31. Zheng L, Riehl TE, Stenson WF. Regulation of colonic epithelial repair in mice by Toll-like receptors and hyaluronic acid. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2041–2051. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.055.
32. de la Motte CA. Hyaluronan in intestinal homeostasis and inflammation: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(6):G945–G949. Doi: 10.1152/ajpgi.00063.2011.
33. Tomasz J, Andrzej B. Hyaluronan reduces colitis-induced intraperitoneal inflammation during peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2022;42(2):212–217. Doi: 10.1177/08968608211014568.
34. Liu W, Liu YY, Zhang MQ et al. A comparative study of the ameliorative effects of hyaluronic acid oligosaccharides and hyaluronic acid on DSS-induced colitis in mice and research on relevant mechanisms. *Food Funct*. 2023;14(14):6482–6495. Doi: 10.1039/d2fo03644d.
35. Yilmaz PD, Kadiyoran C, Goktepe MH et al. Syndecan 1 may slow the progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2156529. Doi: 10.1080/10641963.2022.2156529.
36. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей // Тер. архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 6–22. [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. *Practical Guidelines for Physicians. Ther Archive*. 2022;94(8):940–956. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
37. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173–180.

**Информация об авторах**

**Давыдов Денис Андреевич** – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: davydov.rheum@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5524-1616.

**Марченко Валерий Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marchvn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2440-7222.

**Шукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: burmao@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8402-0743.

**Трофимов Василий Иванович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofvi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6430-6960.

**Кузнецова Дарья Александровна** – канд. мед. наук, врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lariwar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-354X.

**Холопова Ирина Валерьевна** – врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irinakholopova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9520-453X.

**Лапин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий Лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

**Лозовая Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lozota@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-6589-5754.

**Рубинштейн Артем Аркадьевич** – ординатор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-

верситет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: arrubin6@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8493-5211.

**Никифорова Элина Александровна** – студентка 6 курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nikiflina@mail.ru, ORCID: 0009-0007-7943-6817.

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

**Authors information**

**Davydov Denis A.** – Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: davydov.rheum@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5524-1616.

**Marchenko Valeriy N.** – MD, Professor, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: marchvn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2440-7222.

**Shchukina Oksana B.** – MD, Professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: burmao@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8402-0743.

**Trofimov Vasilii I.** – MD, Professor, Head, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trofvi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6430-6960.

**Kuznetsova Daria A.** – Cand. (PhD) Sc. Med., Doctor, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lariwar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-354X.

**Kholopova Irina V.** – Doctor, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irinakholopova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9520-453X.

**Lapin Sergey V.** – Cand. (PhD) Sc. Med., Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

**Lozovaya Tatiana A.** – Cand. (PhD) Sc. Med., Doctor, Functional Diagnostics Department № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lozota@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-6589-5754.

**Rubinstein Artem A.** – Resident, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: arrubin6@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8493-5211.

**Nikiforova Elina A.** – Medical Student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nikiflina@mail.ru, ORCID: 0009-0007-7943-6817.

**Vlasov Timur D.** – Dr. Sc. Med., Professor, Head, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

УДК 618.3-06

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-98-104

Т. И. ШИШКАНОВА, Д. А. КАПИТАНОВА,  
А. Е. МАРКИНА, Е. А. АЛЯМКИНА, Т. И. ВЛАСОВА

## Фотоплетизмография в оценке микроциркуляции кожи у беременных с гестационной артериальной гипертензией

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева» Минобрнауки России, г. Саранск, Россия

430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

Статья поступила в редакцию 15.09.24 г.; принята к печати 25.10.24 г.

### Резюме

**Введение.** Одной из актуальных проблем современного акушерства является гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), которая влечет за собой целый спектр осложнений как для матери, так и для плода. В связи с этим, необходим поиск экономически доступных, информативных и безопасных методов ранней диагностики нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных женщин. **Цель** – при ГАГ изучить особенности периферического и маточно-плацентарного кровотока беременных, оценить состояние сосудистой стенки беременных методом фотоплетизмографии и определить его сопряженность с нарушениями маточно-плацентарного кровотока. **Материалы и методы.** Клинически исследованы 78 пациенток сроком от 22 до 40 недель беременности, разделенных на две группы: первая группа (n=42) – беременные с ГАГ, вторую группу – контрольную (n=36) составили пациентки с физиологическим течением гестации. Исследование включало в себя оценку объективного клинического статуса беременной, запись и контурный анализ фотоплетизмограмм, ультразвуковое исследование маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, статистическую обработку полученных результатов. **Результаты.** При сравнении антропометрических характеристик исследуемых групп выявлено увеличение индекса массы тела (ИМТ) в группе беременных с ГАГ ( $p<0,05$ ). Контурный анализ данных фотоплетизмографии (ФПГ) показал увеличение индекса аугментации у беременных с ГАГ на 73,47 % ( $p=0,054$ ), повышение уровня центрального артериального давления на 3,6 % ( $p<0,05$ ). Изменения периферической гемодинамики у беременных с гипертензивным расстройством были сопряжены с нарушениями фетоплацентарного кровотока ( $r_{xy} = -0,52$ – $-0,86$ ,  $p<0,05$ ), что сопровождалось более низкими параметрами биометрии плода ( $p<0,05$ ). **Заключение.** Гемодинамические нарушения в системе «мать–плацента–плод» коррелируют с изменениями параметров периферического кровообращения, что позволяет считать дополнительное использование метода фотоплетизмографии перспективным в аспекте ранней диагностики и профилактики развития перинатальных осложнений матери и плода.

**Ключевые слова:** гестационная артериальная гипертензия, микроциркуляция, фотоплетизмография, беременность

**Для цитирования:** Шишканова Т. И., Капитанова Д. А., Маркина А. Е., Алямкина Е. А., Власова Т. И. Фотоплетизмография в оценке микроциркуляции кожи у беременных с гестационной артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):98–104. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-98-104.

UDC 618.3-06

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-98-104

TATIANA I. SHISHKANOVA, DARYA A. KAPITANOVA,  
ALINA E. MARKINA, ELENA A. ALYAMKINA,  
TATIANA I. VLASOVA

## Photoplethysmography in assessment of skin microcirculation in pregnant women with gestational arterial hypertension

Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia

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

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

Received 15.09.24; accepted 25.10.24

### Summary

**Introduction.** One of the urgent problems of modern obstetrics is gestational arterial hypertension (GAH), which entails a whole range of complications for both mother and fetus. In this regard, it is necessary to search for economically accessible, informative and safe methods for early diagnosis of uteroplacental blood flow disorders in pregnant women. **The aim** of the study was to investigate the features of peripheral and uteroplacental blood flow in pregnant women with GAH, to assess the state of the vascular wall of pregnant women using photoplethysmography and to determine its association with uteroplacental blood flow disorders.



**Materials and methods.** A total of 78 patients with 22 to 40 weeks of pregnancy, divided into two groups, were clinically examined: the first group (n=42) were pregnant women with GAH, the second group - the control group (n=36) consisted of patients with physiological course of gestation. The study included assessment of the objective clinical status of the pregnant woman, recording and contour analysis of photoplethysmograms, ultrasound examination of the uteroplacental and fetoplacental blood flow, and statistical processing of the results. **Results.** When comparing the anthropometric characteristics of the studied groups, an increase in BMI was found in the group of pregnant women with GAG ( $p < 0.05$ ). Contour analysis of photoplethysmography (PPG) data showed an increase in the augmentation index in pregnant women with GAG by 73.47 % ( $p = 0.054$ ), an increase in central arterial pressure by 3.6 % ( $p < 0.05$ ). Changes in peripheral hemodynamics in pregnant women with hypertensive disorder were associated with impaired fetoplacental blood flow ( $r_{xy} = 0.52-0.86$ ,  $p < 0.05$ ), which was accompanied by lower fetal biometry parameters ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Hemodynamic disturbances in the mother-placenta-fetus system correlate with changes in the parameters of peripheral circulation, which allows us to consider the additional use of the photoplethysmography method as promising in terms of early diagnostics and prevention of perinatal complications in mother and fetus.

**Keywords:** gestational arterial hypertension, microcirculation, photoplethysmography, pregnancy

**For citation:** Shishkanova T. I., Markina A. E., Alyamkina E. A., Kapitanova D. A., Vlasova T. I. Photoplethysmography in assessment of skin microcirculation in pregnant women with gestational arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):98–104. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-98-104.

## Введение

В настоящее время в структуре патологий беременности одно из ведущих мест занимает гестационная гипертензия, являющаяся предиктором развития преэклампсии – грозного состояния, угрожающего жизни как матери, так и плода [1–3].

В патогенезе гипертензивных расстройств важную роль играет эндотелиальная дисфункция, замыкающая на себе несколько порочных кругов, участвующих в развитии гестоза [4, 5]. Известно, что эндотелий является многофункциональной тканью, которая не только анатомически обеспечивает барьер между кровью и сосудистой стенкой, но и осуществляет синтез огромного числа различных веществ, участвующих в поддержании реологических свойств крови, ангиогенезе, воспалительной реакции. Системное нарушение функций эндотелия, при беременности в том числе, приводит к развитию дисангиогенеза, нарушению баланса между прокоагулянтным и антисвертывающим потенциалом крови, нарушает сосудистый тонус и приводит к дезадаптации сердечно-сосудистой системы [6]. Ряд исследований рассматривают формирование преэклампсии (наиболее тяжелого гипертензивного расстройства беременности) в контексте значимости предсуществующих особенностей фенотипа сердечно-сосудистой системы женщины, которые при наступлении беременности в условиях физиологического увеличения объема циркулирующей крови, не позволяют системе адекватно компенсаторно снизить общее сосудистое сопротивление [7, 8].

На сегодняшний день прогнозирование этих расстройств и их осложнений основывается на многих клинических характеристиках, гемодинамике и плацентарных показателях (с помощью доплеровской флоуметрии маточной артерии и/или уровней циркулирующих ангиогенных белков) [9]. Данные подходы имеют ограничение по частоте использования в связи с рисками для плода и являются экономически затратными, что затрудняет их скрининговое использование. При этом раннее выявление женщин без клинических проявлений гипертензивных расстройств, более склонных к развитию гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) и других осложнений, позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентки с позиции профилактики разви-

тия данных состояний и их осложнений для матери и плода. Использование в настоящее время неинвазивных методов диагностики функционального состояния сосудистой стенки открывает перспективы в профилактике кардиоваскулярной патологии у беременных. Одним из перспективных, неинвазивных, безопасных и экономически доступных методов является фотоплетизмография (ФПГ).

В этой связи **цель** настоящего исследования – при ГАГ изучить особенности периферического и маточно-плацентарного кровотока беременных, оценить состояние сосудистой стенки беременных методом фотоплетизмографии и определить его сопряженность с нарушениями маточно-плацентарного кровотока.

## Материалы и методы исследования

На базе перинатального центра Республики Мордовия было проведено проспективное обсервационное поперечное исследование беременных женщин со сроком гестации 22–40 недель (n=78). Пациентки были поделены на две группы в зависимости от наличия гестационной артериальной гипертензии. Диагноз выставляли на основании действующих клинических рекомендаций «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде» (2020). Первая группа (n=42) – женщины с физиологическим течением гестации, вторая группа (n=36) – беременные с гестационной гипертензией.

Критериями включения в первую группу (контроля) являлись: пациентки от 18 до 45 лет, с одноплодной беременностью, без сопутствующих акушерских осложнений, соматически здоровые, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во вторую (основную) группу: пациентки от 18 до 45 лет, с одноплодной беременностью, которая осложнилась гестационной гипертензией, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения для всех групп являлись: наличие артериальной гипертензии до беременности, многоплодная беременность, аномалии развития

плода, инфекционные, аутоиммунные и психические заболевания, отказ от участия в исследовании.

Все исследования проводилось при наличии одобрения локального этического комитета медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

С целью оценки состояния беременных проводилась общеклиническая диагностика, включающая в себя сбор данных анамнеза, осмотр, определение индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений (систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли в утренние часы с трехкратным повтором на каждой из верхних конечностей с помощью автоматического тонометра «Omron M2 Basic» с последующим усреднением полученных показателей) с последующим расчетом среднего артериального давления (СрАД) по формуле  $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$ .

Использовались инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование с доплерометрией и фетометрией проводилось УЗ-системой Toshiba «Xario XG», определяли скоростные и параметры маточно-плацентарного кровотока (скорость кровотока маточных артерий, артерии пуповины с расчетом пульсационного индекса (ПИ) по формуле  $\text{ПИ} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{Vmean}$ ), где PSV (peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость, EDV (end diastolic velocity) – конечно-диастолическая скорость, Vmean – средняя скорость кровотока) с целью получения данных о состоянии фетоплацентарного кровотока и биометрии плода (стандартные размеры плода см. ниже).

Для оценки состояния сосудистой стенки использовался метод фотоплетизмографии (ФПГ). Для фиксации датчика использовали II палец правой руки. Время записи 2 минуты. При проведении исследования, пациентки находились в положении сидя. Для оценки использовали AngioCode-301 с программным обеспечением «AngioCode Professional» (ООО «АльмаКод», Россия). Параметры контурного анализа ФПГ: PD – длительность пульсовой волны, частота пульса (ЧП);  $\text{SpO}_2$  – насыщение крови кислородом, ИНП – индекс наполнения пульса (амплитуда пульсовой волны),  $\text{AIP}_{75}$ , % – расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин, VA (лет) – расчетный возраст сосудистой системы; ED, мс – продолжительность систолы, %ED – продолжительность систолы в %, SI, м/сек – расчетный показатель, отражающий среднюю скорость распространения по крупным резистивным сосудам, индекс отражения (RI) – расчетный параметр, использующийся для оценки вклада в % отраженного компонента в пульсовую волну и характеризующий тонус гладко-мышечных клеток терминальных мышечных артерий и распределительных артериол,  $\text{SpA}$  – расчетный показатель центрального систолического давления, показатель стресса – расчетный показатель, зависящий от величин вариабельности длительности пульсовых волн, AGI – расчетный индекс, отражающий соотношение различных компонентов (оценка формы) пульсовой

волны, TdVMax, мс – момент наибольшей скорости изменения кровенаполнения капилляров пальца.

Статистический анализ (Microsoft Excel 2010, StatTech 4.0.4). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [IQR] при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, и среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) – при нормальном распределении. Для сравнительного анализа использовались непараметрический U-критерий Манна–Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента., коэффициенты корреляции. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При проведении комплексной оценки клинического состояния женщин определяли ряд рутинных антропометрических и функциональных параметров пациенток исследуемых групп (табл. 1).

Известно, что повышенный индекс массы тела взаимосвязан с гипертензивными осложнениями во время беременности, что подтверждается заметной (по шкале Чеддока) корреляцией ( $r_{xy} = 0,596$ ) между ИМТ и средним артериальным давлением (СрАД) ( $p < 0,05$ ).

Оценка состояния сосудистой стенки по данным контурного анализа ФПГ, выявила различия между показателями в опытной группе (беременных с ГАГ) относительно контрольной (табл. 2).

Так, индекс аугментации ( $\text{AIP}$ ) у женщин с ГАГ был выше на 73,47 % относительно контроля.  $\text{AIP}$  является важным показателем в оценке артериальной жесткости, так как потеря эластичности артерий прямо коррелирует с ростом центрального артериального давления, что подтверждается достоверным отличием  $\text{SpA}$  между двумя группами.

Показатель наибольшей скорости изменения кровенаполнения капилляров пальца TdVMax у женщин с ГАГ на был на 10,21 % выше аналогичного показателя в контрольной группе.

Изучение параметров кровотока плаценты и плода выявило достоверно более высокие значения пульсационного индекса (ПИ) у беременных с гипертензивным расстройством в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Увеличение пульсационного индекса является показателем повышения периферического сосудистого сопротивления в системе «мать-плод», что является маркером гипертензивного нарушения беременности и фактором формирования гипоксии плода.

Корреляционный анализ выявил сопряженность показателей ФПГ, СрАД и периферических тканей беременных и данных маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока (табл. 4).

При анализе данных фетометрии в третьем триместре гестации, полученных УЗ-аппаратом Toshiba «Xario XG» были зафиксированы статистически достоверные отличия показателей плодов у группы беременных с ГАГ в сравнении с контрольной группой (табл. 5). Показатели бипариетального размера (БПР), окружность головы, предварительная масса плода были

Таблица 1

## Некоторые характеристики групп беременных

Table 1

## Some characteristics of pregnancy groups

| Показатель                                 | Группа 1 (контрольная)  | Группа 2 (ГАГ)          | p       |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| <i>Некоторые антропометрические данные</i> |                         |                         |         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М (SD)            | 27,2 (3,4)              | 30,1 (2,1)              | 0,042   |
| Общая прибавка в весе, кг, М (SD)          | 11,1 (2,1)              | 9,3 (1,8)               | 0,031   |
| <i>Некоторые показатели гемодинамики</i>   |                         |                         |         |
| ЧСС, уд./мин, Ме [IQR]                     | 76,00 [74,00; 76,00]    | 74,00 [72,00; 76,00]    | 0,491   |
| САД, мм рт. ст. Ме [IQR]                   | 120,00 [110,00; 120,00] | 130,00 [120,00; 130,00] | <0,001* |
| ДАД, мм рт. ст. Ме [IQR]                   | 70,00 [70,00; 80,00]    | 80,00 [80,00; 90,00]    | <0,001* |
| СрАД, мм рт. ст. Ме [IQR]                  | 80,00 [73,33; 83,33]    | 96,67 [93,33; 103,33]   | 0,001*  |

\* p&lt;0,05.

Таблица 2

## Показатели, полученные методом ФПГ, у беременных двух групп

Table 2

## FPG-derived indicators in pregnant women of the two groups

| Показатель                                                                                               | Группа 1 (контрольная) | Группа 2 (ГАГ)  | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|--------|
| Длительность пульсовой волны, мс, М (SD)                                                                 | 657,14 (39,50)         | 674,09 (107,20) | 0,696  |
| Частота пульса (ЧП), уд./мин, М (SD)                                                                     | 91,43 (5,38)           | 90,82 (13,21)   | 0,910  |
| Насыщение крови кислородом (SpO <sub>2</sub> ), %, М (SD)                                                | 96,47 (1,70)           | 95,92 (1,70)    | 0,510  |
| Индекс наполнения пульса (ИНП), %, М (SD)                                                                | 2,83 (1,45)            | 3,41 (1,41)     | 0,411  |
| Возраст сосудов, лет, М (SD)                                                                             | 34,14 (13,75)          | 43,27 (13,71)   | 0,188  |
| Жесткость сосудов, %, М (SD)                                                                             | -10,54 (17,16)         | 2,30 (9,13)     | 0,054  |
| Продолжительность систолы в процентах, %, М (SD)                                                         | 33,86 (1,21)           | 33,45 (1,57)    | 0,573  |
| Уровень стресса, М (SD)                                                                                  | 262,86 (117,54)        | 240,73 (133,02) | 0,724  |
| Индекс увеличения, %, М (SD)                                                                             | -19,49 (13,51)         | -5,17 (16,08)   | 0,069  |
| Индекс жесткости, м/сек, М (SD)                                                                          | 8,07 (0,80)            | 7,84 (0,93)     | 0,588  |
| Индекс отражения, %, М (SD)                                                                              | 23,33 (10,18)          | 33,08 (17,37)   | 0,200  |
| Возрастной индекс, М (SD)                                                                                | -0,91 (0,30)           | -0,71 (0,32)    | 0,198  |
| Продолжительность систолы, мс, М (SD)                                                                    | 266,00 (17,13)         | 264,45 (25,11)  | 0,889  |
| Центральное систолическое давление – прогноз, мм рт. ст., М (SD)                                         | 111,00 (5,66)          | 115,73 (3,77)   | 0,048* |
| Момент наибольшей скорости изменения кровенаполнения капилляров пальца (TdV <sub>max</sub> ), мс, М (SD) | 33,14 (2,85)           | 36,91 (4,35)    | 0,060  |
| <i>Соотношение типов кривой пульсовой волны, %</i>                                                       |                        |                 |        |
| A, М (SD)                                                                                                | 33,33 (26,31)          | 67,60 (35,84)   | 0,205  |
| B, М (SD)                                                                                                | 38,00 (19,80)          | 36,67 (15,50)   | 0,937  |
| C, М (SD)                                                                                                | 74,86 (41,35)          | 72,44 (41,95)   | 0,910  |

Примечание: \* p<0,05; AGI – возрастной индекс, ED – продолжительность систолы, %ED – продолжительность систолы в процентах, SPa – центральное артериальное давление.

достоверно ниже в группе беременных с гестационной гипертензией относительно группы контроля (p<0,05).

Анализ гестационных исходов показал, что в группе с ГАГ процент родоразрешений путем кесарева

сечения составил 80,6 % против 33,3 % в контрольной группе (p<0,001).

В данном исследовании беременные с ГАГ чаще имели избыточную массу тела против женщин из



Таблица 3

Ультразвуковая доплеровская флоуметрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.  
Пульсационный индекс (ПИ)

Table 3

Ultrasound Doppler flowmetry of uteroplacental and fetal-placental blood flow. Pulsation index (PI)

| Показатель                             | Группа      |             | P      |
|----------------------------------------|-------------|-------------|--------|
|                                        | Контрольная | ГАГ         |        |
| ПИ средних маточных артерий, Me (SD)   | 0,62 (0,04) | 0,85 (0,02) | 0,006* |
| ПИ в маточных артериях справа, Me (SD) | 0,67 (0,08) | 0,72 (0,04) | 0,053  |
| ПИ в маточных артериях слева, Me (SD)  | 0,64 (0,02) | 0,78 (0,03) | 0,024* |
| ПИ артерии пуповины плода              | 0,75 (0,07) | 0,86 (0,05) | 0,017* |

\* p<0,05.

Таблица 4

Корреляционная матрица показателей ФПГ с данными антропометрии, центральной и региональной гемодинамики беременных

Table 4

Correlation matrix of FPG indicators with anthropometry, central and regional hemodynamics of pregnant women

| Показатель              | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | СрАД, мм рт. ст. | ПИ артерии пуповины плода | Маточные артерии ПИ справа | Маточные артерии ПИ слева | Маточные артерии ПИ средний |
|-------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| PD, мс                  | -0,35751               | -0,01499         | 0,234462                  | 0,637468*                  | 0,553297*                 | 0,780822*                   |
| ЧП, уд./мин             | 0,426622               | 0,058197         | -0,30593                  | -0,70275*                  | -0,61371*                 | -0,86003*                   |
| SpO <sub>2</sub> , %    | 0,066331               | -0,09458         | 0,098267                  | -0,33068                   | 0,068771                  | -0,16407                    |
| ИНП, %                  | 0,322711               | 0,108875         | -0,48474                  | -0,4568                    | -0,28924                  | -0,43449                    |
| VA, лет                 | 0,112205               | 0,476477         | 0,17954                   | 0,703477*                  | 0,099253                  | 0,507904*                   |
| AIp75, %                | 0,160354               | 0,630075*        | 0,188611                  | 0,55228*                   | 0,345501                  | 0,615775*                   |
| A                       | -0,17153               | 0,624396*        | 0,441549                  | 0,809957*                  | -0,63933*                 | -0,27235                    |
| B                       | 0,799206*              | -0,51775*        | -0,52526*                 | -0,93532*                  | 0,966928*                 | 0,702366*                   |
| C                       | 0,212061               | -0,3049          | -0,38882                  | -0,64241*                  | -0,53537*                 | -0,79181*                   |
| %ED, %                  | 0,322783               | 0,152169         | -0,21945                  | 0,145973                   | 0,379662                  | 0,387424                    |
| AIp, %                  | 0,044623               | 0,514013*        | 0,176947                  | 0,658798*                  | 0,418824                  | 0,717367*                   |
| SI, м/сек               | 0,213643               | -0,06969         | -0,62812*                 | -0,58791*                  | -0,50255*                 | -0,66237*                   |
| RI, %                   | -0,13494               | 0,229321         | 0,303556                  | 0,45213                    | 0,82314*                  | 0,878527*                   |
| AGI                     | 0,082622               | 0,481456         | 0,195261                  | 0,713337*                  | 0,114683                  | 0,525378*                   |
| ED, мс                  | -0,09375               | 0,037344         | 0,115395                  | 0,590275*                  | 0,68527*                  | 0,860406*                   |
| SPa, мм рт. ст.         | 0,168923               | 0,629899*        | 0,202809                  | 0,549315*                  | 0,547181*                 | 0,764127*                   |
| TdV <sub>Max</sub> , мс | 0,001269               | 0,452124         | 0,567131*                 | 0,554871*                  | 0,402356                  | 0,597347*                   |

\* p<0,05.

группы контроля, что согласуется с литературными данными о роли жировой ткани в патогенезе гипертензии при беременности. Избыток жировой ткани, обладающей гормонпродуцирующей активностью, влечет за собой повышение уровня ангиотензина II, ангиотензиногена, которые повышают активность симпато-адреналовой системы, а также продукция адипоцитами прокоагулянтов (ингибитор активатора плазминогена-1) приводят к нарушению системной гемодинамики [10, 11]. Известно, что жировая ткань,

являясь источником провоспалительных цитокинов (лептин), также участвует в патогенезе гестационных расстройств [12, 13].

Артериальная гипертензия является одной из причин нарушения фетоплацентарного кровообращения, которая при прогрессировании приводит к плацентарной недостаточности и впоследствии может привести к гипоксии и нарушению роста плода [14]. При оценке маточного и фетоплацентарного кровотока было зарегистрировано увеличение пульсационного

Показатели параметров плода у женщин с физиологически протекающей беременностью и беременных с ГАГ при УЗ-диагностике в третьем триместре гестации

Table 5

## Fetal parameters in women with physiologically normal pregnancy and pregnant women with GAH at ultrasound diagnostics in the third trimester of gestation

| Показатель                                                 | Группа 1 (контроль)        | Группа 2 (ГАГ)             | p      |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Бипариетальный размер (БПР), см, Ме [IQR]                  | 9,30 [9,10; 9,50]          | 9,00 [8,90; 9,10]          | 0,012* |
| Окружность головы (ОГ), см, Ме [IQR]                       | 33,45 [33,32; 34,10]       | 31,90 [31,70; 32,75]       | 0,031* |
| Окружности живота (ОЖ), см, Ме [IQR]                       | 32,70 [32,23; 33,62]       | 31,40 [30,65; 32,20]       | 0,087  |
| Длина бедра, см, Ме [IQR]/ Femur length (FL), см, Ме [IQR] | 7,25 [7,12; 7,45]          | 7,10 [6,80; 7,15]          | 0,114  |
| Предполагаемая масса плода (ПМП), гр, Ме [IQR]             | 3241,00 [3125,00; 3295,50] | 2764,00 [2609,00; 3061,00] | 0,027* |

\* – достоверность отличий от контроля при  $p < 0,05$ .

индекса в системе «мать–плацента–плод», что свидетельствует о преобладании вазоконстрикторных реакций сосудов матки и плаценты. Определение биометрических показателей внутриутробного развития плода у женщин двух групп выявило снижение основных размеров и предполагаемой массы плода у женщин с ГАГ. Корреляционный анализ показателей СрАД и фетометрии плода свидетельствовал, что артериальная гипертензия у беременных сопряжена со снижением антропометрических параметров и ПМП.

Учитывая важную роль артериальной дисфункции матери в формировании специфических для беременности расстройств, таких как преэклампсия и задержка внутриутробного развития [9], изучение состояния сосудистой стенки в плане перспективы данного подхода в ранней диагностике и профилактике гипертензивных расстройств и маточно-плацентарной недостаточности представляется значимым. Исследования показали [15, 16], что широкий ряд параметров ФПГ коррелировал с показателями маточно-плацентарного кровотока и средним артериальным давлением. Установлено повышение индекса аугментации у беременных с гестационной гипертензией, что, вероятно, связано с дисрегуляцией тонуса периферических артериол. Наличие достоверной корреляционной зависимости данного показателя от уровня СрАД ( $r_{xy} = 0,514$ ,  $p < 0,05$ ) показывает значимость его оценки у беременных в аспекте раннего определения рисков формирования гипертензивных нарушений. В рамках исследования также зафиксирована корреляция между СрАД и уровнем SPa ( $r_{xy} = 0,630$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждается данными исследования И. В. Дорогова, В. Д. Усанова и др., которые исследовали взаимосвязь между центральными и периферическими показателями сосудистой системы у беременных женщин с гипертензивными расстройствами осциллометрическим методом [17].

### Заключение

Таким образом, изменения периферической гемодинамики и дисрегуляция тонуса артериол у беременных с ГАГ сопряжена с нарушениями маточно-плацентарного кровотока и снижениями параметров фетометрии плода. Использование метода ФПГ в

оценке состояния сосудистой стенки и микроциркуляции периферических тканей представляет интерес в плане перспективы скрининга беременных для ранней оценки рисков и выявления гипертензивных расстройств беременных и задержки развития плода.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Smith AN, Wang X, Thomas DG, Tatum RE, Booz GW, Cunningham MW. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Preeclampsia: Causative Factor or Collateral Damage? *Am J Hypertens.* 2021;34(5):442-452. Doi: 10.1093/ajh/hpab003.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-1112. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res.* 2020;126(1):e8. Doi: 10.1161/RES.0000000000000315.
3. Espeche W, Minetto J, Leiva Sisniegues CE, Cerri G, Carrera Ramos P, Olano D, Salazar MR. Time in therapeutic range and risk of preeclampsia in chronic hypertensive pregnant women. *Hypertens Res.* 2024;47(10):2895-2901. Doi: 10.1038/s41440-024-01830-4.
4. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция - центральное звено в патогенезе гестоза // Актуальные проблемы мед. – 2012. – Т. 17, № 4(123). – С. 5–12. [Gureev VV. Endothelial dysfunction is a central link in the pathogenesis of gestosis. *Curr Issues Med.* 2012;17(4(123)):5-12. (In Russ.)].
5. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. Doi: 10.1016/bbs.apha.2016.04.008.
6. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022;21(2):4-15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.
7. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated

gestational hypertension. *BJOG*. 2006;113:1044-1052. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01013.

8. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, Lees CC. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1006-S1018. Doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.052.

9. Novelli GP, Vasapollo B, Valensise H. Hemodynamic Prediction and Stratification of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Dream That Is Coming True? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e010084. Doi: 10.1161/JAHA.118.010084.

10. Johnson A, Vaithilingan S, Ragunathan L. Association of obesity and overweight with the risk of preeclampsia in pregnant women: an observational cohort study. *Ir J Med Sci*. 2024. Doi: 10.1007/s11845-024-03787-2.

11. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (Литературный обзор проблемы и собственные исследования) // *Вестн. новых мед. технол.* – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 31. [Kireev SS, Tokarev AR. Central and peripheral hemodynamics in obesity (Literature review of the problem and own research). *Bull New Med Technol*. 2015;9(2):31. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/11432.

12. Schiavone MJ, Pérez MP, Aquieri A, Nosetto D, Pronotti MV, Mazzei M, Kudrle C, Avaca H. The Role of Obesity in the Development of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2024;26(6):247-258. Doi: 10.1007/s11906-024-01299-z.

13. Rogers BN, Stephens JM, Sones JL. Linking inflammatory adipose tissue to placental abnormalities in obese pre-eclamptic pregnancies. *Physiol Genomics*. 2022;54(8):319-324. Doi: 10.1152/physiolgenomics.00041.2022.

14. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Лечащий врач*. – 2011. – № 3. – С. 50–54. [Kuzmin VN. Fetoplacental insufficiency: a problem of modern obstetrics. *Lechaschi Vrach*. 2011;(3):50-54. (In Russ.)].

15. Sun X, Su F, Chen X, Peng Q, Luo X, Hao X. Doppler ultrasound and photoplethysmographic assessment for identifying pregnancy-induced hypertension. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1955-1960. Doi: 10.3892/etm.2019.8405.

16. Han N, Luo X, Su F. A quantitative investigation of hemodynamic adaptation to pregnancy using uterine artery Doppler ultrasonography and finger photoplethysmography. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(4):498-507. Doi: 10.3109/10641955.2014.946615.

17. Дорогова И.В., Усанов В.Д., Бартош Л.Ф. и др. Особенности параметров периферического, центрального артериального давления и показателей ригидности сосудов у беременных с гипертензивными состояниями // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 51–59. [Dorogova IV, Usanov VD, Bartos

LF, Panina ES, Bocharnikov DY. Features of parameters of peripheral, central blood pressure and indicators of vessels rigidity in pregnant women with hypertensive disorders. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2016;15(2):51-59. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2016-15-2-51-59.

## Информация об авторах

**Шишканова Татьяна Ивановна** – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, ORCID: 0000-0001-9180-1118, eLibrary SPIN: 3388-8264.

**Капитанова Дарья Алексеевна** – студент 4 курса, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Медицинский институт, г. Саранск, Россия, ORCID: 0009-0002-1934-4463.

**Маркина Алина Евгеньевна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, ORCID: 0000-0001-8619-0770, eLibrary SPIN: 3135-6112.

**Алямкина Елена Андреевна** – канд. хим. наук, доцент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, eLibrary SPIN: 1026-4723.

**Власова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, ORCID: 0000-0002-2624-6450, eLibrary SPIN: 5314-3771.

## Authors information

**Shishkanova Tatiana I.** – Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, ORCID: 0000-0001-9180-1118, eLibrary SPIN: 3388-8264.

**Kapitanova Darya A.** – 4<sup>th</sup>-year Student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, ORCID: 0009-0002-1934-4463.

**Markina Alina E.** – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, ORCID: 0000-0001-8619-0770, eLibrary SPIN: 3135-6112.

**Alyamkina Elena A.** – Candidate (PhD) of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, eLibrary SPIN: 1026-4723.

**Vlasova Tatiana I.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, ORCID: 0000-0002-2624-6450, eLibrary SPIN: 5314-3771.



И.А.ТИХОМИРОВА, А.А.КОРШУНОВА, В.А.ЛЕМЕХОВА

**Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов**

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Россия 150054, Россия, г. Ярославль, пр. Октября, д. 67  
E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.08.24 г.; принята к печати 11.10.24 г.

**Резюме**

*Цель исследования* – оценка диагностических возможностей разных модификаций портативных анализаторов ЛАЗМА-ПФ при изучении состояния микрогемодикуляции в зависимости от поставленных задач. *Материалы и методы.* Синхронная оценка состояния микроциркуляции нижних конечностей с использованием распределенной системы одноканальных анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» выполнена у пациентов с односторонним коксартрозом (n=37) в исходном состоянии и после эндопротезирования тазобедренного сустава. У пациентов с колоректальным раком (n=27) и в группе здорового контроля (n=30) проведена сравнительная оценка состояния микрокровотока и окислительного метаболизма с применением мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ», сочетающего две диагностические технологии – лазерную доплеровскую флоуметрию и флуоресцентную спектроскопию. *Результаты.* Сниженный на 57 % (p<0,01) уровень перфузии в пораженной конечности у пациентов с односторонним коксартрозом в сравнении с контрлатеральной конечностью поддерживался за счет значительного напряжения регуляторных механизмов микроциркуляции, о чем свидетельствует более чем двухкратный (p<0,001) рост коэффициента вариации и повышенные амплитуды регуляторных ритмов микроциркуляции (от 21 % до 30 %, p<0,05). В послеоперационном периоде в интактной конечности отмечено уменьшение перфузии на 10 % (p<0,05) за счет усиления нейрогенных влияний и угнетения колебаний эндотелиального генеза на 24 %, p<0,05. У пациентов с колоректальным раком зафиксированы сниженные перфузия (на 23 %, p<0,05), вариабельность микрокровотока (на 21 %, p<0,05) и амплитуды тонусформирующих (от 36 % до 52 %, p<0,05) и респираторных (на 29 %, p<0,05) ритмов микрокровотока, отмечено уменьшение нутритивного кровотока (на 40 %, p<0,01) и окислительного метаболизма (на 43 %, p<0,01) в сравнении с нормой. *Заключение.* Применение портативных лазерных анализаторов на симметричных областях тела позволило выявить снижение перфузии в пораженной конечности при одностороннем коксартрозе и перераспределение микрокровотока в пользу оперированной конечности после эндопротезирования сустава. При использовании мультимодального анализатора у пациентов с колоректальным раком зафиксировано нарушение микроциркуляции по типу ишемии и снижение окислительного метаболизма тканей.

**Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, микроциркуляция, регуляторные механизмы, окислительный метаболизм

**Для цитирования:** Тихомирова И. А., Коришунуова А. А., Лемехова В. А. Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):105–113. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113.

IRINA A. TIKHOMIROVA, ALEXANDRA A. KORSHUNOVA, VICTORIA A. LEMEHOVA

**Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms**

<sup>1</sup> Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia 108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

<sup>2</sup> State Institution of Healthcare of Yaroslavl Region «Regional oncology hospital», Yaroslavl, Russia 67, Oktyabrya ave., Yaroslavl, Russia, 150054  
E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Received 14.08.24; accepted 11.10.24

**Summary**

*Introduction.* The aim of the study was to evaluate the diagnostic capabilities of various modifications of portable analyzers LAZMA-PF when studying the state of microcirculation depending on the tasks set. *Materials and methods.* Synchronous assessment of lower extremity microcirculation using a distributed system of single-channel analyzers LAZMA-PF, was

performed in patients with unilateral coxarthrosis ( $n=37$ ) in the initial state and after hip joint replacement. In patients with colorectal cancer ( $n=27$ ) and in the healthy control group ( $n=30$ ), a comparative assessment of microcirculation and oxidative metabolism was performed using a multimodal analyzer LAZMA-PF combining two diagnostic technologies – laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy. *Results.* The perfusion level in the damaged limb in patients with unilateral coxarthrosis, reduced by 57 % ( $p<0.01$ ) compared to the contralateral limb, was maintained due to a significant tension on the regulatory mechanisms of microcirculation, as evidenced by a more than twofold ( $p<0.001$ ) increase in the coefficient of variation and increased amplitudes of regulatory rhythms of microcirculation (from 21 % up to 30 %,  $p<0.05$ ). In the postoperative period, a decrease in perfusion by 10 % ( $p<0.05$ ) was noted in the intact limb due to increased neurogenic influences and suppression of endothelial oscillations by 24 %,  $p<0.05$ . In patients with colorectal cancer, decreased perfusion (by 23 %,  $p<0.05$ ), microcirculation variability (by 21 %,  $p<0.05$ ) and amplitudes of tone-forming (from 36 % up to 52 %,  $p<0.05$ ) and respiratory (by 29 %,  $p<0.05$ ) microcirculation rhythms were recorded; a decrease in nutritive blood flow (by 40 %,  $p<0.01$ ) and oxidative metabolism (by 43 %,  $p<0.01$ ) in comparison with the norm were fixed. *Conclusion.* The use of portable laser analyzers on symmetrical areas of the body made it possible to identify a decrease in perfusion in the affected limb with unilateral coxarthrosis and redistribution of microcirculation in favor of the operated limb after hip joint endoprosthesis. When using a multimodal analyzer in patients with colorectal cancer, microcirculation violation of ischemia type and decrease in oxidative metabolism of tissues were recorded.

**Keywords:** laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy, microcirculation, regulatory mechanisms, oxidative metabolism

**For citation:** Tikhomirova I. A., Korshunova A. A., Lemehova V. A. Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):105–113. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113.

## Введение

Важность системы микроциркуляции в реализации жизненно важных функций и процессов жизнедеятельности, обеспечивающих работу всех систем организма как в норме, так и в условиях патологии, не подлежит сомнению. Это обуславливает необходимость разработки методов адекватной оценки состояния микрокровоотока, его регуляторных механизмов, адаптационных резервов и возможных нарушений. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), уверенно вошедший в исследовательскую практику и пока не нашедший широкого клинического применения, является одним из интенсивно развивающихся методических направлений в современной биологии и медицине.

Начало применения ЛДФ с целью оценки функционирования системы микроциркуляции было положено в 70-е гг. XX века [1]. Неинвазивность, возможность количественной оценки, доступная стоимость приборной базы и отсутствие необходимости постоянных затрат на расходные материалы сделали метод ЛДФ привлекательным для научного и клинического использования. Технические особенности метода (зона обследования, глубина проникновения лазерного излучения) обусловили выбор первого объекта исследования – им стала кожа, и метод оказался востребованным в первую очередь в дерматологии [2, 3]. Со временем стало понятно, что этот метод может быть применим и для оценки микроциркуляции других органов и тканей. Поскольку все ткани в организме человека имеют морфофункциональные особенности, обусловленные их физиологическими функциями, строго говоря некорректно говорить о «микроциркуляции вообще», микроциркуляция всегда будет органоспецифична. Однако, учитывая общие принципы строения микроциркуляторного русла в разных тканях и органах, схожесть функций и регуляторных механизмов управления микрокровоотом, а также единство цели микрогемоциркуляции – капиллярно-тканевой обмен, был сделан вывод о возможности использования кожи как удобного объекта неинвазивного изучения периферического кровотока [4].

Кожа является наиболее доступным объектом исследования, в ней представлены основные механизмы регуляции микрокровоотока (местные, нейрогенные симпатические и ноцицептивные, гуморальные и др.) и отражаются не только местные, но и большинство системных процессов как в норме, так и при патологии [5]. Еще одним преимуществом кожи как объекта исследования является возможность применения различных функциональных и фармакологических тестов [3].

Как и любой метод, ЛДФ имеет свои преимущества и недостатки, ограничения в применении. Проблемными моментами принято считать пространственную гетерогенность микрососудистого русла и временную изменчивость перфузии тканей, которые обуславливают значительную вариабельность ЛДФ-сигнала [6], дискуссионными остаются вопросы стандартизации показателей ЛДФ-метрии и интерпретации полученных данных с точки зрения регуляторных влияний [7]. Высказывалось мнение, что ЛДФ-метрия имеет диагностическую ценность лишь в динамических наблюдениях (например, на разных этапах лечения) [8], но и здесь остаются вопросы, связанные со сложностью точной фиксации световодного датчика строго в одной и той же точке [4].

Тем не менее в ряде исследований доказана эффективность ЛДФ-метрии в оценке базального микрокровоотока, так В. И. Козлов и др. с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии определили нормативные показатели состояния микроциркуляции в коже головы, туловища и основных сегментов верхней и нижней конечностей [9]. В проведенных нами ранее проспективном и одномоментном исследованиях состояния гемомикроциркуляции на этапах второго детства и на разных этапах зрелого возраста были выявлены основные особенности функционирования системы микроциркуляции, обусловленные уровнем метаболической активности организма [10]. В клинических исследованиях показана информативность ЛДФ в оценке нарушений микроциркуляции при разных нозологиях: при са-

харном диабете [11], дерматологических заболеваниях [12], артериальной гипертензии [13], хронической сердечной недостаточности [14] и т. д.

В настоящее время на смену стационарным аппаратам с оптоволоконными зондами приходят портативные анализаторы микроциркуляции, которые имеют ряд неоспоримых преимуществ в сравнении со своими предшественниками. Это касается удобства использования (небольшая масса портативного анализатора, минимальные габариты, простота и надежность крепления прибора, отсутствие оптоволоконного зонда, чувствительного к движениям тела) и новых возможностей дистанционного применения для мониторинга в режиме 24/7 благодаря беспроводной передаче данных с анализатора (с помощью технологий Wi-Fi или Bluetooth) на любое принимающее устройство (ноутбук, планшет, смартфон). При этом полностью сохраняется опция по оценке функционирования регуляторных влияний на состояние микроциркуляции и возможность применения функциональных проб.

Портативные (носимые) анализаторы имеют определенные конструктивные особенности (глубина зондирования ткани, длина волны лазерного излучения), которые следует учитывать при сравнении полученных с их помощью данных с результатами ЛДФ-метрии, выполненной на стационарных аппаратах [15].

Опубликованы результаты пилотных исследований по применению носимых анализаторов в оценке возрастных особенностей микроциркуляции [16], у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [17], COVID-19 [18, 19] и в условиях космического полета [20], демонстрирующие перспективность развития данного направления диагностики.

Отечественные портативные анализаторы «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия) выпускаются в двух модификациях – одноканальной, обеспечивающей контроль микрогемодинамики и температуры кожи области исследований, и двухканальной (мультимодальной), в которой совмещены две диагностические технологии – лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия, что позволяет оценивать не только кожную температуру и состояние микрокровотока, но и параметры окислительного метаболизма области исследований.

**Целью** настоящего исследования была оценка диагностических возможностей разных модификаций (одноканального и мультимодального) портативных анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» при изучении состояния микрогемодициркуляции в зависимости от поставленных задач.

### Материалы и методы исследования

*Характеристика групп обследуемых и дизайн исследования.* Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.) и состояло из двух этапов: на первом из них выполнялась оценка диагностических возможностей применения распределенной системы одноканальных анализаторов на симметричных областях тела, на втором этапе изучались диагностические возможности мульти-

модального портативного анализатора с опцией оценки окислительного метаболизма тканей.

Применение распределенной системы одноканальных анализаторов имело целью одновременную сравнительную оценку состояния микрокровотока в пораженной и интактной конечностях при одностороннем эндопротезировании тазобедренного сустава, когда необходимо отследить не только степень нарушения кровоснабжения в больной конечности, но и особенности состояния микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде, позволяющие прогнозировать успешность лечения.

Предполагалось, что использование мультимодального анализатора с функцией контроля окислительного метаболизма тканей может быть полезно в условиях с высокой вероятностью формирования тканевой гипоксии (например, при злокачественных новообразованиях), когда важно иметь информацию не только о состоянии перфузии и ее регуляторных механизмов, но и о возможных нарушениях метаболической активности тканей.

*Применение распределенной системы анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях тела.* Исследование выполнено на базе ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Ярославля. В исследование после получения добровольного информированного согласия были включены 37 пациентов с первичным эндопротезированием тазобедренного сустава (19 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $62,3 \pm 10,7$  лет). Критериями исключения были наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации и субкомпенсации, тромботические события в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа, анемия.

Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двух одинаковых одноканальных портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Анализаторы фиксировали симметрично в области средней трети голени и одновременно в течение 10 минут проводили запись сигнала с обеих конечностей в положении лежа после 15-минутного периода адаптации при температуре  $23 \pm 2$  °C. Измерения проводили дважды – в исходном состоянии (до операции) и на момент выписки (7–10-й день после операции).

Продemonстрировано, что показатели ЛДФ-метрии в коже нижних конечностей в разных сегментах (бедро, голень, медиальная и латеральная лодыжка) не имеют выраженных различий, что обусловлено анатомическими особенностями микроциркуляторного русла нижних конечностей (значительной толщиной эпидермиса и глубоким залеганием микрососудов) и зависимостью показателей базального микрокровотока от положения конечности в пространстве [9]. Учитывая неизбежность формирования отека тканей в области раны в послеоперационном периоде, влияние которого на показатели ЛДФ-метрии сложно контролировать, зоной обследования была выбрана кожа голени, а не бедра.

Задача данного этапа исследования состояла в оценке возможностей применения распределенной



системы портативных анализаторов одной модификации в сравнительной диагностике состояния микроциркуляции кожи и функционирования ее регуляторных механизмов в нижних конечностях при одностороннем поражении крупного (тазобедренного) сустава. В качестве контроля в данном случае использовалась контрлатеральная (интактная) конечность.

*Применение мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» у пациентов со злокачественными новообразованиями.* Исследование выполнено на базе Ярославской областной клинической онкологической больницы, в него были включены 27 пациентов с колоректальным раком (15 мужчин и 12 женщин, средний возраст  $60,9 \pm 12,8$  лет) с сопоставимыми локализацией опухоли, степенью и тяжестью заболевания. Критерием включения был гистологически верифицированный диагноз, пациенты обследовались до начала любого противоопухолевого лечения. Критерии исключения – тромботические события в анамнезе, анемия, сахарный диабет 2-го типа, наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек, 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст  $55,8 \pm 11,7$  лет).

Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью мультимодального портативного анализатора «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), сочетающего в себе две диагностические технологии: лазерную доплеровскую флоуметрию для оценки динамики перфузии ткани кровью и флуоресцентную спектроскопию, позволяющую оценить состояние тканевого окислительного метаболизма. Анализатор крепился на дистальной фаланге второго пальца правой кисти, запись производили в течение 10 минут в положении сидя, рука на уровне сердца после 15-минутного периода адаптации при температуре  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ . Кожа пальцев считается оптимальной для исследований методом ЛДФ, поскольку она богата артериоло-венулярными анастомозами, поэтому разброс величины ЛДФ-сигнала меньше, чем на ткани с меньшим числом шунтов. Эта область также относительно богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами [6, 9].

Задача данного этапа исследования заключалась в выявлении возможностей мультимодального портативного анализатора в оценке тканевого метаболизма и состояния периферического кровотока при патологическом состоянии с высокой вероятностью формирования тканевой гипоксии.

*Метод лазерной доплеровской флоуметрии.* При использовании как одноканального, так и мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» записанные ЛДФ-граммы обрабатывались с помощью программного обеспечения с выполнением расчета среднего значения показателя перфузии (М), его среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) и коэффициента вариации ( $K_v$ ), характеризующих вариабельность микрокровотока; рассчитывались показатели нутритивного (Мнутр) и шунтового (Мшунт) кровотока. С помо-

щью вейвлет-анализа оценивали амплитудно-частотный спектр колебаний микроциркуляции с расчетом амплитудных характеристик основных регуляторных ритмов микрокровотока: эндотелиальных (0,0095–0,02 Гц), нейрогенных (0,02–0,052 Гц), миогенных (0,07–0,145 Гц), дыхательных (0,2–0,4 Гц) и сердечных (0,8–1,6 Гц) [21].

*Метод флуоресцентной спектроскопии.* Диагностика состояния окислительного метаболизма основана на одновременной оценке активности тканевых коферментов: восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленного флавинадениндинуклеотида (ФАД) способом флуоресцентной спектроскопии и показателей микроциркуляции кровотока. Сравнительный диагностический показатель окислительного метаболизма (ПОМ) был рассчитан с помощью программного обеспечения прибора, этот показатель определяется состоянием микрокровотока и окислительного метаболизма по уровню НАДН [22]:

$$\text{ПОМ} = K \cdot \text{Мнутр} / A_{\text{НАДН}}$$

где Мнутр – показатель нутритивного микрокровотока,  $A_{\text{НАДН}}$  – амплитуда флуоресценции по НАДН,  $K$  – коэффициент пропорциональности (определяется при калибровке).  $\text{Мнутр} = \text{Мср} \cdot \text{Ам} / (\text{Ан} + \text{Ас})$ , где Мср – средний показатель перфузии; Ан, Ам и Ас – амплитуды осцилляций микроциркуляции в диапазоне нейрогенного, миогенного и кардиального ритмов соответственно [23].

*Определение суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови.* Известно, что прямой количественный анализ NO в биологических жидкостях выполнить не представляется возможным, поскольку этот газ представляет собой короткоживущее (несколько секунд в водной среде) и быстро метаболизирующееся соединение. Поэтому для измерения концентрации NO и оценки его биодоступности в условиях *in vivo* принято использовать его определение в плазме крови в форме суммарного содержания стабильных конечных метаболитов NO (NOx), т. е. нитритов и нитратов [24].

Уровень метаболитов NO (т.е. суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови определяли колориметрическим методом у пациентов со злокачественными новообразованиями и у здорового контроля. Принцип метода заключается в одновременном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии  $\text{VCl}_3$  и реакции диазотирования образовавшимся нитритом сульфаниламида с последующим развитием розовой окраски, интенсивность которой определяли на спектрофотометре UNICO (США), измеряя оптическую плотность образцов при длине волны 540 нм [24, 25].

*Статистическая обработка результатов.* Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). После проверки распределения на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка для анализа данных применяли параметрические критерии. Данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Для сравнения двух выборок исполь-

Таблица 1

Показатели ЛДФ-метрии у пациентов с односторонним поражением тазобедренного сустава ( $M \pm \sigma$ )

Table 1

Indices of LDF-metry in patients with unilateral coxarthrosis ( $M \pm \sigma$ )

| Показатель         | До операции                 |                    | После операции                 |                                 |
|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                    | контрлатеральная конечность | коксартроз         | контрлатеральная конечность    | коксартроз                      |
| М, пф. ед.         | 8,14 $\pm$ 2,66             | 5,19 $\pm$ 2,07**  | 7,35 $\pm$ 1,69 <sup>^</sup>   | 5,11 $\pm$ 2,14*                |
| $\sigma$ , пф. ед. | 0,549 $\pm$ 0,397           | 0,733 $\pm$ 0,489* | 0,469 $\pm$ 0,213              | 0,695 $\pm$ 0,411*              |
| Kv, %              | 6,57 $\pm$ 2,45             | 14,7 $\pm$ 9,2**   | 6,40 $\pm$ 2,33                | 13,1 $\pm$ 7,3**                |
| Мнутр, пф. ед.     | 3,72 $\pm$ 1,99             | 2,18 $\pm$ 1,37*   | 2,93 $\pm$ 1,17 <sup>^</sup>   | 2,01 $\pm$ 1,64*                |
| Мшунт, пф. ед.     | 4,42 $\pm$ 1,87             | 3,01 $\pm$ 1,58*   | 4,57 $\pm$ 1,27                | 3,10 $\pm$ 1,07*                |
| Аэ, пф. ед.        | 0,133 $\pm$ 0,114           | 0,169 $\pm$ 0,138* | 0,101 $\pm$ 0,098 <sup>^</sup> | 0,153 $\pm$ 0,121*              |
| Ан, пф. ед.        | 0,237 $\pm$ 0,197           | 0,317 $\pm$ 0,209* | 0,187 $\pm$ 0,103 <sup>^</sup> | 0,309 $\pm$ 0,213**             |
| Ам, пф. ед.        | 0,199 $\pm$ 0,134           | 0,258 $\pm$ 0,167* | 0,179 $\pm$ 0,106              | 0,241 $\pm$ 0,171*              |
| Ад, пф. ед.        | 0,147 $\pm$ 0,058           | 0,159 $\pm$ 0,064  | 0,139 $\pm$ 0,058              | 0,151 $\pm$ 0,069               |
| Ас, пф. ед.        | 0,235 $\pm$ 0,127           | 0,279 $\pm$ 0,199* | 0,210 $\pm$ 0,061              | 0,319 $\pm$ 0,179* <sup>^</sup> |

Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции;  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации показателя микроциркуляции; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; Мшунт – показатель шунтового кровотока; А – максимальные амплитуды регуляторных ритмов разного генеза: э – эндотелиального, н – нейрогенного, м – миогенного, д – дыхательного, с – сердечного; \* – различия по отношению к контролю (контрлатеральной конечности) значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; <sup>^</sup> – различия показателей до и после операции значимы при  $p < 0,05$ .

зовали критерий Стьюдента, при сравнении показателей одной выборки до и после оперативного лечения применяли парный критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

*Применение распределенной системы анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях тела.* Синхронная регистрация показателей ЛДФ-метрии при одновременной установке двух анализаторов на симметричных областях тела позволяет выполнить сравнительный анализ состояния микроциркуляции в обеих конечностях, что существенно расширяет возможности метода [26]. У пациентов с односторонним коксартрозом в исходном состоянии была зафиксирована статистически значимая разница в показателях периферического кровотока: перфузия в пораженной конечности была снижена на 36 % ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контрлатеральной конечностью, зафиксировано пропорциональное падение нутритивного и шунтового кровотока (табл. 1). Такое неравномерное кровоснабжение нижних конечностей при одностороннем коксартрозе может быть связано с компенсаторной реакцией микрососудистого русла в ответ на дистальную ишемию, которая вызвана ограничением движения в пораженном суставе и конечности в целом из-за болевого синдрома [27].

Поддержание такого редуцированного микрокровотока в пораженной конечности обеспечивалось за счет значительного напряжения регуляторных механизмов микроциркуляции, о чем свидетельствует более чем двухкратный ( $p < 0,001$ ) рост коэффициента вариации и повышенные максимальные амплитуды активных

регуляторных ритмов микроциркуляции (эндотелиального, нейрогенного и миогенного генеза на 27 %, 34 % и 30 %,  $p < 0,05$  соответственно) и кардиальных колебаний (на 19 %,  $p < 0,05$ ), обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло (табл. 1).

Адекватная оценка состояния микроциркуляции при тотальном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей в периоперационном периоде имеет важное значение, поскольку от эффективности кровообращения на уровне капиллярного русла во многом зависят процессы заживления и восстановления функций органов после хирургического вмешательства и успешность реабилитации пациентов [28]. Так как нарушения трофики тканей начинаются именно на уровне микроциркуляции, оценка состояния микрокровотока в периоперационном периоде важна как в плане подбора оптимальной инфузионной терапии, так и в целях профилактики возможных осложнений [27].

После операции по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава в контрлатеральной (интактной) конечности отмечено уменьшение показателя микроциркуляции на 9 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходным состоянием, в основном за счет снижения нутритивного кровотока (на 21 %,  $p < 0,05$ ), что было обусловлено усилением нейрогенных влияний (на 21 %,  $p < 0,05$ ) и ослаблением вклада колебаний эндотелиального генеза в модуляцию микрокровотока (на 24 %,  $p < 0,05$ ). При этом в оперированной конечности не зафиксировано статистически значимых изменений как показателей перфузии, нутритивного и шунтового кровотока, так и параметров variability микрокровотока ( $\sigma$  и Kv) и амплитуд

Таблица 2

Показатели микроциркуляции, окислительного метаболизма и биодоступности NO у пациентов с колоректальным раком (КРК) в сравнении с нормой ( $M \pm \sigma$ )

Table 2

Microcirculation, oxidative metabolism and NO bioavailability parameters in patients with colorectal cancer (CRC) compared with the norm ( $M \pm \sigma$ )

| Показатель         | Контрольная группа | Пациенты КРК  | Разница, % |
|--------------------|--------------------|---------------|------------|
| М, пф. ед.         | 12,9±4,3           | 9,98±3,57*    | -22,6      |
| $\sigma$ , пф. ед. | 2,16±0,69          | 2,14±0,54     | -0,9       |
| Kv, %              | 16,7±4,8           | 13,2±4,1*     | -21,0      |
| Мнутр, пф. ед.     | 7,93±1,64          | 4,77±1,86**   | -39,8      |
| Мшунт, пф. ед.     | 4,97±1,38          | 5,21±1,28     | 4,8        |
| Аэ, пф. ед.        | 0,759±0,409        | 0,489±0,311*  | -35,6      |
| Ан, пф. ед.        | 0,903±0,318        | 0,517±0,254** | -42,8      |
| Ам, пф. ед.        | 0,821±0,136        | 0,395±0,169** | -51,9      |
| Ад, пф. ед.        | 0,398±0,157        | 0,284±0,112*  | -28,6      |
| Ас, пф. ед.        | 0,691±0,212        | 0,676±0,298   | -2,1       |
| ПОМ, отн. ед.      | 4,45±1,64          | 2,52±1,46**   | -43,4      |
| (NO)x, мкМ         | 82,1±8,3           | 58,7±4,3*     | -28,5      |

Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции;  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации показателя микроциркуляции; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; Мшунт – показатель шунтового кровотока; А – максимальные амплитуды регуляторных ритмов разного генеза: э – эндотелиального, н – нейрогенного, м – миогенного, с – дыхательного, с – сердечного; ПОМ – показатель окислительного метаболизма; (NOx) – суммарное содержание метаболитов NO в плазме крови; \* – различия по отношению к контролю значимы при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

колебаний тонусформирующих ритмов и респираторных осцилляций, отмечен лишь прирост на 14 % ( $p < 0,05$ ) амплитуд кардиальных ритмов, отвечающих за приток крови в микроциркуляторное русло.

В периоперационном периоде снижается объем движения не только в оперированной конечности, но и в большей степени в контрлатеральной (в сравнении с исходным состоянием), что наряду с перераспределением микрокровотока в пользу оперированной конечности на фоне кровопотери может обуславливать такие адаптационные перестройки периферического кровотока. Из опубликованных данных известно, что при тотальном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей для послеоперационного периода характерно усиление микрокровотока в оперированной конечности при недостаточной резервной емкости сосудистого русла [27], что способствует перераспределению периферического кровотока и формирует отмеченное нами относительное «обкрадывание» микрососудистого русла контрлатеральной конечности.

Разнонаправленные изменения состояния микроциркуляции и функционирования ее регуляторных механизмов в нижних конечностях при одностороннем поражении одной из них свидетельствуют об относительно независимом от центральных влияний характере регуляции микрокровотока на этом уровне, зависящем, в первую очередь, от локальных факторов, потребностей тканей и местных механизмов регуляции.

Применение мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» у пациентов со злокачественными новообразованиями. Система микроциркуляции в условиях злокачественного роста традиционно оценивалась с позиций изучения процессов ангиогенеза и васкуляризации опухоли либо в плане оценки восстановления микрокровотока в области раны после хирургического лечения злокачественных новообразований [29, 30]. Тем не менее качество жизни таких пациентов, тяжесть течения заболевания и эффективность противоопухолевой терапии в существенной мере зависят от состояния системы микроциркуляции и ее возможных нарушений. Неконтролируемый рост опухоли ведет к формированию тканевой гипоксии, под влиянием индуцибельного фактора гипоксии (HIF) происходит репрограммирование иммунных клеток с изменением их фенотипа, что способствует пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазированию [31]. Гипоксия, обусловленная нарушениями микроциркуляции и кислородного снабжения тканей, является мощным стимулом опухолевого ангиогенеза и прогрессирования опухолевого процесса [32], это обусловило выбор мультимодального портативного лазерного анализатора с одновременной оценкой состояния системы микроциркуляции и окислительного метаболизма для оценки состояния микрокровотока и кислородного снабжения тканей у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Колоректальный рак – третья из наиболее часто встречающихся в мире форм рака, диагностируемая



как у мужчин, так и у женщин, и в настоящее время занимающая второе место в ряду причин смертности от рак-ассоциированных заболеваний. В нашем исследовании у пациентов с колоректальным раком в сравнении с группой контроля отмечено статистически значимое падение перфузии на 23 % ( $p < 0,05$ ), коэффициент вариации колебаний кровотока был снижен на 20 % ( $p < 0,05$ ). Уменьшение вариабельности было обусловлено снижением размаха осцилляций микрокровотока. Уменьшение амплитуд колебаний микроциркуляции в диапазонах частот основных регуляторных ритмов (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и дыхательных) у пациентов с колоректальным раком в сравнении с контрольными значениями составило 36 % ( $p < 0,05$ ), 43 % ( $p < 0,01$ ), 52 % ( $p < 0,01$ ) и 29 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, что указывает на выраженное повышение микрососудистого тонуса и ухудшение оттока крови из веноулярного отдела микроциркуляторного русла (табл. 2).

Такие изменения микрососудистой перфузии и ее регуляторных механизмов (снижение показателя микроциркуляции на фоне уменьшения амплитуд активных тонусформирующих ритмов и амплитуд дыхательных и/или сердечных колебаний) указывают на формирование нарушения периферического кровообращения по типу ишемии [6], что подтверждается и выраженным снижением показателей окислительного метаболизма (ПОМ) (на 43 %,  $p < 0,01$ ), и нутритивного кровотока (на 40 %,  $p < 0,001$ ) у пациентов в сравнении с нормой.

Одним из механизмов повышения микрососудистого тонуса может быть нарушение вазодилатационной функции эндотелия, связанной с синтезом оксида азота. В условиях злокачественного роста доказана вовлеченность NO и его метаболитов в процесс лизиса клеток опухоли, опосредованный макрофагами [33], поэтому выявленное нами снижение суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови при колоректальном раке указывает на повышенный расход этого газомедиатора в иммунных реакциях и, как следствие, снижение его биодоступности. Уменьшение содержания NO в крови ведет к снижению вазодилатационного резерва микрососудов, повышению микрососудистого тонуса и сбросу крови по артериоло-веноулярным шунтам. В результате нутритивный кровоток падает, ухудшается кислородное питание тканей, приводя к снижению окислительного метаболизма.

### Заключение

Одно из неоспоримых преимуществ портативных лазерных анализаторов микрокровотока состоит в возможности синхронной оценки состояния микроциркуляции в симметричных областях тела. Модификация прибора, сочетающая две диагностические технологии – лазерную доплеровскую флоуметрию и флуоресцентную спектроскопию, расширяет возможности получения объективной информации не только о показателях перфузии тканей, но и о состоянии их окислительного метаболизма.

Использование распределенной системы одноканальных портативных лазерных анализаторов

«ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях нижних конечностей позволило выявить особенности кровоснабжения конечностей при одностороннем коксартрозе в периоперационном периоде – снижение перфузии при напряжении регуляторных механизмов микроциркуляции в пораженной конечности в исходном состоянии и адаптационные перестройки микрокровотока после эндопротезирования тазобедренного сустава в контрлатеральной (интактной) конечности в пользу оперированной, обусловленные местными регуляторными влияниями в соответствии с локальными потребностями тканей.

Применение портативного мультимодального лазерного анализатора «ЛАЗМА-ПФ» с функцией оценки окислительного метаболизма у наивных пациентов с колоректальным раком продемонстрировало формирование у них нарушения периферического кровотока по типу ишемии, выражающегося в увеличении тонуса резистивных микрососудов, снижении нутритивного микрокровотока и окислительного метаболизма тканей. Выявленные методом ЛДФ нарушения микроциркуляции, обусловленные повышением микрососудистого тонуса, подтверждены снижением биодоступности основного вазоактивного агента эндотелия – оксида азота вследствие его повышенного расхода в иммунных реакциях в условиях опухолевого роста.

Таким образом, применение распределенной системы портативных анализаторов позволяет эффективно оценить в сравнении, а при необходимости и в динамике состояние микрокровотока в симметричных областях тела, что особенно важно при односторонних нарушениях функций парных органов или частей тела. При необходимости диагностики не только состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов, но и уровня метаболической активности тканей, более информативным представляется использование мультимодальной модификации портативного анализатора с функцией оценки окислительного метаболизма.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Stern MD. *In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. Nature.* 1975;254:56-58. Doi: 10.1038/254056a0.
2. Holloway GA Jr, Watkins DW. *Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. J Invest Dermatol.* 1977;69:306-309. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12507665.
3. Федорович А.А. *Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(4):11-26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26/*
4. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. *Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артери-*

- альной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–45. [Vasilev AP, Streltsova NN. Opportunities and limitations of laser Doppler flowmetry in the assessment of skin microcirculation in patients with arterial hypertension. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(1):41-45. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45.
5. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity: guide for doctors*. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
7. Jung F, Leithäuser B, Landgraf H, Jünger M, Franzeck U, Pries A, Sternitzky R, Franke RP, Forconi S, Ehrly AM. Laser Doppler flux measurement for the assessment of cutaneous microcirculation - critical remarks. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(4):411-416. Doi: 10.3233/CH-131778.
8. Вчерашний Д.Б., Ерофеев И.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Научные ведомости БГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24(195). – С. 35–41. [Vcherashniy DB, Yerofeyev IP, Novoseltsev SV. *Vozmozhnosti i ogranicheniya metoda lazernoy dopplerovskoy floumetrii*. Nauchnyye vedomosti BGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2014;(24(195)):35-41. (In Russ.)].
9. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. *Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body*. Regional blood circulation and microcirculation. 2012;11(1):58-61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.
10. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 80–86. [Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. *LDF method capabilities in the estimation of age-related features of the microcirculation system functioning*. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):80-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.
11. Филина М.А., Потапова Е.В., Маковик И.Н. и др. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом // Физиол. человека. – 2017. – Т. 43, № 6. – С. 95–102. [Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremmin VV, Zherebtsov EA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Alimicheva EA, Masalygina GI, Muradyan VF. *Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus* // Human Physiol. 2017;43(6):693-699. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0362119717060020.
12. Потапова Е.В., Филина М.А., Козлов И.О. и др. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58–64. [Potapova EV, Filina MA, Kozlov IO, Zharkikh EV, Drjomin VV, Malaja NS, Snimshhikova IA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. *Osobennosti lokal'noy mikrotsirkulyatsii krovi u patsiyentov s psoriazom*. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):58-64. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64.
13. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data. *Microvasc Res*. 2022;144:104419. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104419.
14. Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, Malyshcheva Y, Petrochenko A, Yakusevich V, Oslyakova A. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):383-391. Doi: 10.3233/CH-16206.
15. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 41–50. [Mikhailova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkikh EV, Loktionova Yul, Dunaev AV, Sidorov VV, Drapkina OM. *Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy persons using devices of various modifications*. Regional blood circulation and microcirculation. 2023;22(3):41-50. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.
16. Loktionova YI, Zharkikh EV, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Bryanskaya SA, Zherebtsova AI, Sidorov VV, Sokolovski SG, Dunaev AV, Rafailov EU. Pilot studies of age-related changes in blood perfusion in two different types of skin. *Proc SPIE*. 2019;11065:110650S. Doi: 10.1117/12.2522968.
17. Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Жеребцова А.И. и др. Исследование возрастных и патологических особенностей параметров микрогемодинамики в норме и при сахарном диабете 2 типа с помощью носимых лазерных доплеровских флоуметров // Фундаментал. и прикладные проблемы техники и технол. – 2019. – Т. 6, № 338. – С. 131–137. [Loktionova Yul, Zharkikh EV, Zherebtsova AI, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Masalygina GI, Dunaev AV. *Issledovaniye vozrastnykh i patologicheskikh osobennostey parametrov mikrogemodinamiki v norme i pri sakharanom diabete 2 tipa s pomoshch'yu nosimyykh lazernyykh dopplerovskikh floumetrov*. Fundamentalnyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii. 2019;6(338):131-137. (In Russ.)].
18. Федорович А.А., Марков Д.С., Малишевский М.В. и др. Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 56–63. [Fedorovich AA, Markov DS, Malishevsky MV, Yudakov OO, Gorshkov AY, Baldin AV, Zhuk DM, Spasenov AY, Korolev AI, Koptelov AV, Drapkina OM. *Microcirculatory disorders in the forearm skin in the acute phase of COVID-19 according to laser Doppler flowmetry*. Regional blood circulation and microcirculation. 2022;21(3):56-63. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63.
19. Zharkikh EV, Loktionova Yul, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dunaev AV. Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):920. Doi: 10.3390/diagnostics13050920.
20. Дуняев А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование микроциркуляции крови в условиях невестности с помощью портативных лазерных доплеровских флоуметров // Авиакосмич. и экологич. мед. – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–54. [Dunaev AV, Loktionova Yul, Zharkikh EV, Fedorovich AA, Sidorov VV, Vasin AV, Dubinin VI. *Investiga-*



tion of blood microcirculation in microgravity with the use of portable laser doppler flowmeters. *Aerospace Environment Med.* 2024;58(1):47-54. (in Russ.). Doi: 10.21687/0233-528X-2024-58-1-47-54.

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

22. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений / Глаголева Е.Н., Сидоров В.В., Подоплека Н.Д., Файзуллина Д.Р. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 25–30. [Glagoleva EN, Sidorov VV, Podoplekina ND, Faizullina DR. Evaluation of microcirculatory tissue systems after cosmetic procedures. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(3):25-30. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-25-30.

23. Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM, Evtushenko GS. A System of Local Analyzers for Noninvasive Diagnostics of the General State of the Tissue Microcirculation System of Human Skin. *Biomed Eng.* 2022;55(6):379-382. Doi: 10.1007/s10527-022-10140-3.

24. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // Клин. и лаб. диагност. – 2005. – № 6. – С. 15–18. [Metel'skaya VA, Gumanova NG. Screening-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krvi cheloveka. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 2005;(6):15-18. (in Russ.).]

25. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite NITRIC OXIDE. *Biol Chem.* 2001;5(1):62-71. Doi: 10.1006/niox.2000.0319.

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

27. Михеева С.А., Булатецкая Л.М., Чорний С.И. и др. Микроциркуляция в оперированной конечности у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 2. – С. 39–43. [Mikheyeva SA, Bulatetskaya LM, Chorniy SI, Shevchenko VP, Zhukov AV. Mikrotsirkulyatsiya v operirovannoy konechnosti u patsiyentov posle total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2012;(2):39-43. (in Russ.).]

28. Меньщикова И.А., Ершов А.С. Реабилитация больных ревматоидным артритом после эндопротезирования тазобедренного сустава // Уральский мед. журн. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 67–70. [Men'shchikova IA, Yershov AS. Reabilitatsiya bol'nykh revmatoidnym artritom posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Ural Med J.* 2022;21(2):67-70. (In Russ.). Doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-2-67-70.

29. Luque-González MA, Reis RL, Kundu SC, Caballero D. Human Microcirculation-on-Chip Models in Cancer Research: Key Integration of Lymphatic and Blood Vascultures. *Adv Biosyst.* 2020;4(7):e2000045. Doi: 10.1002/adbi.202000045.

30. Jiang YQ, Cao SE, Cao S, Chen JN, Wang GY, Shi WQ, Deng YN, Cheng N, Ma K, Zeng KN, Yan XJ, Yang HZ, Huan WJ, Tang WM, Zheng Y, Shao CK, Wang J, Yang Y, Chen GH. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(3):821-833. Doi: 10.1007/s00432-020-03366-9.

31. Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia Compromises Anti-Cancer Immune Responses. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1232:131-143. Doi: 10.1007/978-3-030-34461-0\_18.

32. Wicks EE, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation. *J Clin Invest.* 2022;132(11):e159839. Doi: 10.1172/JCI159839.

33. Szabo C. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(3):185-203. Doi: 10.1038/nrd.2015.1.

## Информация об авторах

**Тихомирова Ирина Александровна** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

**Коршунова Александра Александровна** – аспирант кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, e-mail: alexandra.corshunova@yandex.ru ORCID: 0009-0007-8157-8996.

**Лемехова Виктория Андреевна** – врач-онколог, Областная клиническая онкологическая больница, г. Ярославль, Россия, e-mail: sokolovaviktoria@bk.ru, ORCID: 0009-0000-3057-6746.

## Authors information

**Tikhomirova Irina A.** – Sc. D. (Biology), Professor, Head, Department of Medicine, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

**Korshunova Alexandra A.** – Postgraduate Student, Department of Medicine, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: alexandra.corshunova@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-8157-8996.

**Lemehova Victoria A.** – Oncologist, Regional Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia, e-mail: sokolovaviktoria@bk.ru, ORCID: 0009-0000-3057-6746.



УДК 616.72-018.2-007.17:616-036  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-114-123

Т. В. ЛЕВКОВИЧ<sup>1</sup>, Т. П. ПРОНЬКО<sup>1</sup>, О. Н. БОРОДАВКО<sup>2</sup>,  
А. В. МЕЛЕШКО<sup>3</sup>

## Оценка ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией: роль инструментальных и лабораторных маркеров

<sup>1</sup> Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь  
230009, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80

<sup>2</sup> Учреждение здравоохранения «Гродненская университетская клиника», г. Гродно, Беларусь  
230030, Беларусь, г. Гродно, бульвар Ленинского комсомола, д. 52

<sup>3</sup> Государственное учреждение «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Гродно, Беларусь  
230023, Беларусь, г. Гродно, ул. Дзержинского, д. 17  
E-mail: Levkovich2816@yandex.by

Статья поступила в редакцию 20.08.24 г.; принята к печати 11.10.24 г.

### Резюме

**Введение.** Раннее выявление ремоделирования артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) позволяет своевременно активизировать профилактику осложнений и осуществить персонализированный подход к терапии. **Цель.** Оценить ремоделирование артерий с помощью инструментальных и лабораторных маркеров у мужчин с АГ I и II степени. **Материалы и методы.** В исследование включено 207 мужчин в возрасте 30–49 лет, из них 67 здоровых лиц и 140 пациентов с АГ, которые в зависимости от возраста и степени АГ были разделены на 6 групп. Инструментальная оценка ремоделирования артерий выполнялась с методами объемной сфигмографии с использованием сфигмографа VaSera VS-1500N, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий ультразвуковым аппаратом SonoScape S20Exp и реографии для оценки скорости распространения пульсовой волны компьютерным реографом «Импекард-М». Содержание эндотелина-1, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , коллагена IV типа в крови определялось методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В возрасте 30–39 лет CAVI и сосудистый возраст были выше у пациентов с АГ II степени по сравнению как с практически здоровыми мужчинами ( $p=0,01$  и  $p=0,003$  соответственно), так и с пациентами с АГ I степени ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  соответственно), в то время как в возрасте 40–49 лет CAVI и сосудистый возраст были выше у пациентов с АГ II степени только при сравнении с практически здоровыми мужчинами ( $p=0,04$  и  $p=0,04$  соответственно). Индекс аугментации и толщина комплекса интима–медиа в возрасте 30–39 лет выше у пациентов с АГ II степени ( $p=0,004$  и  $p=0,03$ ) по сравнению со здоровыми ровесниками; в 40–49 лет индекс аугментации не отличался в исследуемых группах, в то время как толщина комплекса интима–медиа у пациентов с АГ I и II степени была выше, чем у здоровых мужчин ( $p=0,04$  и  $p=0,00001$  соответственно). Встречаемость атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях в 40–49 лет составила 46,2 % у пациентов с АГ I степени и 43,8 % у пациентов с АГ II степени. Содержание трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и коллагена IV типа было сопоставимо в исследуемых группах. **Заключение.** У пациентов с АГ I и II степени наблюдаются различные фенотипы ремоделирования артерий. Мужчины с АГ II степени имеют наиболее выраженные изменения параметров при инструментальном обследовании.

**Ключевые слова:** ремоделирование артерий, CAVI, индекс аугментации, атеросклероз

**Для цитирования:** Левкович Т. В., Пронько Т. П., Бородавко О. Н., Мелешко А. В. Оценка ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией: роль инструментальных и лабораторных маркеров. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(4):114–123. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-114-123.

UDC 616.72-018.2-007.17:616-036  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-114-123

TATYANA V. LEVKOVICH<sup>1</sup>, TATYANA P. PRONKO<sup>1</sup>,  
VOLHA N. BARADAUKA<sup>2</sup>, ALINA V. MIALESHKA<sup>3</sup>

## Assessment of arterial remodeling in men with arterial hypertension: the role of instrumental and laboratory markers

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus  
80, Gorkogo str., Grodno, Belarus, 230009

<sup>2</sup> Grodno University Clinic, Grodno, Belarus  
52, Lenin Komsomol Boulevard, Grodno, Belarus, 230030

<sup>3</sup> 1134 Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Grodno, Belarus  
17, Dzerzhinsky str., Grodno, Belarus, 230023  
E-mail: Levkovich2816@yandex.by

Received 20.08.24; accepted 11.10.24

### Summary

**Introduction.** Early detection of arterial remodeling in patients with arterial hypertension (AH) allows to timely activate prevention of complications and implement a personalized approach to therapy. **Objective.** To evaluate arterial remodeling using

instrumental and laboratory markers in men with AH of I and II grade. *Materials and methods.* The study included 207 men aged 30–49 years, of whom 67 were healthy individuals and 140 patients with AH, who were divided into 6 groups depending on age and grade of AH. Instrumental assessment of arterial remodeling was performed using volumetric sphygmography with VaSera VS-1500N sphygmograph, duplex scanning of the brachiocephalic arteries with SonoScape S20Exp ultrasound device and rheography to assess the speed of pulse wave propagation with Impeccard-M computer rheograph. The content of endothelin-1, transforming growth factor  $\beta 1$ , type IV collagen in blood was determined by enzyme immunoassay. *Results.* At the age of 30–39 years, CAVI and vascular age were higher in patients with AH grade II compared with both practically healthy men ( $p=0.01$  and  $p=0.003$  respectively) and patients with AH grade I ( $p=0.002$  and  $p=0.004$  respectively), while at the age of 40–49 years, CAVI and vascular age were higher in patients with AH grade II only when compared with basically healthy men ( $p=0.04$  and  $p=0.04$  respectively). The augmentation index and intima-media complex thickness at the age of 30–39 years were higher in patients with AH grade II ( $p=0.004$  and  $p=0.03$ ) compared to healthy men; at 40–49 years of age, the augmentation index did not differ in the studied groups, while the intima-media thickness in patients with AH grades I and II was higher than in healthy men ( $p=0.04$  and  $p=0.00001$  respectively). The incidence of atherosclerotic plaques in brachiocephalic arteries in 40–49 years old men was 46.2 % in patients with AH grade I and 43.8 % in patients with AH grade II. The content of transforming growth factor  $\beta 1$  and type IV collagen was comparable in the studied groups. *Conclusion.* Patients with AH grade I and II exhibit different phenotypes of arterial remodeling. Men with AH grade II have the most pronounced changes in parameters during instrumental examination.

**Keywords:** arterial remodeling, CAVI, augmentation index, atherosclerosis

**For citation:** Levkovich T. V., Pronko T. P., Baradauka V. N., Mialeshka A. V. Assessment of arterial remodeling in men with arterial hypertension: the role of instrumental and laboratory markers. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(4):114–123. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-114-123.

## Введение

Ремоделирование артерий (РА) – это множество адаптивных функциональных и морфологических изменений в стенке артерии, происходящих под воздействием гемодинамических и негемодинамических факторов [1–3]. РА может происходить как естественный процесс, вызванный возрастными изменениями в сосудистой стенке. Но зачастую имеет место и патологическое РА, обусловленное дополнительным негативным влиянием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (повышенным уровнем артериального давления (АД), дислипидемией, гипергликемией, курением) и дисбалансом ряда систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелина-1, симпатoadреналовой и др.) [4]. Индивидуальные особенности РА определяются также носительством и экспрессией полиморфных локусов генов соединений, регулирующих состояние артериальной стенки.

Артерии являются органом-мишенью гипертензивного процесса. Для оценки состояния артерий у пациентов с АГ рекомендуется определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), отражающей артериальную жесткость на сегментарном (регионарном) уровне, а также расчет лодыжечно-плечевого индекса (ABI, ankle-brachial index) и визуализация общих сонных артерий для оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявления или исключения атеросклеротических бляшек (АСБ) [5].

Общепринято, что «золотым стандартом» для оценки жесткости крупных артерий у пациентов с АГ является СРПВ на каротидно-фemorальном участке (норма – менее 10 м/с), характеризующая жесткость аорты. Каротидно-фemorальная СРПВ зависит в первую очередь от возраста исследуемого. Вторым важным фактором, влияющим на нее, является уровень АД [6]. Однако в рекомендациях Европейского общества по АГ 2023 года предлагается еще и плечелодыжечная СРПВ с нормой менее 18 м/с для оценки жесткости крупных и средних артерий [7], а не только аорты, и исследования в данном направлении продолжаются [8].

Что касается каротидно-радиальной СРПВ (крСРПВ), отражающей жесткость артерий мышечного типа, то она обладает менее значимой предикторной ценностью в развитии кардиоваскулярных катастроф, однако в некоторых исследованиях выявлена ассоциация между крСРПВ и развитием ишемической болезни сердца [9]. По данным Н. Н. Савицкого [10], СРПВ с возрастом увеличивается, причем по артериям эластического типа больше, чем по артериям мышечного типа. В то же время ряд авторов получили данные, что крСРПВ не зависит от возраста, но ее показатели модулируются функцией эндотелия, симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы [11]. Нет единого мнения о нормальных показателях крСРПВ. Согласно данным Khoshdel et al., полученным на основании анализа показателей крСРПВ более чем 8 тысяч обследованных, для возрастной группы 20–39 лет пороговые значения составляют 10,9 м/с, для 40–59 лет – 11,9 м/с [12]. По данным В. П. Никитина, К. А. Морозова, для лиц в возрасте 31–40 лет возрастная норма крСРПВ составляет 7,1 м/с, для 41–50 лет – 7,4 м/с.

В 2004 г. разработан и активно используется CAVI (cardio-ankle vascular index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), определяющий состояние артериального русла от аортального клапана до лодыжки, т. е. на участке, включающем полностью аорту, бедренную и большеберцовую артерию. В отличие от СРПВ, CAVI не зависит от уровня текущего АД (хотя в его расчете используется сердечно-лодыжечная СРПВ) и поэтому может быть более эффективен в оценке РА и эффективности гипотензивной терапии [13]. В течение 20 лет активного определения CAVI получены доказательства эффективного использования его в качестве предиктора кардиоваскулярных катастроф и индикатора развития атеросклероза различных локализаций [14–16]. В то же время поиск новых сурrogатных маркеров РА продолжается.

РА происходит под воздействием ряда вазоактивных соединений. Эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор, регулирующий состояние артериальной стенки и участвующий в сердечно-сосудистом континууме.

Роль трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (ТФР $\beta 1$ ) в РА активно изучается, однако данные, полученные исследователями в различных популяциях, противоречивы и разнонаправленны. ТФР $\beta 1$  регулирует SMAD-сигнальный путь и влияет на экспрессию ряда генов, участвующих в процессах трансформации гладкомышечных клеток, синтезе компонентов экстрацеллюлярного матрикса меди артерий, утолщении комплекса интима–медиа (ТКИМ) [17, 18].

Коллаген IV типа – нефибриллярный коллаген, входящий в состав базальных мембран многих органов, в том числе и артерий. Молекулы коллагена IV типа создают сетчатую структуру, которая способна регулировать проницаемость базальной мембраны для соединений и предотвращать патологическую миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму [19, 20]. При развитии атеросклероза сеть коллагена IV типа разрушается, что создает предпосылки для прогрессирования процесса [21]. Некоторые авторы предполагают, что после воздействия на коллаген IV типа матричной металлопротеиназы 2-го типа гладкомышечные клетки могут мигрировать в субэндотелиальное пространство, способствуя увеличению ТКИМ.

Высокая смертность от ССЗ диктует необходимость интенсификации диагностики поражения артерий и проведения своевременной медицинской профилактики и терапии. В связи с этим представляет научный интерес выявление ранних инструментальных и лабораторных маркеров РА у пациентов с АГ.

**Цель** – оценить РА с помощью инструментальных и лабораторных маркеров у мужчин с АГ 1 и 2 степени.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 207 мужчин в возрасте 30–49 лет, из них 67 здоровых лиц и 140 пациентов с АГ, которые в зависимости от возраста и степени АГ были разделены на 6 групп. Группу IA составили 43 практически здоровых мужчины в возрасте 30–39 лет, группу IB – 46 пациентов с АГ 1-й степени в возрасте 30–39 лет, группу IC – 23 пациента в возрасте 30–39 лет с АГ 2-й степени. Группу IIА составили 24 практически здоровых мужчины в возрасте 40–49 лет, группу IIB – 39 пациентов с АГ 1-й степени в возрасте 40–49 лет, группу IIC – 32 пациента в возрасте 40–49 лет с АГ 2-й степени. Набор мужчин для исследования производился при прохождении ими планового профилактического медицинского осмотра в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике (№ 2 от 12.02.2021 г.) учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Критерии включения в группу практически здоровых: мужчины в возрасте от 30 до 49 лет, отсутствие острых и хронических заболеваний различной этиологии, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из контрольной группы: выявление АСБ брахиоцефальных артерий (БЦА) методом дуплексного сканирования.

Критерии включения в группу пациентов с АГ: пациенты мужского пола с АГ 1-й и 2-й степени, в возрасте от 30 до 49 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в группу пациентов с АГ: наличие АГ 3-й степени, симптоматических гипертензий, фибрилляции-трепетания предсердий, недостаточности кровообращения выше IIА по Василенко-Стражеско и выше ФК II по NYHA, острых и хронических форм ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения; сахарного диабета, ожирения III степени, эндокринной патологии с нарушением функции органов, острых инфекционных заболеваний, онкологических заболеваний, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, печеночной недостаточности, варикозной болезни нижних конечностей, системных заболеваний соединительной ткани; наличие когнитивных расстройств, препятствующих контакту с пациентом, а также отказ от участия в исследовании.

Параметры РА (CAVI, IА, ABI), сосудистый возраст, а также  $tb$  (временные промежутки между первой основной волной II тона и инцизурой пульсовой волны на плече, мс) и  $tba$  (время от начала подъема пульсовой волны на плечах до начала подъема пульсовой волны на голени) определялись на объемном сфигмографе VaSera VS-1500N (Япония). Для расчета времени (T) прохождения волны от клапана аорты до голени использовали формулу  $T = tb + tba$ . IА рассчитывается как соотношение давления на пике отраженной волны к давлению на пике ударной волны, ABI – как отношение систолического АД на голени к систолическому АД на плечах.

Определение крСРПВ осуществлялось с помощью компьютерного реографа «Импекард-М» (Республика Беларусь) методом реовазографии.

Визуализация БЦА и оценка ТКИМ общих сонных артерий (ОСА) выполнялась по стандартному протоколу методом дуплексного сканирования ультразвуковым аппаратом высокого класса SonoScape S20Exp. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50 % по сравнению с величиной толщины комплекса интима-медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм.

Концентрацию ТФР $\beta 1$  определяли с помощью набора EH0287 ELISA Human TGF- $\beta 1$  (FineTest, диапазон 31,25 – 2000 пг/мл). Для количественного определения в крови эндотелина-1 использовали набор EH0648 Human EDN1 (Endothelin-1) ELISA Kit (FineTest, диапазон 1,25–80 пг/мл). Уровень коллагена IV типа определяли с помощью набора EH2867 Human COL4 (Collagen Type IV, Коллаген IV типа) ELISA Kit (FineTest, диапазон 0,781 – 50 нг/мл).

Содержание С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина и креатинина определялось в сыворотке крови, забранной натощак. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI (2021). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле (вес в кг/рост в м<sup>2</sup>).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных



Таблица 1

## Клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1

## Clinical characteristics of the studied groups

| Показатель                            | IA, n=43             | IB, n=46                    | IC, n=23                    | Критерий Краскела–Уоллиса/Манна–Уитни, p/ТКФ | IIA, n=24                   | IIБ, n=39                   | IIС, n=32                | Критерий Краскела–Уоллиса/Манна–Уитни, p/ТКФ |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| Возраст, лет                          | 35,0<br>[33,0; 37,0] | 35,5<br>[33,5; 37,0]        | 36,0<br>[35,0; 38,0]        | h=3,06<br>p=0,21                             | 42,0<br>[40,0;<br>45,0]**** | 43,0<br>[42,0;<br>47,0]&&&& | 44,5<br>[42,0; 47,5]**** | h=5,39<br>p=0,07                             |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 25,4<br>[23,9; 27,5] | 29,0<br>[26,9;<br>31,1]**** | 31,0<br>[27,3;<br>33,0]**** | h=30,22<br>p=0,0000                          | 27,4<br>[24,8; 29,4]*       | 28,4<br>[25,4; 30,4]        | 29,2<br>[26,5; 33,1]     | h=5,53<br>p=0,06                             |
| Окружность талии, см                  | 92<br>[86; 96]       | 100<br>[94; 101]*           | 106 [96;<br>110]***         | h=15,61<br>p=0,0004                          | 95<br>[90; 98]              | 100<br>[92; 104]            | 98<br>[92; 107]          | h=0,08<br>p=0,67                             |
| Общий холестерин, ммоль/л             | 5,0<br>[4,4; 6,0]    | 5,5<br>[4,8; 6,2]           | 5,9<br>[4,9; 7,0]*          | h=7,2<br>p=0,03                              | 5,8<br>[5,0; 6,4]*          | 5,9<br>[5,2; 6,8]&          | 6,0<br>[5,2; 7,0]        | h=0,81<br>p=0,67                             |
| СРБ, мг/л                             | 2,4<br>[1,4; 3,2]    | 2,2<br>[1,7; 4,1]           | 3,1<br>[2,1; 4,1]           | h=2,04<br>p=0,36                             | 1,8<br>[1,2; 2,4]*          | 2,0<br>[1,6; 3,3]           | 2,4<br>[1,6; 5,2]        | h=5,73<br>p=0,06                             |
| Креатинин, мкмоль/л                   | 103<br>[94; 107]     | 95<br>[87; 101]*            | 98<br>[94; 104]             | h=8,25<br>p=0,02                             | 103<br>[90; 115]            | 101<br>[92; 104]&           | 95<br>[87; 103]          | h=2,04<br>p=0,36                             |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>       | 84<br>[81; 95]       | 93<br>[87; 101]*            | 90<br>[82; 94]              | h=6,64<br>p=0,04                             | 79<br>[73; 94]              | 80<br>[75; 92]&&&           | 87<br>[76; 97]           | h=1,18<br>p=0,55                             |
| Длительность АГ, лет                  | –                    | 2,5<br>[1,0; 5,0]           | 5,0<br>[4,0; 10,0]&&        | 0,003                                        | –                           | 3,0<br>[1,0; 8,5]           | 8,0<br>[5,0; 21,0]§§     | 0,002                                        |
| Отягощенная наследственность по АГ, % | 18 (44,2)            | 21 (45,6)                   | 12 (52,2)                   | 0,71                                         | 7 (29,2)                    | 21 (53,8)                   | 18 (56,3)                | 0,06                                         |
| Курение, п, %                         | 21 (48,8)            | 18 (39,1)                   | 12 (52,1)                   | 0,55                                         | 6 (25,0)                    | 9 (23,1)                    | 11 (34,4)                | 0,58                                         |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; & – статистически значимые различия по сравнению с группой IB, где & –  $p < 0,05$ ; && –  $p < 0,01$ ; &&& –  $p < 0,001$ ; &&&& –  $p < 0,0001$ ; \* – статистически значимые различия по сравнению с группой IC, где \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; § – статистически значимые различия по сравнению с группой IIБ, где §§ –  $p < 0,0$

программ STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Шапиро–Уилка). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении трех групп использовался критерий Краскела–Уоллиса, с последующими апостериорными попарными сравнениями средних рангов по критерию Данна. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (ТКФ), при последующем попарном сравнении с поправкой Бонферрони для p-значений. В случае различных значений САVI, АВI, сосудистого возраста, Т, ТКИМ справа и слева у одного и того же исследуемого выбиралось большее значение САVI, сосудистого возраста, ТКИМ и меньшие АВI, Т. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты с АГ в возрасте 30–39 лет имеют большую окружность талии ( $p_{IA-IB}=0,02$ ,  $p_{IA-IC}=0,0008$ ) и ИМТ ( $p_{IA-IB}=0,00004$ ,  $p_{IA-IC}=0,000003$ ) при сравнении с практически здоровыми лицами. Пациенты с АГ 1-й степени имели большую СКФ ( $p=0,03$ ) и меньший уровень креатинина ( $p=0,01$ ) по сравнению со здоровыми лицами. Анамнез АГ был дольше у лиц с АГ 2-й степени, как в возрастной группе 30–39 лет ( $p=0,003$ ), так и в 40–49 лет ( $p=0,002$ ). Уровень общего холестерина выше у пациентов с АГ 2-й степени при сравнении с практически здоровыми лицами 30–39 лет ( $p=0,03$ ).

При попарном сравнении групп IA и IIA выявлены различия по ИМТ ( $p=0,04$ ), СРБ ( $p=0,04$ ) и общему холестерину ( $p=0,02$ ), групп IB и IIБ – по креатинину ( $p=0,03$ ), СКФ ( $p=0,0007$ ) и общему холестерину ( $p=0,04$ ). Группы IC и IIС не отличались между собой.

Параметры, характеризующие ремоделирование артерий, представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в возрастной группе 30–39 лет показатели САVI были выше у лиц с АГ 2-й степени по сравнению как со здоровыми мужчинами, так с пациентами с АГ 1-й степени ( $p=0,01$  и  $p=0,002$ ).

Таблица 2

## Параметры, характеризующие ремоделирование артерий

Table 2

## Parameters describing arterial remodeling

| Показатель              | IA, n=43             | IB, n=46             | IC, n=23                                     | Критерий Краскела–Уоллиса/Манна–Уитни, р/ТКФ | IIA, n=24             | IIIB, n=39                                        | IIIC, n=32                          | Критерий Краскела–Уоллиса/Манна–Уитни, р/ТКФ |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| CAVI                    | 6,8<br>[6,3; 7,0]    | 6,5<br>[6,1; 7,2]    | 7,1<br>[6,6; 7,8]* <sup>&amp;&amp;</sup>     | h=12,70<br>p=0,002                           | 7,3<br>[6,8; 7,6]***  | 7,3<br>[7,0; 7,8] <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup> | 7,8<br>[7,2; 8,3] <sup>°#</sup>     | h=6,47<br>p=0,04                             |
| Сосудистый возраст, лет | 32<br>[27; 32]       | 32<br>[27; 37]       | 37<br>[32; 42]*** <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> | h=19,10<br>p=0,001                           | 42<br>[37; 42]****    | 42<br>[42; 47] <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup>    | 47<br>[42; 52] <sup>°##</sup>       | h=7,10<br>p=0,03                             |
| ABI                     | 1,10<br>[1,06; 1,14] | 1,11<br>[1,06; 1,15] | 1,14<br>[1,06; 1,17]                         | h=0,2<br>p=0,86                              | 1,15<br>[1,10; 1,18]* | 1,13<br>[1,105; 1,16]                             | 1,11<br>[1,06; 1,14] <sup>°</sup>   | h=6,28<br>p=0,04                             |
| ИА                      | 0,82<br>[0,72; 0,84] | 0,84<br>[0,78; 0,91] | 0,89<br>[0,79; 0,97]*                        | h=10,40<br>p=0,006                           | 0,87<br>[0,81; 0,95]* | 0,94<br>[0,85; 1,04] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>   | 0,94<br>[0,86; 1,10]                | h=4,89<br>p=0,09                             |
| T, мс                   | 201<br>[194; 213]    | 192<br>[182; 202]*   | 176<br>[165; 196]**** <sup>&amp;</sup>       | h=25,29<br>p=0,000                           | 191<br>[182; 199]**   | 184<br>[174; 189] <sup>°&amp;</sup>               | 168<br>[149; 180] <sup>°°°°\$</sup> | h=24,53<br>p=0,000                           |
| крСРПВ, м/с             | 6,5<br>[3,1; 8,4]    | 7,9<br>[5,8; 9,7]    | 9,1<br>[7,8; 12]**                           | h=12,70<br>p=0,002                           | 8,4<br>[4,8; 9,1]     | 7,9<br>[6,2; 10,3]                                | 7,8<br>[3,7; 9,6] <sup>#</sup>      | h=1,21<br>p=0,55                             |
| ТКИМ ОСА, мм            | 0,4<br>[0,4; 0,5]    | 0,4<br>[0,4; 0,5]    | 0,6<br>[0,5; 0,6]*                           | h=7,24<br>p=0,03                             | 0,5<br>[0,4; 0,5]     | 0,6<br>[0,5; 0,8] <sup>°&amp;</sup>               | 0,7<br>[0,6; 0,8] <sup>°°°°\$</sup> | h=22,40<br>p=0,0000                          |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; \*\*\*\* – p<0,0001; & – статистически значимые различия по сравнению с группой IB, где & – p<0,05; && – p<0,01; &&& – p<0,001; &&&& – p<0,0001; # – статистически значимые различия по сравнению с группой IC, где # – p<0,05; ## – p<0,01; ° – статистически значимые различия по сравнению с группой IIA, где ° – p<0,05; °°°° – p<0,0001; \$ – статистически значимые различия по сравнению с группой IIIB, где \$ – p<0,05.

соответственно). У обследованных лиц в возрасте 40–49 лет CAVI был выше у мужчин с АГ 2-й степени по сравнению со здоровыми лицами (p=0,04), но не с пациентами с АГ 1-й степени. При попарном сравнении групп IA и IIA, IB и IIIB, IC и IIIC CAVI был выше в возрастной группе 40–49 лет (p=0,0006, p=0,0000 и p=0,047 соответственно).

Подобная тенденция наблюдалась и при оценке сосудистого возраста: среди обследованных лиц 30–39 лет сосудистый возраст был выше у пациентов с АГ 2-й степени по сравнению с практически здоровыми мужчинами (p=0,003) и пациентами с АГ 1-й степени (p=0,004), а среди лиц 40–49 лет сосудистый возраст был выше у пациентов с АГ 2-й степени, чем у здоровых мужчин (p=0,04). Логично, что при попарном сравнении групп IA и IIA, IB и IIIB, IC и IIIC сосудистый возраст был выше в возрастной группе 40–49 лет (p=0,0000, p=0,0000 и p=0,002 соответственно). Большие показатели CAVI и сосудистого возраста у мужчин с АГ 2-й степени указывают на преждевременное старение артерий, что вкупе с распространенностью ожирения (65,2 % в возрасте 30–39 лет и 46,9 % в возрасте 40–49 лет), гиперхолестеринемии (69,6 % в возрасте 30–39 лет и 84,4 % в возрасте 40–49 лет), низкой приверженностью к терапии делают данную группу крайне уязвимой к развитию неблагоприятных осложнений АГ.

При сравнении ABI не было выявлено различий между группами IA, IB и IC соответственно, но при сравнении групп IIA, IIIB, IIIC индекс был ниже в группе IIIC по сравнению с группой IIA. При попарном

сравнении выявлено, что ABI был выше в группе IIA, чем в IA (p=0,03).

В группах 30–39 лет ИА был выше у пациентов с АГ 2-й степени по сравнению с практически здоровыми мужчинами (p=0,004), в то время как в группах 40–49 лет ИА не отличался. При попарном сравнении IA и IIA, IB и IIIB, IC и IIIC ИА выше у мужчин в группах IIA и IIIB (p=0,01 и p=0,0007 соответственно). Обращает внимание на себя тот факт, что ИА у пациентов с АГ 2-й степени в возрасте 30–39 и 40–49 лет сопоставим.

Как видно из данных табл. 2, при оценке T у обследованных лиц 30–39 лет, параметр был меньше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению со здоровыми лицами (p=0,01 и p=0,0000 соответственно), также у пациентов с АГ 2-й степени – меньше, чем у АГ I (p=0,03). Подобная картина наблюдалась и в группах 40–49 лет: T был меньше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению со здоровыми лицами (p=0,03 и p=0,0000 соответственно), а у пациентов с АГ 2-й степени – меньше, чем у АГ 1-й степени (p=0,02). При попарном сравнении групп IA и IIA, IB и IIIB, IC и IIIC T меньше у мужчин в группах IIA и IIIB (p=0,001 и p=0,02 соответственно), не в группе IIIC.

При определении крСРПВ более высокие параметры получены в группе IC, чем в IA (p=0,001). В то же время в группе IIIC крСРПВ была меньше, чем в группе IC (p=0,03).

Что касается ТКИМ, то в возрастных группах 30–39 лет ТКИМ была больше у пациентов с АГ 2-й степени (p=0,03) по сравнению со здоровыми муж-

Таблица 3

## Частота пограничных и патологических результатов

Table 3

## Incidence of borderline and pathological test results

| Показатель                 | IA, n=43 | IB, n=46 | IC, n=23      | ТКФ     | IIA, n=24 | IIB, n=39        | IIC, n=32    | ТКФ     |
|----------------------------|----------|----------|---------------|---------|-----------|------------------|--------------|---------|
| CAVI 8–8,9, n (%)          | 0 (0)    | 0 (0)    | 6 (26,1)**&&& | 0,00004 | 3 (12,5)* | 7 (17,9)&&       | 11 (34,4)    | 0,13    |
| CAVI $\geq 9$ , n (%)      | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)         | 1       | 0 (0)     | 1 (2,6)          | 3 (9,4)      | 0,23    |
| ИА >1, n (%)               | 3 (7,0)  | 5 (10,9) | 6 (26,1)      | 0,1     | 4 (16,7)  | 15 (38,5)&&      | 14 (43,8)    | 0,08    |
| Выявление АСБ в БЦА, n (%) | 0        | 3 (6,5)  | 4 (17,4)*     | 0,02    | 0         | 18 (46,2)°°°&&&& | 14 (43,8)°°# | 0,00003 |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; & – статистически значимые различия по сравнению с группой IB, где & –  $p < 0,05$ ; && –  $p < 0,01$ ; &&& –  $p < 0,001$ ; &&&& –  $p < 0,0001$ ; # – статистически значимые различия по сравнению с группой IC, где # –  $p < 0,05$ ; ° – статистически значимые различия по сравнению с группой IIA, где °° –  $p < 0,01$ ; °°° –  $p < 0,001$ .

Таблица 4

## Содержание эндотелина-1, ТФРβ1, коллагена IV типа

Table 4

## Level of endothelin-1, TGFβ1, type IV collagen

| Показатели              | IA, n=43                   | IB, n=46                   | IC, n=23                   | ТКФ                | IIA, n=24                  | IIB, n=39                  | IIC, n=32                  | ТКФ              |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|
| Эндотелин-1, пг/мл      | 6,3<br>[3,8; 9,8]          | 13,3<br>[8,4; 30,7]***     | 13,5<br>[8,4; 26,2]*       | h=16,2<br>p=0,0003 | 12,8<br>[8,2; 18,0]**      | 10,0<br>[5,0; 31,3]        | 11,3<br>[6,7; 28,8]        | h=0,61<br>p=0,74 |
| ТФРβ1, пг/мл            | 487,6<br>[392,5;<br>711,7] | 490,9<br>[353,4;<br>846,7] | 566,8<br>[334,8;<br>829,1] | h=0,16<br>p=0,92   | 477,3<br>[359,9;<br>810,0] | 490,7<br>[359,0;<br>850,0] | 506,3<br>[386,4;<br>800,8] | h=0,08<br>p=0,96 |
| Коллаген IV типа, нг/мл | 9,3<br>[6,6; 13,6]         | 10,1<br>[6,3; 17,5]        | 10,7<br>[8,0; 15,8]        | h=1,34<br>p=0,51   | 10,1<br>[6,1; 16,1]        | 11,2<br>[6,3; 18,2]        | 11,9<br>[8,2; 15,4]        | h=0,93<br>p=0,62 |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

чинами, в возрастных группах 40–49 лет – больше у пациентов с АГ 2-й по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с АГ 1-й степени ( $p=0,00001$  и  $p=0,02$  соответственно), а у пациентов с АГ 1-й степени – больше, чем у здоровых мужчин ( $p=0,04$ ). При попарном сравнении IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC ТКИМ выше у мужчин в группе IIB ( $p=0,04$ ).

Патологическим показателем CAVI для лиц среднего возраста принято считать  $\geq 9$ , а 8–8,9 является пограничным значением индекса. За патологическое значение ИА принимается величина индекса аугментации  $>1$ . Частота пограничных или патологических результатов представлена в табл. 3.

Выявлено, что среди мужчин 30–39 лет пограничные значения CAVI встречаются чаще у пациентов с АГ 2-й степени по сравнению со здоровыми и пациентами с АГ 1-й степени ( $p=0,001$  и  $p=0,0002$  соответственно). При сравнении групп IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC пограничные значения CAVI чаще встречались в группах IIA и IIB ( $p=0,04$  и  $p=0,003$  соответственно), а группы IC и IIC не отличались между собой.

Превышение ИА  $>1$  чаще выявлялось у пациентов с АГ 1-й степени в возрасте 40–49 лет, чем в 30–39 лет ( $p=0,004$ ).

По сравнению со здоровыми лицами АСБ БЦА в возрасте 30–39 лет встречались чаще у мужчин с АГ 2-й степени ( $p=0,04$ ), а в возрастной группе

40–49 лет – и у мужчин с АГ 1-й ( $p=0,0003$ ), и АГ 2-й степени ( $p=0,002$ ). При попарном сравнении IB и IIB, IC и IIC выявлено, что АСБ БЦА обнаруживались чаще в группе IIB ( $p=0,00002$ ) и IIC ( $p=0,047$ ).

Содержание эндотелина-1, ТФРβ1 и коллагена IV типа представлено в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, у обследованных лиц 30–39 лет уровень эндотелина-1 был выше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,0004$  и  $p=0,02$  соответственно). Также в группе IIA уровень эндотелина-1 превышал таковой в группе IA ( $p=0,003$ ).

Согласно данным, приведенным в Согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике, в российской популяции CAVI у лиц в возрасте 31–40 лет составляет  $7,4 \pm 0,63$ , в возрасте 41–50 лет –  $7,55 \pm 0,7$  [22]. В то же время согласно данным Сумина и др. медиана CAVI у мужчин с АГ в возрасте 31–40 лет составила 6,8, в возрасте 41–50 лет – 7,0 [23], что в целом сопоставимо со значениями, полученными нами у практически здоровых лиц и пациентов с АГ 1-й степени. По нашим данным, пациенты с АГ 1-й степени не отличались от здоровых лиц по CAVI, но отличались по Т – величине, обратно пропорциональной сердечно-лодыжечной СРПВ. Снижение Т указывает на уменьшение времени прохождения



пульсовой волны по сердечно-лодыжечному сегменту сосудистого русла, что является индикатором изменения эластических свойств крупных артерий. Однако тот факт, что САVI остался неизменным, может указывать на подверженность СРПВ к завышению значений на фоне более высокого АД у обследуемых лиц с АГ 1-й степени [24]. Что касается показателей сосудистого возраста – важного инструмента коммуникации с пациентом, то по аналогии с САVI он был выше у пациентов с АГ 2-й степени, как в возрасте 30–39 лет, так и 40–49 лет.

Противоречивы данные, полученные относительно ИА. Согласно Рекомендаций по улучшению и стандартизации сосудистых исследований жесткости артерий [25], ИА не относится к показателям артериальной жесткости, но данный индекс, зависящий от возраста, СРПВ, частоты сердечных сокращений, роста и др., показал себя как индикатор повышенного сердечно-сосудистого риска, хотя некоторые исследования не подтвердили данные результаты. Также было обнаружено, что увеличение ИА ассоциировано с развитием гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов с АГ [26]. Сложности в оценке и интерпретации ИА связаны также с разнообразием методик расчета и способов его измерения. ИА, измеренный на сфигмографе Vasera, является периферическим, определяется на правой плечевой артерии. Интересным оказался тот факт, что ИА не отличался в возрастных группах 40–49 лет, но был выше у пациентов с АГ 2-й степени 30–39 лет, что может указывать на выраженность РА у этих пациентов.

Ряд исследователей выделяют в показателях жесткости артерий пассивный и активный компоненты: пассивный, в большей степени выраженный в аорте, обусловлен соотношением эластина и коллагена в меди, а активный компонент жесткости артерий определяется тонусом гладкомышечных клеток и преобладает в артериях мышечного типа [27]. Таким образом, увеличение крСРПВ у пациентов с АГ 2-й степени 30–39 лет может указывать на вклад активного компонента в артериальную жесткость на данном участке и вероятностью обратимости изменений.

По данным Touboul et al., ТКМ у мужчин в норме составляет для возрастной группы 30–39 лет 0,616 [0,574; 0,672] мм, а для возрастной группы 40–49 лет – 0,653 [0,586; 0,705] мм [28], по данным Stein et al., ТКМ в возрасте 35 лет составляет 0,633 [0,585; 0,682], в возрасте 45 лет – 0,686 [0,634; 0,756] [29], что вполне сопоставимо с полученными данными. Таким образом, мы снова видим, что у обследованных пациентов с АГ в обеих возрастных группах происходят неблагоприятные процессы ремоделирования. Примечателен тот факт, что увеличение ТКМ и частоты выявления АСБ БЦА в возрасте 30–39 лет выявлено только у лиц с АГ 2-й степени, в то время как в возрасте 40–49 лет – у всех обследованных пациентов.

Исследования уровня ТФРβ1 в крови у пациентов с АГ немногочисленны: получены данные о более высоких концентрациях цитокина в крови и тканях при АГ [30], а повышенные концентрации у здоровых лиц могут быть ассоциированы с развитием АГ в

будущем [31]. Также получены данные о корреляции уровня цитокина с САVI и СРПВ [32, 33]. Мы не выявили различий по содержанию ТФРβ1 в исследуемых группах, что может быть связано с особенностями выборки, так как возраст обследованных лиц в приведенных выше исследованиях был старше (56 и 64 года соответственно). В то же время при развитии атеросклеротических изменений уровень ТФРβ1 может снижаться, и его низкие уровни ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [34].

Эндотелин-1, будучи одним из маркеров дисфункции эндотелия, повышается у пациентов с АГ и ассоциирован с РА и развитием атеросклероза [35]. В нашем исследовании увеличение уровня эндотелина-1 четко прослеживается у лиц 30–39 лет, а в возрасте 40–49 лет различия уже не выявляются. В то же время следует обратить внимание, что практически здоровые лица 40–49 лет в нашем исследовании имеют больший уровень эндотелина-1, ИМТ, уровень общего холестерина, чем таковые 30–39 лет. Возможно, совокупность всех факторов риска ССЗ могла повлиять на такую значимую разницу в уровне эндотелина-1 между здоровыми мужчинами исследуемых возрастных промежутков. Тем не менее данная тенденция неблагоприятна, так как повышение уровня эндотелина-1 у практически здоровых людей ассоциировано с развитием АГ в будущем из-за увеличения артериальной жесткости и активного РА резистивного типа [36].

Что касается коллагена IV типа, то на данный момент в мировой литературе данные о содержании белка в крови при АГ отсутствуют. В то же время опубликованы ряд исследований об ассоциации полиморфных вариантов гена α1 цепи коллагена IV типа с развитием ССЗ и увеличением СРПВ. В связи этим представляет интерес оценить уровни коллагена IV типа у различных групп населения в Республике Беларусь. Как видно из представленных данных, группы не отличались по уровню коллагена IV типа в крови, однако не представляется возможным на основании литературных данных оценить, насколько содержание коллагена IV типа в артериальной стенке коррелирует с его концентрацией в крови у человека.

Использование инструментальных и лабораторных маркеров РА у пациентов с АГ позволит увеличить выявление лиц, нуждающихся в дообследовании и проведении активных медицинских профилактических мероприятий, что в конечном итоге приведет к лучшему контролю над состоянием артерий и органов, повреждающихся при АГ.

### Заключение

1. Мужчины с АГ 1-й и 2-й степени имеют различные фенотипы РА.

2. Пациенты с АГ 1-й степени в обеих возрастных группах не отличались от здоровых лиц по САVI, сосудистому возрасту, ИА, крСРПВ, но отличались по Т. Кроме того, в возрастной группе 40–49 лет у пациентов с АГ 1-й степени ТКМ была толще и чаще выявлялись АСБ БЦА по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста. Лица с АГ 1-й степени в 30–39 и 40–49 лет отличались по ИА, ТКМ и Т,

частоте патологических показателей ИА и пограничных САВИ, что может свидетельствовать о большей выраженности РА в возрасте 40–49 лет.

3. Пациенты с АГ 2-й степени в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет имеют более высокие показатели САВИ, сосудистого возраста, ТКМ и меньшие показатели Т, большую частоту АСБ БЦА по сравнению с практически здоровыми лицами такого же возраста; в то же время пациенты с АГ 2-й степени в 30–39 и 40–49 лет не отличались между собой по ряду параметров (ИА, Т, ТКМ, встречаемости патологических показателей ИА и пограничных САВИ) в обеих возрастных группах, что может указывать на раннее «старение» артерий у более молодых мужчин.

4. АСБ БЦА выявляется у более 40 % пациентов с АГ 1-й и 2-й степени 40–49 лет.

5. Содержание ТФРβ1 и коллагена IV типа сопоставимо в исследуемых группах, в то время как эндотелин-1 выше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени 30–39 лет по сравнению со здоровыми лицами, а у здоровых мужчин – выше в возрасте 40–49 лет по сравнению с таковыми 30–39 лет.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Financing

Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта M23-078. / The study was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) as a part of the scientific project M23-078.

### 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 № 2 от 12.02.2021 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 Biomedical Ethics and Deontology Committee of the Grodno State Medical University (Protocol № 2 of 12.02.2021).

### Литература / References

1. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторинге артериального давления // *Тер. архив.* – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 119–124. [Korneva VA, Kuznetsova TYu. Assessment of arterial wall stiffness indicators during daily blood pressure monitoring. *Ther Archive.* 2016;88(9):119-124. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/terarkh2016889119-124.
2. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б. и др. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулологическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями

липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиол. вестн.* – 2018. – № 1. – С. 5–15. [Zairova AR, Rogoza AN, Dobrovolskii AB, Oshchepkova EV, Titaeva EV, Starostin IV, Panchenko EP, Trubacheva IA, Serebryakova VN, Kaveshnikov VS, Chazova IE, Karpov RS. Arterial stiffness and vascular aging in relation to coagulological CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF. *Cardiol Bull.* 2018;(1):5-15. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20181315-15.

3. Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией // *Евразийский кардиол. журн.* – 2019. – № 4. – С. 86–96. [Kandilova VN. Remodeling of the heart and blood vessels in different age groups of patients with arterial hypertension. *Eurasian J Cardiol.* 2019;(4):86-96. (In Russ.)]. Doi: 10.38109/2225-1685-2019-4-86-96.

4. Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А. и др. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа // *Рациональная фармакотер. в кардиол.* – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 328–334. [Danilogorskaya YuA, Zheleznykh EA, Privalova EA, Belenkov YuN, Shchendrygina AA, Kozhevnikova MV, Shakar'yants GA, Zektser VYu, Lishuta AS, Il'gisonis IS. Markers of vascular remodeling in patients with hypertension depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. *Rational Pharmacother Cardiol.* 2019;15(3):328-334. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334.

5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. Doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.

6. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens.* 2001;19(4):813-818. Doi: 10.1097/00004872-200104000-00019.

7. Climie RE, Alastruey J, Mayer ChC, Schwarz A, Lau-cyte-Cibulskiene A, Voicehovska J, Bianchini E, Bruno RM, Charlton PH, Grillo A, Guala A, Hallab M, Hametner B, Jankowski P, Kunigstein K, Lebedeva A, Mozos I, Pucci G, Puzantian H, Terentes-Printzios D, Yetik-Anacak G, Park C, Nilsson PM, Weber T. Vascular ageing: moving from bench towards bedside. *Eur J Prevent Cardiol.* 2023;30(11):1101-1117. Doi: 10.1093/eurjpc/zwad028.

8. Tomiyama H, Shiina K. State of the Art Review: Brachial-Ankle PWV. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(7):621-636. Doi: 10.5551/jat.RV17041.

9. Денисенко М.Н., Генкель В.В., Салашенко А.О. и др. Жесткость артерий мышечного и эластического типов у больных с атеросклерозом периферических артерий // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 70–73. [Denisenko MN, Genke VV, Salashenko AO, Kalugina SA, Alexeeva OA. Stiffness of muscular and elastic type arteries in patients with peripheral atherosclerosis. *Cardiovasc Ther Prevent.* 2016;15(5):70-73. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-5-70-73.

10. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. – Ленинград: Медицина, 1974. – 311 с. [Savitskii NN. Biophysical



foundations of blood circulation and clinical methods for studying hemodynamics. Leningrad, Meditsina, 1974:311. (In Russ.).

11. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti V, Capra A, Viscardi L, Bianchi F, Vitale G, Lanzetta M, Mancina G. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*. 2005;45(4):608-611. Doi: 10.1161/01.HYP.0000157368.09939.

12. Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney LSh, Attia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24(7):1231-1237. Doi: 10.1097/01.hjh.0000234098.85497.31.

13. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, Nagayama D, Shimizu N, Shirai K, Tatsuno I. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732-748. Doi: 10.5551/jat.RV17043.

14. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagumo A, Ohira M, Endo K, Kurosui T, Tomaru T, Shirai K, Tatsuno I. Cardio-ankle vascular index independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):596-605. Doi: 10.5551/jat.31385.

15. Laucevičius A, Ryliškytė L, Balsytė J, Badarienė J, Purnaitė R, Navickas R, Solovjova S. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):152-158. Doi: 10.1016/j.medic.2015.05.001.

16. Asmara R, Stergiou G, Sierrac A, Jelaković B, Millasseau S, Topouchian J, Shirai K, Blacher J, Avolio A, Jankowski P, Parati G, Bilo G, Rewiuk K, Mintale I, Rajzer M, Agabiti-Rosei E, Ince C, Postadzhiyan A, Zimlichman R, Struijker-Boudier H, Benetos A, Bäck M, Tasic N, Sirenko Y, Zelveian P, Wang H, Fantin F, Kotovskaya Y, Ezhov M, Kotsis V. Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper. *J Hypertens*. 2024;42(1):1-17. Doi: 10.1097/HJH.0000000000003787.

17. Suwanabol PA, Kent C, Liu B. TGF- $\beta$  and Restenosis Revisited: A Smad Link. *J Surg Res*. 2011;167(2):287-297. Doi: 10.1016/j.jss.2010.12.020.

18. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659-668. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.

19. Tarasov KV, Sanna S, Scuteri A, Strait JB, Orrù V, Parsa A, Lin PI, Maschio A, Lai S, Piras MG, Masala M, Tanaka T, Post W, O'Connell JR, Schlessinger D, Cao A, Nagaraja R, Mitchell BD, Abecasis GR, Shuldiner AR, Uda M, Lakatta EG, Najjar SS. COL4A1 is associated with arterial stiffness by genome-wide association scan. *Circ Cardiovasc Genetics*. 2009;2(2):151-158. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.823245.

20. Xiao J, Sun X, Madhan B, Brodsky B, Baum J. NMR Studies demonstrate a unique AAB composition and chain register for heterotrimeric type IV collagen model peptide containing a natural interruption site. *J Biol Chem*. 2015;290(40):24201-24209. Doi: 10.1074/jbc.M115.654871.

21. Steffensen LB, Rasmussen LM. A role for collagen type IV in cardiovascular disease? *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2018;315(3):H610-H625. Doi: 10.1152/ajpheart.00070.2018.

22. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkol'nik EL, Kotov-

skaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YaA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZhD, Kozhevnikova OV, Konradi AO, Lopatin YuM, Mareev VYu, Novikova DS, Oganov RG, Rogozha AN, Rotar OP, Sergatskaya NV, Skibitsky VV. Consensus opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.). Doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

23. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Бахолдин И.Б. Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. [Sumin AN, Shcheglova AV, Bakholdin IB. Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2023;22(3):3473. (In Russ.). Doi: 10.15829/1728-8800-2023-3473.

24. Miyoshi T, Ito H. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index. *Pulse*. 2016;4(1):11-23. Doi: 10.1519/000445214.

25. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchel GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. Doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.

26. De Buyzere ML, Segers P. Peripheral or central augmentation index: an esoteric question or a non-invasive clue to central haemodynamics? *J Hypertens*. 2007;25(2):289-293. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3280125496.

27. Avolio A, Butlin M, Liu YY, Viegas K, Avadhanam B, Lindesay G. Regulation of arterial stiffness: cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Res*. 2011;5(4):122-127. Doi: 10.1016/j.artres.2011.10.002.

28. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Pithois-Merli I, Amarenco P. Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):361-367. Doi: 10.1159/000202013.

29. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of Carotid Ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111. Doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.

30. Гомазков О.А. Васкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 3(1). – С. 93–103. [Gomazkov OA. Vascular growth factors in hypertensive state pathogenesis. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2005;4(3(1)):93-103. (In Russ.).

31. Nakao E, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Kono S, Sakaue A, Morikawa N, Tsuru T, Fukumoto Y. Elevated Plasma Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 Levels Predict the Development of Hypertension in Normotensives: The 14-Year Follow-Up Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):808-814. Doi: 10.1093/ajh/hpx053.

32. Podzolkov VI, Nebieridze NN, Safronova TA. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1, Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension. *Heart, lung and circulation*. 2021;30:1769-1777. Doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.524.



33. Масалова Е.А., Князева Л.И., Ивакин В.Е. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста и эластичность сосудистого русла у больных подагрой и их динамика на фоне лечения // *Вестн. новых мед. технол.* – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 76–77. [Masalova EA, Knyazeva LI, Ivakin VE. The content of highly sensitive C-reactive protein, transforming growth factor and elasticity of the vascular bed in patients with gout and their dynamics during treatment. *Bull New Med Technol.* 2011;18(3):76-77. (In Russ.)].

34. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatu K, Yamamoto K. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor-beta in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2002;13(3):139-143. Doi: 10.1097/00019501-200205000-00001.

35. Kostov K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation. *Life (Basel).* 2021;11(9):986. Doi: 10.3390/life11090986.

36. Amiri F, Viridis A, Neves MF, Iglarz M, Seidah NG, Touyz RM, Reudelhuber TL, Schiffrin EL. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2004;110:2233-2240. Doi: 10.1161/01.CIR.0000144462.08345.B9.

### Информация об авторах

**Левкович Татьяна Владимировна** – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь,

e-mail: Levkovich2816@yandex.by, ORCID: 0000-0003-1305-3657.

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

**Бородавко Ольга Николаевна** – врач клинко-диагностической лаборатории, Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Беларусь, e-mail: regclinic@gocb.by, ORCID: 0009-0004-8003-0345.

**Мелешко Алина Владимировна** – врач кабинета ультразвуковой диагностики рентгеновского отделения, 1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Гродно, Беларусь, e-mail: alina\_yaromich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4455-3331.

### Authors information

**Levkovich Tatyana V.** – Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: Levkovich2816@yandex.by, ORCID: 0000-0003-1305-3657.

**Pronko Tatyana P.** – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno, Belarus, e-mail: tanya\_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246.

**Baradauka Volha N.** – Clinical Diagnostic Laboratory Doctor, Grodno University Clinic, Grodno, Belarus, e-mail: regclinic@gocb.by, ORCID: 0009-0004-8003-0345.

**Mialeshka Alina V.** – Physician, Ultrasound Diagnostics Room, X-ray Department, 1134 Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Grodno, Belarus, e-mail: alina\_yaromich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4455-3331.

УДК 612.064:612.084:612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-124-130

И. В. АНДРЕЕВА<sup>1</sup>, А. А. ВИНОГРАДОВ<sup>2</sup>, Р. Ю. СИМАКОВ<sup>2</sup>

## Влияние хронического предаторного стресса на микроциркуляцию печени крыс

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия  
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корп. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия  
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7  
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

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

### Резюме

**Введение.** Одним из актуальных вопросов современной физиологии кровообращения является изучение особенностей влияния хронического стресса на гемодинамику печени. Воздействие стресса на микрососуды печени практически не исследовано. **Цель** – изучить показатели микроциркуляции печени у крыс при моделировании хронического стресса. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, разделенных на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. У животных экспериментальной группы моделировали хронический предаторный стресс путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней по методике В. Э. Цейликман и др. (2021). В условиях наркоза Золетилом и Ксилазином выполняли срединную лапаротомию. Исследование микроциркуляции печени выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра «ЛАКК-02» (Россия) на висцеральной поверхности печени. Проводили исследование показателей тканевой перфузии печени до и после моделирования стресса у крыс экспериментальной группы, до и после лапаротомии у крыс контрольной группы (ложнооперированные животные). Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** При моделировании хронического эмоционального стресса выявлено снижение базовых показателей микроциркуляции на висцеральной поверхности печени: показателя микроциркуляции – на 28,35 %, коэффициента вариации – на 55,92 %, что, вероятно, связано с вазоконстрикцией сосудов микроциркуляторного звена. В наибольшей мере отмечено уменьшение показателя среднего квадратичного отклонения (на 100 %), что свидетельствует об ухудшении механизмов модуляции тканевой перфузии печени. **Заключение.** Хронический стресс оказывает существенное влияние на систему микроциркуляции печени крыс, что проявляется выраженным снижением базовых показателей тканевой перфузии и уменьшением механизмов модуляции кровотока.

**Ключевые слова:** печень, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, предаторный стресс, крысы Wistar

**Для цитирования:** Андреева И. В., Виноградов А. А., Симаков Р. Ю. Влияние хронического предаторного стресса на микроциркуляцию печени крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(4): 124–130. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-124-130.

UDC 612.064:612.084:612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-124-130

IRINA V. ANDREEVA<sup>1</sup>, ALEXANDER A. VINOGRADOV<sup>2</sup>,  
ROMAN Yu. SIMAKOV<sup>2</sup>

## Effect of chronic predatory stress on rat liver microcirculation

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

61/2, Shchepkin str., building 1, Moscow, Russia, 1129110

<sup>2</sup> Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

7, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026

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

Received 16.01.24; accepted 12.04.24

### Summary

**Introduction.** One of the topical issues of modern circulatory physiology is the study of the peculiarities of the influence of chronic stress on the hepatic hemodynamics. The effect of stress on the liver microvessels has not been practically studied. **The aim** was to study the parameters of liver microcirculation in rats when modeling chronic stress. **Materials and methods.** The study was conducted on 60 male Wistar rats weighing 220–370 g, divided into control and experimental groups of 30 rats each. In animals of the experimental group, chronic predatory stress was simulated by exposure to predator (cat) urine smell for 10 days according to the method of V. E. Zeilikman et al. (2021). Median laparotomy was performed under anesthesia with Zoletil and Xylazine. The study of rat liver microcirculation was performed using laser Doppler flowmeter LAKK-02 (Russia) on the visceral surface of the

liver. The study of liver tissue perfusion parameters was carried out before and after stress modelling in rats of the experimental group, before and after laparotomy in rats of the control group (falsely operated animals). Digital data were processed by methods of variation statistics. *Results.* When modeling chronic emotional stress, a decrease in the basic microcirculation parameters on the visceral surface of the liver was revealed: microcirculation index – by 28.35 %, coefficient of variation – by 55.92 %, which is probably due to vasoconstriction of the vessels of the microcirculatory link. To the greatest extent, there was a decrease in the mean square deviation (by 100 %), which indicates the deterioration in the mechanisms of modulation of liver tissue perfusion. *Conclusion.* Chronic stress has a significant effect on the microcirculation system of the rat liver, which is manifested by a marked decrease in the basic parameters of tissue perfusion and a reduction in the mechanisms of blood flow modulation.

**Keywords:** liver, microcirculation, laser Doppler flowmetry, predatory stress, Wistar rats

**For citation:** Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Simakov R. Yu. Effect of chronic predatory stress on rat liver microcirculation. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(4):124–130. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-124-130.

## Введение

Одним из актуальных вопросов современной физиологии кровообращения является изучение особенностей влияния хронического стресса на гемодинамику печени. Постоянные и длительные неблагоприятные воздействия, которые испытывает организм человека в условиях техногенного прессинга, социальной нестабильности, напряженного ритма жизни, боевых действий, насилия в семье являются этиологическим фактором многих заболеваний. Основной чертой формирующегося посттравматического стрессового расстройства является отсроченный характер, проявляющийся в манифестации спустя значительный промежуток времени после выхода организма из экстремальной ситуации [1].

Печень обладает высокой чувствительностью к действию стрессорных раздражителей на организм [2]. В условиях острого стресса изменяется метаболизм печеночных ферментов [3], на гистологических срезах печени появляются дегенеративные, воспалительные и регенераторные изменения [4].

За последние десятилетия изучение микроциркуляции стало одной из важнейших фундаментальных проблем биомедицины. Характером микроциркуляции в немалой мере определяется функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом [5]. Показатели кожной микроциркуляции адекватно отражают состояние системной микрососудистой дисфункции при различных заболеваниях [6–8]. Исследование микроциркуляции у экспериментальных животных методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) используется достаточно широко, однако данные показателей микроциркуляции противоречивы [9]. Печеночная микроциркуляция уникальна благодаря двойному кровоснабжению печени. После многократного разветвления печеночные артериолы и портальные венулы снабжают кровью печеночные синусоиды. Они соответствуют капиллярному руслу печени и являются местом, где происходит транспортировка питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности. Печеночные артериолы обвиваются вокруг воротных венул, и было продемонстрировано, что между сосудами происходит сообщение. В условиях сниженного притока портальной вены при циррозе печени кровь шунтируется через печеночные артериоло-портальные анастомозы для поддержания микрососудистой перфузии и доставки кислорода [10]. Ангиогенез приводит к образованию новых сосудов и шунтированию между пре- и пост-синусоидальными сосудами [11].

Известно, что амплитуда осцилляций в определенном диапазоне частот отражает величину вклада конкретного модулятора в текущее состояние сосудистого тонуса [12]. Для кожного кровотока крыс это следующие частотные диапазоны: от 0,01 до 0,04 Гц – эндотелиальные факторы вазодилатации, от 0,04 до 0,15 Гц – нейрональные симпатические влияния и от 0,15 до 0,4 Гц – миогенный тонус [13].

С увеличением возраста крыс уменьшались базовые показатели микроциркуляции и показатели амплитудно-частотного спектра, за исключением переменной составляющей показателя микроциркуляции, увеличение которой отражало сохранение механизмов модуляции кожного кровотока. Не выявлено статистически значимой зависимости показателя микроциркуляции в коже живота от пола животных [14]. После пищевого нагрузочного теста в коже крыс отмечено статистически значимое снижение показателя микроциркуляции во всех возрастных группах с сохранением механизмов модуляции тканевого кровотока и усилением артериоло-венулярного шунтирования [15].

В печени крыс также отмечено возрастное уменьшение показателя микроциркуляции. После стандартизированного пищевого нагрузочного теста в печени крыс отмечено статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции во всех возрастных группах. С увеличением возраста животных прирост показателя микроциркуляции после пищевой нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку свидетельствовало о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени, связанных, вероятно, с нарушением вазомоторного (миогенного) ритма, отражающего сократительную активность гладких миоцитов в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла, а также с нарушением влияния нейрогенных, дыхательных, сердечных и других ритмов на подвижность эритроцитов в микрососудах [16]. Важность изучения капиллярного кровотока у лабораторных животных подчеркивается многими авторами, так как эти данные могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции [7, 8].

Длительный психологический стресс в настоящее время рассматривается как важный фактор риска для всей сосудистой системы [17]. Однако было проведено относительно мало исследований о влиянии психологического стресса на микроциркуляцию [18, 19].



Влияние стресса на микрососуды печени практически не исследовано.

**Цель** исследования – изучить показатели микроциркуляции печени у крыс при моделировании хронического эмоционального стресса.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. Протокол исследования был одобрен на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 25 от 12.02.2021 г.).

Эксперимент по моделированию хронического предаторного стресса путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней проводили в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по методике В. Э. Цейликман и др. (2021). Во время проведения эксперимента каждую крысу помещали в отдельную маркированную клетку. В каждой клетке ежедневно в течение 10 дней устанавливали емкость с мочой кошки на 1 час [20].

При содержании животных руководствовались «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015 г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция).

В условиях наркоза (Золетил Virbac (Франция) 20–40 мг/кг массы, Ксилазин НИТАфарм (Россия) 5–10 мг/кг массы внутримышечно) выполняли срединную лапаротомию. Исследование микроциркуляции печени крыс выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра «ЛАКК-02» (Россия) путем установки датчика на висцеральную поверхность печени. Проводили запись кривой тканевого кровотока в печени в красном канале лазерного излучения (длина волны – 0,63 мкм). С помощью программного обеспечения «ЛАКК-02» получали базовые показатели тканевой перфузии печени (среднее арифметическое показателя микроциркуляции (МІ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации (Kv)) до и после моделирования стресса у крыс экспериментальной группы, до и после лапаротомии у крыс контрольной группы (ложнооперированные животные).

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета статистических программ JASP 0.16.4.0 (Университет Амстердама), матрицу готовили в программе Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). На первом этапе работы исследовали показатели описательной статистики.

По критерию Шапиро–Уилка большинство показателей микроциркуляции не соответствовало закону нормального распределения. Поэтому при описании данных использованы показатели непараметрической статистики – медиана (Me) и квартили (25 % квартиль: 75 % квартиль). Для сравнения независимых совокупностей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для проверки статистических гипотез о наличии линейной связи между группами использован расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости всех используемых статистических критериев составил  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Исходные показатели описательной статистики микроциркуляции на висцеральной поверхности печени крыс контрольной группы представлены в табл. 1.

Через 10 суток (11-е сутки) наблюдения отмечено увеличение массы животных – на 17,48 % ( $p > 0,05$ ). Показатель МІ К10 с 1-х по 11-е сутки уменьшился на 19,0 %, показатель  $\sigma$  К10 – на 15,66 %, показатель Kv К10 – на 7,70 % (табл. 1, 2).

Однако по критериям Стьюдента и Манна–Уитни достоверной взаимосвязи между показателями микроциркуляции в печени крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У животных экспериментальной группы до начала эксперимента показатель МІ составил 26,12 (21,77: 29,74), что было несколько ниже соответствующего показателя в контрольной группе. Показатели  $\sigma$  и Kv также были несколько ниже, чем у животных контрольной группы (табл. 3, 1). Это характеризует разброс индивидуальных и групповых показателей микроциркуляции печени у интактных животных.

После окончания эксперимента отмечено увеличение массы животных – на 21,05 % ( $p < 0,05$ ). Показатель МІ<sub>exp</sub> уменьшился по сравнению с началом эксперимента на 28,35 %, показатели  $\sigma$ <sub>exp</sub> – на 100 %, показатель Kv<sub>exp</sub> – на 55,92 % (рисунок).

По критериям Стьюдента и Манна–Уитни выявлена достоверная взаимосвязь между показателями микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы до и после начала эксперимента ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ).

Снижение показателей тканевого кровотока в результате воздействия хронического стресса, вероятно, можно объяснить сужением микрососудов. Психологический стресс связан с повышением уровня норэпинефрина в кровообращении, что может вызвать сужение микрососудов. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) было обнаружено, что у здоровых людей с высоким уровнем ежедневного психологического стресса наблюдается большая вазоконстрикция, вызванная норэпинефрином, по сравнению со здоровыми людьми с низким уровнем стресса [21]. В работе М. Chudzik et al. (2022) показано, что при различных видах стресса (эмоциональный стресс, физическое истощение или постинфекционный стресс) у людей обнаружено низкое значение NOI (<60 %). Параметр NOI (колебательный индекс нормоксии) представляет вклад эндо-

Таблица 1

Показатели микроциркуляции печени крыс контрольной группы в 1-е сутки наблюдения

Table 1

Indicators of microcirculation in the liver of rats of the control group on the 1<sup>st</sup> day of observation

| Статистические показатели   | Weight K | MI K  | $\sigma$ K | Kv K  |
|-----------------------------|----------|-------|------------|-------|
| Valid                       | 30       | 30    | 30         | 30    |
| Missing                     | 0        | 0     | 0          | 0     |
| Mean                        | 249,13   | 28,36 | 7,69       | 23,96 |
| Std. Deviation              | 18,35    | 7,51  | 2,17       | 6,48  |
| Shapiro–Wilk                | 0,96     | 0,96  | 0,89       | 0,95  |
| P-value of Shapiro–Wilk     | 0,288    | 0,283 | 0,004      | 0,159 |
| Minimum                     | 216,00   | 12,01 | 2,02       | 13,78 |
| Maximum                     | 292,00   | 40,56 | 10,24      | 35,68 |
| 25 <sup>th</sup> percentile | 238,25   | 25,06 | 7,16       | 19,17 |
| 50 <sup>th</sup> percentile | 246,00   | 29,06 | 8,05       | 23,22 |
| 75 <sup>th</sup> percentile | 256,00   | 33,98 | 9,24       | 28,85 |

Примечание: Weigt K – масса, MI K – показатель микроциркуляции,  $\sigma$  K – флакс, Kv K – коэффициент вариации.

Таблица 2

Показатели микроциркуляции в печени крыс контрольной группы через 10 суток наблюдения

Table 2

Indicators of microcirculation in the liver of rats of the control group after 10 days of observation

| Статистический показатель   | Weight K10 | MI K10 | $\sigma$ K10 | Kv K10 |
|-----------------------------|------------|--------|--------------|--------|
| Valid                       | 30         | 30     | 30           | 30     |
| Missing                     | 0          | 0      | 0            | 0      |
| Mean                        | 295,33     | 27,60  | 7,27         | 20,81  |
| Std. Deviation              | 25,98      | 9,05   | 2,93         | 8,55   |
| Shapiro–Wilk                | 0,94       | 0,91   | 0,98         | 0,96   |
| P-value of Shapiro–Wilk     | 0,081      | 0,017  | 0,704        | 0,270  |
| Minimum                     | 248,00     | 14,68  | 2,16         | 5,05   |
| Maximum                     | 359,00     | 46,67  | 13,45        | 45,26  |
| 25 <sup>th</sup> percentile | 278,00     | 20,70  | 5,56         | 16,29  |
| 50 <sup>th</sup> percentile | 289,00     | 24,42  | 6,96         | 21,56  |
| 75 <sup>th</sup> percentile | 310,00     | 34,90  | 9,43         | 25,99  |

Примечание: Weigt K10 – масса; MI K10 – показатель микроциркуляции;  $\sigma$  K10 – флакс; Kv K10 – коэффициент вариации.

телиальных и нейрогенных колебаний относительно всех колебаний, регистрируемых с низкочастотными интервалами ( $<0,15$  Гц). Хронически низкие значения NOI могут привести к развитию серьезных нарушений сосудистого кровообращения [22].

Фундаментальной особенностью микроциркуляции крови является ее постоянная изменчивость, которая проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. Эти колебания потока крови на микроциркуляторном уровне совершаются с разными биоритмами, что позволяет судить о конкретных со-

отношениях различных механизмов, определяющих состояние микроциркуляции крови [23].

Также нами было выявлено снижение показателя  $\sigma$  (флакс или СКО). Этот показатель отражает важную характеристику микроциркуляции, свидетельствующую о постоянной приспособляемости тканевого кровотока к локальным, прежде всего, трофическим, потребностям, а также о его зависимости от состояния системной гемодинамики [23]. При этом более высокие значения флакса отражают лучшее функционирование вазомоторного механизма модуляции

Таблица 3

Показатели микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы до начала эксперимента

Table 3

Indicators of microcirculation in the liver of rats of the experimental group before the start of the experiment

| Статистические показатели   | Weight | MI    | $\sigma$ | Kv    |
|-----------------------------|--------|-------|----------|-------|
| Valid                       | 30     | 30    | 30       | 30    |
| Missing                     | 0      | 0     | 0        | 0     |
| Mean                        | 248,30 | 25,63 | 5,59     | 17,68 |
| Std. Deviation              | 20,62  | 6,09  | 2,93     | 7,70  |
| Shapiro-Wilk                | 0,907  | 0,974 | 0,953    | 0,968 |
| P-value of Shapiro-Wilk     | 0,013  | 0,648 | 0,202    | 0,474 |
| Minimum                     | 216,00 | 10,95 | 1,28     | 4,88  |
| Maximum                     | 319,00 | 35,45 | 13,25    | 34,25 |
| 25 <sup>th</sup> percentile | 232,00 | 21,77 | 3,15     | 13,40 |
| 50 <sup>th</sup> percentile | 247,50 | 26,12 | 5,54     | 16,59 |
| 75 <sup>th</sup> percentile | 256,00 | 29,74 | 8,04     | 23,81 |

Примечание: Weigt – масса; MI – показатель микроциркуляции;  $\sigma$  – флакс; Kv – коэффициент вариации.

Таблица 4

Показатели микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы после окончания эксперимента

Table 4

Indicators of microcirculation in the liver of rats of the experimental group after the end of the experiment

| Статистические показатели   | Weight <sub>exp</sub> | MI <sub>exp</sub> | $\sigma_{exp}$ | Kv <sub>exp</sub> |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| Valid                       | 30                    | 30                | 30             | 30                |
| Missing                     | 0                     | 0                 | 0              | 0                 |
| Mean                        | 321,03                | 20,58             | 2,81           | 12,16             |
| Std. Deviation              | 34,96                 | 5,95              | 1,07           | 6,71              |
| Shapiro-Wilk                | 0,933                 | 0,985             | 0,950          | 0,873             |
| P-value of Shapiro-Wilk     | 0,059                 | 0,931             | 0,169          | 0,002             |
| Minimum                     | 267,00                | 9,04              | 1,28           | 4,61              |
| Maximum                     | 381,00                | 32,15             | 5,28           | 34,10             |
| 25 <sup>th</sup> percentile | 290,25                | 16,87             | 2,13           | 7,32              |
| 50 <sup>th</sup> percentile | 313,50                | 20,35             | 2,77           | 10,64             |
| 75 <sup>th</sup> percentile | 350,50                | 25,09             | 3,29           | 15,57             |

Примечание. Weigt – масса; MI<sub>exp</sub> – показатель микроциркуляции;  $\sigma_{exp}$  – флакс; Kv<sub>exp</sub> – коэффициент вариации.

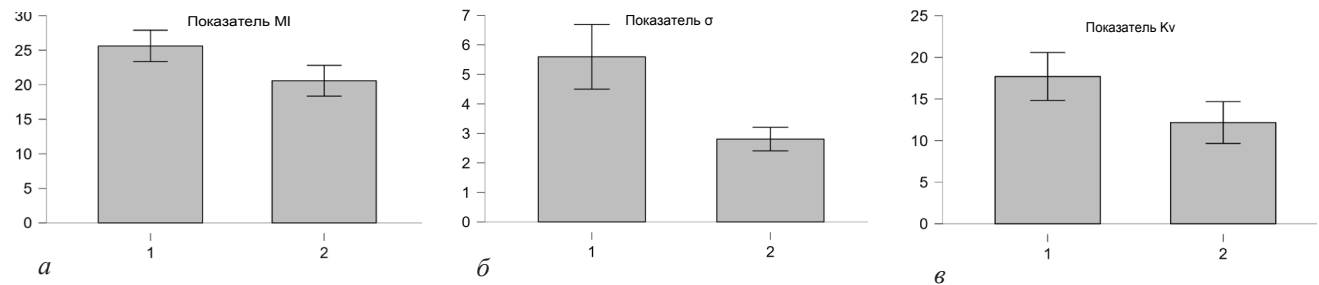


Рис. 1. Изменение показателей MI (а),  $\sigma$  (б), Kv (в) у крыс экспериментальной группы: 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента ( $p<0,01$ )

Fig. 1. Change of the MI index (a), in the  $\sigma$  index (b), in the Kv index (c) in rats of the experimental group: 1 – before the experiment, 2 – after the experiment ( $p<0.01$ )



тканевого кровотока [24, 25]. Соответственно, снижение показателя флакс характеризует ухудшение механизмов модуляции тканевой перфузии печени, вызванной воздействием хронического стресса.

При торможении активных вазомоций, что наблюдается при любых нарушениях микроциркуляции, микрососуды как бы утрачивают свою мобильность и превращаются в пассивные проводники крови, в результате чего возрастает роль модуляции флаксмоций за счет других влияний, в частности за счет кардиогенного, респираторного и нейрогенного ритмов, рождающихся за пределами системы микроциркуляции [26].

### Заключение

При моделировании хронического предаторного стресса выявлено снижение базовых показателей микроциркуляции на висцеральной поверхности печени крыс:  $MI_{exp}$  – на 28,35 %,  $Kv_{exp}$  – на 55,92 %, что, вероятно, связано с вазоконстрикцией сосудов микроциркуляторного звена. В наибольшей мере отмечено уменьшение показателя флакс (на 100 %), что свидетельствует об ухудшении механизмов модуляции тканевой перфузии печени.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета № 25 Рязанского государственного медицинского университета от 12.02.2021 г. / Positive approval № 25 dated 12.02.2021 on experimental and clinical research of the regional ethics committee of the Ryazan State Medical University was received.

### Литература / References

1. Ding Y, Wang K, Xu C, Hao M, Li H, Ding L. Intestinal Claudin-7 deficiency impacts the intestinal microbiota in mice with colitis. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):24. Doi: 10.1186/s12876-022-02100-8.
2. Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem*. 2012;19(28):4850-4860. Doi: 10.2174/092986712803341520.
3. Konstandi M. Psychophysiological stress: a significant parameter in drug pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(10):1317-1334. Doi: 10.1517/17425255.2013.816283.
4. Liu YZ, Chen JK, Zhang Y, Wang X, Qu S, Jiang CL. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:106. Doi: 10.1186/1471-230X-14-106.
5. 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 blood circulation and microcirculation*. 2022;21(4):58-66. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.

2022;21(4):58-66. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.

6. Yuan X, Wu Q, Shang F, Li B, Liu M, Wang B, Sheng Y, Zhang H, Xiu R. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(4):342-352. Doi: 10.1080/10641963.2018.1481424.

7. 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. Experimental evaluation of parameters of capillary blood flow, hemorheology and hemostasis on a model of acute respiratory distress syndrome in rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):86-95. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.

8. Процак Е.С., Борицев Ю.Ю., Галагудза М.М. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 103–109. [Protsak ES, Borshchev YuYu, Galagoudza MM. The role of the main hemodynamic parameters assessing in modern experimental practice. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(1):103-109. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.

9. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Биохимическая оценка системы синтеза оксида азота у пренатально стрессированных крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 61–69. [Belyaeva LE, Pauliukevich HN. The biochemical estimation of the nitric oxide system in prenatally stressed rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(3):61-69. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-61-69.

10. Davies T, Wythe S, O'Beirne J, Martin D, Gilbert-Kawai E. Review article: the role of the microcirculation in liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):825-835. Doi: 10.1111/apt.14279.

11. Yang YY, Lin HC. Alteration of intrahepatic microcirculation in cirrhotic livers. *J. Chin Med Assoc*. 2015;78(8):430-437. Doi: 10.1016/j.jcma.2015.05.005.

12. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 63–66. [Alexandrin VV. Wavelet analysis of cerebral blood flow in rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(4):63-66. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-4-63-66.

13. Li Z, Tam EW, Kwan MP, Mak AF, Lo SC, Leung MC. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flow-motions in anaesthetized rats - an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys Med Biol*. 2006;51(10):2681-2694. Doi: 10.1088/0031-9155/51/10/020.

14. Андреева И.В., Телия В.Д. Особенности кожной микроциркуляции у крыс различного пола и возраста // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 217–234. [Andreeva IV, Telia VD. Peculiarities of skin microcirculation in rats of different sex and age. *Siberian J Life Sci Agriculture*. 2022;14(1):217-234. (In Russ.)]. Doi: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-217-234.

15. Показатели микроциркуляции в коже живота крыс различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте / Андреева И.В., Виноградов А.А., Телия В.Д., Григорьев А.С. // Крымский журн. эксперимент. и клин. мед. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 16–21. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Telia VD, Grigorev AS. Indicators of microcirculation in the

skin of the abdomen of rats of different genders and ages during a food load test. *Crimean J Exp Clin Med*. 2022;12(1):16-21. (In Russ.). Doi: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-15-20.

16. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста / Андреева И.В., Виноградов А.А., Телия В.Д., Симаков Р.Ю. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 71–77. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Telia VD, Simakov RYu. Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):71-77. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77.

17. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, Lerman A. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(5):951-990. Doi: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004.

18. MacCormack JK, Armstrong-Carter EL, Gaudier-Diaz MM, Meltzer-Brody S, Sloan EK, Lindquist KA, Muscatell KA.  $\beta$ -Adrenergic Contributions to Emotion and Physiology During an Acute Psychosocial Stressor. *Psychosom Med*. 2021;83(9):959-968. Doi: 10.1097/PSY.0000000000001009.

19. Gebicki J, Katarzynska J, Cholewinski T, Sieron L, Marcinek A. Flowmotion monitored by Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF): a tool for characterization of microcirculatory status. *Front Physiol*. 2020;11:702. Doi: 10.3389/FPHYS.2020.00702.

20. Цейликман В.Э., Лапшин М.С., Комелькова М.В. и др. Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс. Российский патент 2021 года по МПК A61B5/16 G09B23/28 G01N33/68 G01N33/74; заявл. 2020120571 от 15.06.2020. Опубликовано: 22.04.2021. [Tseylikman V.E., Lapshin M.S., Komel'kova M.V. i dr. Sposob modelirovaniya posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva u laboratornykh krys. Rossiyskiy patent 2021 goda po MPK A61B5/16 G09B23/28 G01N33/68 G01N33/74. Appl. 2020120571 06/15/2020. Published: 04/22/2021. (in Russ.).]

21. Greaney JL, Surachman A, Saunders EFH, Alexander LM, Almeida DM. Greater daily psychosocial stress exposure is associated with increased norepinephrine-induced vasoconstriction in young adults. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e015697. Doi: 10.1161/JAHA.119.015697.

22. Chudzik M, Cender A, Mordaka R, Zielinski J, Katarzynska J, Marcinek A, Gebicki J. Chronic Fatigue Associated with Post-COVID Syndrome versus Transient Fatigue Caused by High-Intensity Exercise: Are They Comparable in Terms of Vascular Effects? *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:711-719. Doi: 10.2147/VHRM.S371468.

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

24. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным

лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 16–24. [Streltsova NN, Vasiliev AP. Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):16-24. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

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

26. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков / Жмеренецкий К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф. // Дальневосточ. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 59–62. [Zmerenetsky KV, Kaplieva OV, Sirotina ZV, Eserskiy RF. The place of microcirculation in the development of vascular disorders in children and adolescents. *Far Eastern Med J*. 2012;(2):59-62. (In Russ.).]

## Информация об авторах

**Андреева Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6946-3036.

**Виноградов Александр Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, г. Рязань, Россия, e-mail: alexanvin@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0441-7121.

**Симаков Роман Юрьевич** – соискатель кафедры нормальной физиологии с курсом психофизиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; врач-хирург, врач ультразвуковой диагностики, Областная клиническая больница, г. Рязань, Россия, e-mail: simakovryazan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3950-2943.

## Authors information

**Andreeva Irina V.** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Ultrasound and Functional Diagnostics, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6946-3036.

**Vinogradov Alexander A.** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: alexanvin@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0441-7121.

**Simakov Roman Yu.** – Postgraduate Student, Department of Normal Physiology, Ryazan State Medical University; Surgeon, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia, e-mail: simakovryazan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6946-3036.

УДК 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-131-138

Т. В. СУХАРЕВА<sup>1</sup>, В. А. БАТРАШОВ<sup>2</sup>, М. Н. КОНЫСОВ<sup>3</sup>,  
К. М. МОРОЗОВ<sup>4</sup>, Д. И. КОЛЕСНИК<sup>5</sup>

## Редкий случай синдрома артериальной извитости (клиническое наблюдение)

<sup>1</sup> Городская больница города Королева Московской области, г. Королев, Россия

141070, Россия, г. Королев, ул. Циолковского, д. 24

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

<sup>3</sup> Атырауский областной кардиологический центр, Атырау, Республика Казахстан

Республика Казахстан, Атырау, ул. Кайыргали Смагулова, д. 14

<sup>4</sup> ООО «Клиника ММС», Москва, Россия

121108, Россия, Москва, Рублевское ш, д. 11, к. 2

<sup>5</sup> Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Москва, Россия

107143, Россия, Москва, ш. Открытое, д. 32

E-mail: Morozovkonstantin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.24 г.; принята к печати 17.05.24 г.

### Резюме

В клиническом наблюдении представлен редкий случай: больной с синдромом артериальной извитости, с 9-летним наблюдением за динамикой клинической картины.

**Ключевые слова:** синдром артериальной извитости, динамика изменений клинических проявлений

**Для цитирования:** Сухарева Т. В., Батрашов В. А., Конысов М. Н., Морозов К. М., Колесник Д. И. Редкий случай синдрома артериальной извитости (клиническое наблюдение). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):131–138. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-131-138.

UDC 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-131-138

TATYANA V. SUKHAREVA<sup>1</sup>, VLADIMIR A. BATRASHOV<sup>2</sup>,  
MARAT N. KONYSOV<sup>3</sup>, KONSTANTIN M. MOROZOV<sup>4</sup>,  
DMITRY I. KOLESNIK<sup>5</sup>

## Rare case of arterial tortuosity syndrome (clinical observation)

<sup>1</sup> Korolev City Hospital, Moscow, Russia

24, Ciolkovskogo str., Moscow, Russia, 141070

<sup>2</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

70, Nizhnyaya Pervomajskaya str., Moscow, Russia, 105203

<sup>3</sup> Atyrau Regional Cardiology Center, Atyrau, Republic of Kazakhstan

14, Kajyrgali Smagulova str., Atyrau, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> MMC Clinic, Moscow, Russia

11, bld. 2, Rublyovskoe shosse, Moscow, Russia, 121108

<sup>5</sup> Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russia

32, shosse Otkry`toe, Moscow, Russia, 107143

E-mail: Morozovkonstantin@yandex.ru

Received 28.02.24; accepted 17.05.24

### Summary

The clinical observation presents a rare case of a patient with arterial tortuosity syndrome, with a 9-year follow-up of the clinical picture dynamics.

**Keywords:** arterial tortuosity syndrome, dynamics of changes in clinical manifestations

**For citation:** Sukhareva T. V., Batrashov V. A., Konysov M. N., Morozov K. M., Kolesnik D. I. Rare case of arterial tortuosity syndrome (clinical observation). Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):131–138. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-131-138.



## Введение

Синдром артериальной извитости (САИ) (другие названия – Kinky syndrome (kinky – (англ.) «курчавый»), синдром извитых артерий, Kinking syndrome (kinking – (англ.) «скручивание») чрезвычайно редкое врожденное заболевание соединительной ткани, характеризующееся извитостью, удлинением, стенозом или аневризмами в крупных и средних артериях, включая аорту [1, 2].

Впервые синдром был описан кардиологом А. Ertugrul в 1967 г. у 10-летней девочки, у которой была отмечена извилистость и удлинение всех крупных артерий, включая аорту [3]. Первое сообщение о клинической значимости САИ было сделано несколько позднее, в 1969 году, когда М. Lees et al. опубликовали результаты своих исследований [4].

Более подробное изучение данной патологии началось значительно позже. По-видимому, это связано с тем, что САИ является редким заболеванием, и о нем известно относительно мало по сравнению с другими заболеваниями сонных артерий: встречаемость САИ примерно сводится к 1 на 1 000 000 [5].

В 2013 г. М. А. Zenteno, J. A. Santos-Franco, L. R. Moscote-Salazar, Á. Lee представили свой опыт лечения интракраниальных аневризм с извитостями внечерепных отделов сонных артерий [6]. Авторы отдельно делают акцент на том, что неудачи при лечении интракраниальных аневризм могут достигать 16 %, главным образом из-за неспособности катетеризировать аневризму как следствие извитости сонных артерий [7], подчеркивая, что вопрос об экстракраниальных извитостях крайне важен для изучения этой проблемы [8]. Однако авторы не дали никакой информации о возможном включении в данную группу больных с САИ.

Среди доступной литературы имеются несколько сообщений в основном с описанием единичных случаев, поэтому любое сообщение о САИ представляет большой интерес. При САИ, как правило, встречаются следующие проявления заболевания соединительных тканей: мягкая, сверхрастяжимая кожа и аномалии скелета, такие как: арахнодактилия, деформация грудной клетки, слабость суставов и контрактуры [9]. Однако в 2011 г. был представлен клинический случай, при рассмотрении которого авторы утверждали, что они первые описали случай САИ при отсутствии сопутствующих изменений кожи и мягких тканей, которые были описаны в большинстве работ предшественников [10]. В нашей практике встретился больной с похожей клинической картиной.

**Цель** исследования – сообщить о новом проявлении редкого синдрома извитости артерий при заболевании соединительных тканей, которое характеризуется отсутствием характерных изменений кожи и мягких тканей.

Мы наблюдали больную С. (47–56 лет; срок наблюдения 9 лет) с комплексом симптомов, описанных при синдроме артериальной извитости, с 2015 по 2024 г.

Динамика изменения в ангиоархитектонике – прогрессирующая извитость внутренней сонной артерии, в сочетании с аневризмами интракраниальных артерий, подтвердили наше предположение.

Все исследования проводились на базе одного отделения, одним и тем же врачом-специалистом, по своему профилю.

## Материалы и методы исследования

В нашей работе мы учитывали следующие критерии.

1. Изменение клинической картины (диагнозов) в момент первой и последней госпитализации.

2. Результаты ультразвукового ангиосканирования сонных артерий (УЗАС) на аппарате Acuson S2000 ст. Тип датчика: 9L4 4,0–9,0 МГц.

3. Эволюцию извитости мы оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на аппарате Somatom Definition AS.

4. Электроэнцефалография (ЭЭГ) на аппарате NI-HON KONDEN EEG-1200K.

Индекс извитости рассчитывали как отношение длины извитой артерии к ее физиологичному ходу, используя следующую формулу: Индекс извитости = длина сонной артерии/Расстояние между начальной и конечной точкой [11].

## Результаты исследования и их обсуждение

**Анамнез заболевания:** В 1986 г. пациентка прошла лечение в отделении гастроэнтерологии, с каким диагнозом – не помнит. С 2001 г. были зарегистрированы эпизоды артериальной гипертензии, на фоне чего в 2006 г. перенесла повторные субарахноидальные кровоизлияния. В 2007 г. была прооперирована в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко – клипирование шеек двух аневризм (трифуркации правой средней мозговой артерии (СМА) и супраклиновидного сегмента правой внутренней сонной артерии (ВСА)). Неоднократно проходила стационарное обследование и лечение. Последняя компьютерная томография (КТ) головного мозга проходила в 2018 г.: состояние после операции трепанации черепа в области правой височной кости по поводу клипирования аневризмы интракраниальной порции правой ВСА (проходимость артерии не нарушена), клипирования аневризмы д/3 правой среднемозговой артерии в д/3 (умеренный стеноз СМА в д/3). Наблюдались особенности формирования Виллизиева круга. Венозный отток от черепа не нарушен. Относительно низкие разноуровневые бифуркации общей сонной артерии (ОСА). Неоднократно получала стационарное лечение; последняя госпитализация в неврологическое отделение Центрального Клинического Госпиталя в марте 2021 г. с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия», выписана с улучшением. Ухудшение состояния 10.10.2022 г., когда по скорой медицинской помощи (СМП) доставлена в Городскую Клиническую Больницу г. Махачкала с диагнозом «Транзиторная ишемическая атака в бассейне СМА» от 10.10.22 г.

**Изменение клинического течения заболевания.** Диагноз при первой госпитализации (2015), основной: I69.0 (66240). Дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени. Последствия повторных субарахноидальных кровоизлияний от 2006 г. Клипирование аневризм области супраклиновидного сегмента правой ВСА и трифуркации правой СМА от 2007 г. Право-

Таблица 1

Динамика жалоб по годам

Table 1

Dynamics of complaints by year

| Жалобы                                                                                         | Год/возраст                  |                            |                             |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                | 2015 г./47 лет.<br>МК № 1812 | 2016 г./48 лет<br>МК № 659 | 2021 г./53 года<br>МК № 301 | 2024 г./56 лет.<br>МК № 73 |
| Головная боль                                                                                  | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Головокружение несистемного характера                                                          | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Страхи                                                                                         | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Снижение памяти                                                                                |                              | +                          | +                           | +                          |
| Непереносимость посторонних звуков                                                             |                              |                            | +                           | +                          |
| Непереносимость резких запахов                                                                 |                              |                            | +                           | +                          |
| Боязнь общественного транспорта                                                                | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Дискомфорт в левой в/к                                                                         | +                            | +                          | +                           |                            |
| Раздражительность                                                                              | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Эмоциональная лабильность                                                                      | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Шум в левом ухе                                                                                | +                            | +                          | +(раздража-<br>ющий)        | +                          |
| Снижение работоспособности                                                                     | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Эпизоды затруднения при подборе слов                                                           | +                            | +                          | +                           | +                          |
| Редкие падения без обмороков                                                                   |                              |                            |                             | +                          |
| Периоды ощущения кома и сдавленности в горле                                                   |                              |                            |                             | +                          |
| Ощущение нехватки воздуха, боли в эпигастрии (преимущественно натошак)                         |                              |                            |                             | +                          |
| Изжога и отрыжка воздухом                                                                      |                              |                            |                             | +                          |
| Склонность к запорам                                                                           |                              |                            |                             | +                          |
| Периодические боли в шейном и поясничном от-<br>делах позвоночника с иррадиацией в правую ногу |                              |                            |                             | +                          |
| Боль в шейном отделе позвоночника                                                              |                              |                            |                             | +                          |
| Периодическое повышение показателей<br>артериального давления                                  |                              |                            |                             | +                          |

Примечание: МК – медицинская карта; + – отмечено наличие симптома в указанном году.

сторонняя пирамидная недостаточность. Астено-вегетативный синдром. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3 степени, АГ 3 степени, риск 4. Н 0. Дорсопатия. Распространенный остеохондроз позвоночника с болевым и мышечно-тоническим синдромом, обострение. Протрузии межпозвонковых дисков L5-S1, L4-L5, L3-L4. Люмбаишиалгия. Полиповидная гиперплазия эндометрия. Множественная миома матки малых размеров с субмукозным ростом одного из узлов. Аденомиоз. Метроррагия. Хроническая железодефицитная анемия. Хронический аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Пресбиопия. Ангипатия сетчатки по гипертоническому типу. Хронический цистит в стадии обострения. Киста правой почки.

Диагноз при последней госпитализации (2024): клинический заключительный, основной: I67.8 (66230) Дисциркуляторная энцефалопатия. Послед-

ствия субарахноидальных кровоизлияний (2006 г.) в виде астено-вегетативных, вестибуло-атактических нарушений, эписиндрома; оперативное лечение от 2007 г. – клипирование шеек двух аневризм. Сопутствующие заболевания: I11.9 Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ). Риск 4. Недостаточность кровообращения (НК) 0. E78 Дислипидемия. Начальные признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий. E06.32 Первичный субклинический гипотиреоз на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Избыток массы тела (ИМТ) 27 кг/м². K29.3 Хронический гастрит, неполная ремиссия. Недостаточность кардии. K76.0 Жировой гепатоз. M54.8 Дорсопатия. Распространенный остеохондроз позвоночника. Хроническая вертеброгенная цервикалгия, люмбаишиалгия, обострение, умеренно выраженный болевой

Таблица 2

Динамика неврологического статуса с 2015 г по 2024 г.

Table 2

Dynamics of neurological status from 2015 to 2024

| Симптом                                                                                                                    | 2015 г. | 2024 г.         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|
| Сознание ясное. Активна. Ориентирована правильно. Речь не изменена                                                         | +       | +               |
| Фиксирована на ощущениях                                                                                                   | +       | +               |
| Эмоциональная лабильность                                                                                                  | –       | +               |
| Чувство неполного выдоха                                                                                                   | +       |                 |
| Реакция зрачков на свет хорошая, движения глазных яблок в полном объеме, болезненные                                       | +       | +               |
| Носогубные складки асимметричные                                                                                           | +       | +               |
| Нистагм горизонтальный мелкозрачковый                                                                                      | +       | +               |
| В позе Ромберга пошатывание назад и вправо                                                                                 | +       | +               |
| Язык – легкая девиация вправо                                                                                              | +       | +               |
| Походка: неустойчивая, под контролем зрения                                                                                | +       | +               |
| Сухожильные, периостальные рефлексы: оживлены, симметричны, с незначительным акцентом справа                               | +       | +               |
| Расширение рефлексогенных зон, резко снижен левый ахиллов рефлекс                                                          | +       | +               |
| 2-сторонний симптом Маринеско–Радовичи (подергивание мышцы подбородка, вызываемое поглаживанием определенной части ладони) | +       | +               |
| Пальце-носовую пробу выполняет с интенцией с 2 сторон, ярче справа                                                         | +       | С двух сторон + |
| Чувствительные нарушения: генмигипестезия справа                                                                           | +       | +               |
| Симптом Лассега 55–60 градусов с 2 сторон                                                                                  | +       | +               |
| Выраженные вегетативные стигмы                                                                                             |         | +               |

Таблица 3

Результаты изучения МСКТ по годам

Table 3

Multispiral computed tomography (MSCT) study results by year

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Описание МСКТ ангиографии (АГ) по годам | 2015 г. Брахиоцефальные артерии (БЦА) отходят от дуги аорты тремя основными стволами в обычном порядке; ход общей сонной артерии (ОСА), подключичных, позвоночных артерий, внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА) в экстракраниальных сегментах преимущественно прямолинейный, без стенозов. Относительно низкие разноуровневые бифуркации ОСА | 2021 г. По сравнению с данными МСКТ-АГ 2015–2017–2018 г. без отрицательной динамики. БЦА отходят от дуги аорты тремя основными стволами в обычном порядке; ход ОСА, подключичных, позвоночных артерий, ВСА, НСА в экстракраниальных сегментах преимущественно прямолинейный. Относительно низкие разноуровневые бифуркации ОСА | 2024 г. По сравнению с данными МСКТ-АГ от 2021 г. без явной отрицательной динамики. БЦА отходят от дуги аорты тремя основными стволами в обычном порядке; ход ОСА, подключичных, позвоночных артерий, ВСА, НСА в экстракраниальных сегментах преимущественно прямолинейный. Извитость средней трети экстракраниального сегмента левой внутренней сонной артерии по типу S-образного кинкинга, с признаками формирования умеренной септы-перегиба на вершине угла извитости (заметное усиление степени перегиба по сравнению с ранее выполненными исследованиями) |
| Индекс извитости (ИИ)                   | 1,16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Согласно классификации М. Ciccone       | Изгиб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Изгиб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Изгиб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Согласно классификации Н. Metz          | Мягкий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Мягкий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Выраженный                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |





Рис. 1 МСКТ АГ 2015 Общий вид извитости в 2015 г.  
Fig. 1 MSCT AG 2015 General view of tortuosity in 2015

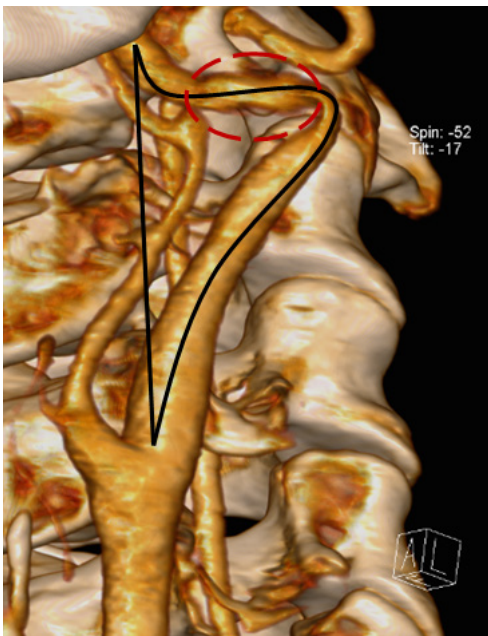


Рис. 2. МСКТ АГ 2024. Расчет индекса извитости  
Fig. 2. MSCT AG 2024 Calculation of the tortuosity index

Таблица 4

Изменения по данным МСКТ АГ с 2015 г. по 2024 г.

Table 4

Changes according to MSCT AG data from 2015 to 2024

| Сегмент сонных артерий                                                                                                                                         | 2015 г. | 2024 г.                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Брахиоцефальные артерии отходят от дуги аорты тремя основными стволами в обычном порядке                                                                       | +       | +                                                                                                                                                                                             |
| Ход ОСА, подключичных, позвоночных артерий, ВСА, НСА в экстракраниальных сегментах преимущественно прямолинейный, без стенозов                                 | +       | Извитость по типу S-образного кинкинга средней трети экстракраниальной порции левой внутренней сонной артерии, с признаками формирования умеренной септы-перегиба на вершине колена извитости |
| Аплазия порции P1 левой заднемозговой артерии с формированием ее дистальных отделов за счет хорошо представленной левой задней соединительной артерии          | +       | +                                                                                                                                                                                             |
| Правая задняя мозговая артерия (ЗМА) сформирована стандартно                                                                                                   | +       | +                                                                                                                                                                                             |
| В супраклиноидной порции интракраниального сегмента правой ВСА, а также в д/3 правой среднемозговой артерии визуализируются гемостатические клипсы («бульдог») | +       | +                                                                                                                                                                                             |
| Выявляется умеренный стеноз правой СМА перед зоной клипирования ее аневризмы                                                                                   | +       | +                                                                                                                                                                                             |

и мышечно-тонический синдром. К86.1 Хронический панкреатит вне обострения. Киста правой почки. Н52.2 Смешанный астигматизм слабой степени, пресбиопия, фоновая ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз. N95.2 Миома матки малых размеров. Жидкостное образование левого яичника малых размеров (2,9 мм). Атрофический вагинит. Бактериальный вагиноз (диагноз открыт). Менопауза с 2016 г.

В 1951 г. М. М. Riser впервые предположил, что патологическая извитость сонных артерий может быть причиной церебральной ишемии [12]. Симптомы САИ

могут быть различными и могут включать боли в различных частях тела, нарушения зрения, слабость в конечностях и другие неврологические симптомы. Мы проанализировали динамику изменений в жалобах и изменения в неврологическом статусе за весь срок наблюдения, что представлено в таблицах.

Изменения в жалобах больной представлены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что мозговая симптоматика постоянно усугублялась. Также известно, что множественные аневризмы мозговых сосудов при рассматриваемом синдроме

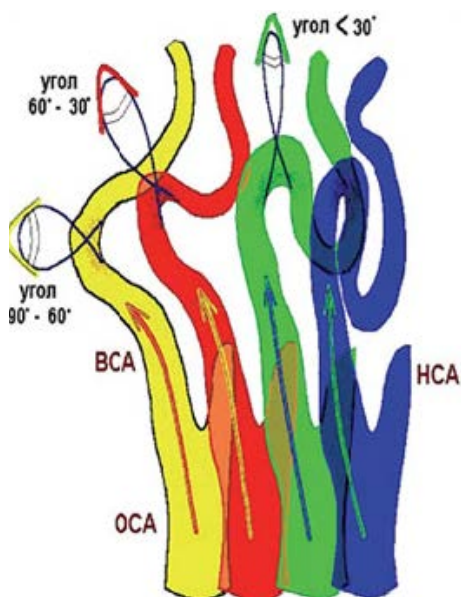


Рис. 3. Изображение из статьи Родина (Ю. В. Родин, 2006)  
Fig. 3. Image from the article by Rodin (Yu. V. Rodin, 2006)

приводят к синкопальным состояниям и церебральной дисфункции [10], что было отмечено и в нашем наблюдении.

На всем протяжении наблюдения фиксировали неврологический статус больного, результаты представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, изменения в неврологическом статусе были выражены незначительно. Однако отмечена тенденция к увеличению их количества.

При этом на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдались следующие изменения, которые представлены в табл. 3.

Коэффициент корреляции ( $r$ ) равен  $-0,314$ . Связь между исследуемыми признаками – обратная, сила связи по шкале Чеддока – умеренная. Число степеней свободы ( $f$ ) составляет 2 t, критерий Стьюдента равен 0,468.

Мы использовали классификации М. Сиссоне и Н. Metz для иллюстрации того, что изменения с 2015 г. по 2021 г. как извитость не определяются. Согласно нашим наблюдениям, извитость имеет тенденцию к «складыванию» с образованием септы в области наименьшего угла. Эта динамика представлена на рис. 1, 2.

В красном круге расширения. В литературе отмечено то, что частичная утрата эластических волокон может приводить к формированию множественных аневризм, вследствие чего сосуд приобретает вид «нити бус» [13]. Изменения, которые отмечены красным кругом, являются начальным этапом образования «нити бус».

В основу классификации М. Сиссоне положены различия в величине угла между теоретической осью сосуда и его реальным направлением [9]:

- 1) 45–89° – tortuosity (изгиб);
- 2) 90–120° – kinking (петлеобразование);
- 3) более 120° – coiling (перегиб под углом).

Согласно классификации Metz, кинкинг может быть мягким (90–60°), умеренным (60–30°) и выраженным (менее 30°). Данная система основана на

Таблица 5

Изменения при ЭЭГ (по годам)

Table 5

Changes in EEG (by year)

| Год  | Результаты ЭЭГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2015 | Регистрируются выраженные диффузные изменения без очага в виде дезорганизованной кривой с преобладанием быстрых колебаний. Основной ритм сниженного индекса замедлен по частоте, периодически значительно замедлен – могут быть когнитивные и мнестические расстройства. Типичной эпилептической активности не зарегистрировано. Периоды гиперсинхронной медленноволновой активности расценены как снижение порога судорожной готовности мозга. Ирритативные изменения не зарегистрированы. Признаки выраженной дисфункции верхнестебельных структур мозга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2016 | Регистрируются выраженные диффузные изменения без очага в виде дезорганизованной кривой с преобладанием быстрых колебаний. Основной ритм сниженного индекса замедлен по частоте. Типичная эпилептическая активность не зарегистрирована. Снижение порога судорожной готовности мозга в виде частых всплесков заостренных альфа-волн, заостренных полифазных комплексов с амплитудным преобладанием в правом полушарии, которые учащаются в пробе с гипервентиляцией. Ирритативные изменения не зарегистрированы. Признаки выраженной дисфункции ствольных структур мозга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2021 | Регистрируются выраженные диффузные изменения без очага в виде дизритмичной кривой с преобладанием быстрых колебаний. Основной ритм дезорганизован: с нарушением регуляции частоты различной формы.<br>В течение всей записи, особенно в пробе с гипервентиляцией, регистрируются частые билатерально-асинхронные всплески медленных волн, приближающихся по форме к комплексам «полиспайк-волна» с амплитудным преобладанием в правых лобно-центральных отведениях (до 200 мкВ). Ирритативные изменения не зарегистрированы. Признаки выраженной дисфункции верхнестебельных структур мозга. При регистрации ЭЭГ с 2015 г. по 2019 г. наблюдались всплески медленных волн, которые постепенно становились более частыми и увеличивались по амплитуде, волны по форме приближались к комплексам. Эта пароксизмальная активность регистрировалась в основном в пробе с гипервентиляцией на фоне организованного основного ритма. Изменения в данной записи расценены как существенная отрицательная динамика в виде формирования эпилептической активности и дезорганизации основного ритма |

значении наиболее острого угла изгибов сонной артерии [14].

Одним из базовых методов исследования особенностей пространственной конфигурации извитости является МСКТ АГ, позволяющая оценить конфигурацию извитости в разных плоскостях. МСКТ АГ широко используется при патологической извитости ВСА [15–19].

Ю. В. Родин (2006) в своих исследованиях показал, что при дегенеративных изменениях в стенке извитого сосуда (а без изменения гистологической структуры невозможно возникновение конфигурационных аномалий) кровотоков по зоне изгиба носит ремоделирующий характер. Принято считать, что любой изгиб при определенных условиях стремится к схлопыванию [20], т. е. возникновению ангулярного перегиба и формированию септы, что мы и выявили у пациентки. Данный процесс во времени схематично изображен на рис. 3.

В адвентиции Ю. В. Родин выявил фиброзный процесс с наибольшей выраженностью по малой кривизне извитости, который фиксирует артерию в изогнутом положении. Постоянная фиксация артерии в изогнутом состоянии приводит не только к стенозированию, но и к перестройке в сосудистой стенке с формированием подушкообразного утолщения зоны постстенотического расширения. В таких расширениях был выявлен коллаген IV типа [14].

Изменения на электроэнцефалографии в динамике представлены в табл. 5.

Полученные нами результаты при ЭЭГ вполне соответствуют данным, полученным из литературных источников [21].

## Заключение

Благодаря современным методам диагностики и стабильному развитию хирургических технологий прогноз для пациентов с САИ существенно улучшился. Однако учитывая редкость этого заболевания и его переменный характер, дальнейшие исследования и разработка новых подходов к диагностике и лечению все еще являются актуальной задачей, направленной на более глубокое понимание патогенеза, совершенствование диагностических методов и разработку эффективных стратегий лечения пациентов с данным синдромом.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Литература / References

1. Arterial tortuosity. National Center for Advancing Translational Sciences. URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/774/arterial-tortuosity-syndrome> (accessed: 20.07.2024).
2. Callewaert B, De Paepe A, Coucke P, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A. Arterial Tortuosity Syndrome. In: GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
3. Ertugrul A. Diffuse tortuosity and lengthening of the arteries. *Circulation*. 1967;(36):400-407.
4. Lees MH, Menash EV, Sunderland CO et al. Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple pulmonary artery steno-

ses and tortuous systemic arteries. *J Pediatr*. 1969;75(6):1031-1036.

5. Белозеров Ю.М. Наследственный синдром извитых артерий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 4. – С. 20–23. [Belozarov YuM. Nasledstvennyy sindrom izvilistykhn arteriy. *Ros Vestn Perinatol Pediatr*. 2013;(4):20-23. (in Russ.)].

6. Zenteno MA, Santos-Franco JA, Moscote-Salazar LR, Lee Á. Endovascular remodeling of tortuous cervical segments of the internal carotid artery that hinder the management of complex intracranial aneurysms. *Romanian Neurosurg*. 2013;20(3):249-259. Doi: 10.2478/romneu-2013-0008.

7. Cai Y, Spelle L, Wang H, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, Moret J. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1096-1102. Doi: 10.1227/01.neu.0000185583.25420.df.

8. Blanc R, Deschamps F, Orozco-Vasquez J, Thomas P, Gaston A. A 6F guide sheath for endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2007;49(7):563-566. Doi: 10.1007/s00234-007-0233-1.

9. Клиническая ангиология : руководство. В 2 т. Т. 1. / под ред. А.В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 808 с. [Clinical Angiology : guide. In 2 vols. Vol. 1. / eds by AV Pokrovskii. Moscow, Meditsina, 2004:808. (In Russ.)].

10. Naunheim MR, Walcott BP, Nahed BV et al. Arterial tortuosity syndrome with multiple intracranial aneurysms: a case report. *Arch Neurol*. 2011;68(3):369-371. Doi: 10.1001/archneurol.2011.29.

11. Хетеева Э.Э., Виноградова Э.Р., Зяблова Е.И и др. Индекс извитости внутренней сонной артерии как возможный предиктор инсульта // Диагност. и интервенционная радиол. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 6–12. [Kheteeva EE, Vinogradova ER, Zhablova EI, Mirzaeva MA, Derbilova VP. Internal carotid artery tortuosity index as a possible predictor of stroke. *Diagnost Interventional Radiol*. 2023;17(2):6-12. (in Russ.)]. Doi: 10.25512/DIR.2023.17.2.01.

12. Riser MM, Geraud J, Ducoudray J, Ribaut L. Long internal carotid artery with vertigo syndrome. *Rev Neurol*. 1951;(85):145-151.

13. Кузык Ю.И. Фиброзно-мышечная дисплазия внутренней сонной артерии // Патология. – 2015. – № 1. – С. 35–38. [Kuzyk YuI. Fibromuscular dysplasia of internal carotid artery. *Pathology*. 2015;(1):35-38. (in Russ.)]. Doi: 10.34689/SH.2021.23.6.015.

14. Каплан М.Л. Патологическая извитость сонных артерий: история вопроса, этиология, распространенность, классификация (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 1. – С. 11–16. [Kaplan ML. Pathologic tortuosity of carotid arteries: background, etiology, prevalence, classification (literature review). *Problems Health Ecol*. 2013;(1):11-16. (in Russ.)]. Doi: 10.51523/2708-6011.2013-10-1-2.

15. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2013. – 72 с. [Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons. National clinical recommendations. *Natsional'nyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s zabolevaniyami brakhiotsefal'nykh arteriy*. Moscow, Ministerstvo zdravooohranenija RF, 2013:72. (In Russ.)].

16. Yu K, Zhong T, Li L, Wang J, Chen Y, Zhou H. Significant association between carotid artery kinking and leukoaraiosis in middle-aged and elderly chinese patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;(24):1025-1031. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.030.



17. Yu J, Qu L, Xu B, Wang S, Li C. Current understanding of dolichoarteriopathies of the internal carotid artery: a review. *J Int J Med Sci.* 2017;14(8):772-784. Doi: 10.7150/ijms.19229.

18. Иванова О.В. Оптимизация диагностической и хирургической тактики у пациентов с патологической деформацией внутренних сонных артерий: автореф. дис. ... к.м.н. – Тверь, 2019. [Ivanova OV. Optimization of diagnostic and surgical tactics in patients with pathological deformation of the internal carotid arteries: Abstract of the dissertation for the degree of Cand. Med. Sci. Tver; 2019.

19. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. – М.: Мир, 1981. – 624 с. [Caro C, Pedley T, Schroter R, Seed W. The mechanics of the circulation. Moscow: Mir, 1981:624. (in Russ.)].

20. Родин Ю.В. Исследование потоков крови при патологической S-образной извитости сонных артерий // Міжнародний неврол. журн. – 2006. – Т. 4, № 8. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2465> (дата обращения: 28.07.2024). [Rodin YuV. Study of blood flows in pathological S-shaped tortuosity of carotid arteries. *Int Neurol J.* 2006;4(8). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2465> (accessed: 28.07.2024) (in Russ.)].

21. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов, А.Г. Санадзе. – Таганрог, 1997. – С. 252–274. [Gekht BM, Kasatkina LF, Samoilov MI, Sanadze AG. Electromyography in diagnostics of neuromuscular diseases. Taganrog, 1997:252-274. (in Russ.)].

### Информация об авторах

**Сухарева Татьяна Викторовна** – кандидат медицинских наук, зав. отделением сосудистой хирургии городской боль-

ницы г. Королева, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-0073-160X, e-mail: suharewa.tatiana@yandex.ru.

**Батрашов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0009-0002-9766-4518, e-mail: profbatrashov@mail.ru.

**Коньсов Марат Нурышевич** – доктор медицинских наук, Атырауский областной кардиологический центр, Атырау, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0002-7848-4231, e-mail: mconus@mail.ru.

**Морозов Константин Моисеевич** – доктор медицинских наук, Клиника ММС, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4167-5261, e-mail: Morozovkonstantin@yandex.ru.

**Колесник Дмитрий Иванович** – государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9531-3410, e-mail: xrey@yandex.ru

### Authors information

**Sukhareva Tatyana V.** – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Vascular Surgery Department, City Hospital, Korolev, Moscow, Russia, e-mail: suharewa.tatiana@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0073-160X.

**Batrashov Vladimir A.** – Doctor (MD) of Medical Sciences, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia, e-mail: profbatrashov@mail.ru, ORCID: 0009-0002-9766-4518.

**Konysov Marat N.** – Doctor (MD) of Medical Sciences, Atyrau Regional Cardiology Center, Atyrau, Republic of Kazakhstan, e-mail: mconus@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7848-4231.

**Morozov Konstantin M.** – Doctor (MD) of Medical Sciences, MMS Clinic, Moscow, Russia, e-mail: Morozovkonstantin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4167-5261.

**Kolesnik Dmitry I.** – Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russia, e-mail: xrey@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9531-3410.

УДК 616.24-005.755

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-139-148

В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ

## 100 лет эволюции радионуклидной диагностики. Исследование микроциркуляции легких

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.09.24 г.; принята к печати 18.10.24 г.

### Резюме

В статье представлены этапы развития радиологических методов исследования от открытия радиоактивных элементов до современных методов радионуклидной диагностики. Основное внимание уделяется методам исследования кровообращения в легких, с указанием их достоинств, недостатков, показаниям и противопоказаниям к выполнению исследований, вариантам обработки результатов и их интерпретации. Также рассматриваются возможности дифференциальной диагностики заболеваний легких на примере гистиоцитоза Х и лимфангиолейомиматоза. В статье не рассматриваются вопросы ПЭТ-КТ диагностики.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, вентиляция, радиология, радиоактивность, сцинтиграфия, тромбоэмболия, шунтирование

**Для цитирования:** Золотницкая В. П. 100 лет эволюции радионуклидной диагностики. Исследование микроциркуляции легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):139–148. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-139-148.

UDC 616.24-005.755

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-139-148

VALENTINA P. ZOLOTNITSKAYA

## 100 years of evolution of radionuclide diagnostics. Study of lung microcirculation

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022  
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

Received 06.09.24; accepted 18.10.24

### Summary

The article presents the stages of development of radiological research methods from the discovery of radioactive elements to modern methods of radionuclide diagnostics. The main attention is paid to methods of studying blood circulation in the lungs, with indication of their advantages, disadvantages, indications and contraindications for research, options for processing the results and their interpretation. The possibilities of differential diagnostics of lung diseases, for example, histiocytosis X and lymphangioleiomyomatosis are also discussed. The article does not address the issues of PET-CT diagnostics.

**Keywords:** microcirculation, ventilation, radiology, radioactivity, scintigraphy, thromboembolism, bypass surgery

**For citation:** Zolotnitskaya V. P. 100 years of evolution of radionuclide diagnostics. Study of lung microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):139–148. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-139-148.

История развития радиоактивности и применения ее в медицине связана с именем выдающейся женщины Марии Склодовской-Кюри, первой женщины, удостоенной Нобелевской премии по физике в 1903 г. (совместно с Пьером Кюри и Антуаном Беккерелем) за открытия в области радиоактивности, а в 1911 г. Нобелевской премии по химии за выдающиеся заслуги в развитии химии: открытие элементов радия и полония. Ею же было введено понятие «радиоактивность» и были впервые применены радионуклиды в медицинских целях. При вручении Марии Склодовской-Кюри Нобелевской премии в 1903 году было дано опреде-

ление радиоактивным элементам: «Радиоактивными элементами называют особые химические элементы, характеризующиеся самопроизвольным атомным испусканием так называемых альфа-, бета- и гамма-лучей. Это лучеиспускание связано с атомными превращениями...», и, по сути, был задан вектор развития лучевой диагностики и лучевой терапии: «...действуют на эпидерму и глубоко поражают кожу подобно Х-лучам, образуя раны, которые требуют для заживления иногда нескольких месяцев, оставляя шрамы. В настоящее время делаются попытки использовать это действие при лечении волчанки и рака» [1]. Про-

должателями дела в изучении радиоактивности стали Ирен и Фредерик Жолио-Кюри, которые в 1935 г. получили Нобелевскую премию за открытие искусственной радиоактивности, вызываемой альфа-частицами, и получение ряда искусственных радиоактивных изотопов. С тех пор радиофармацевтические препараты (РФП), а их сотни, используются для диагностики и лечения, некоторые и для того и другого (например, радиоактивный йод). Одни сходят с «арены», другие входят...

Одним из основоположников ядерной медицины является Дьерде де Хевеши (1885–1960), получивший Нобелевскую премию в 1943 году за работу по использованию изотопов в качестве меченых атомов при изучении химических процессов, что открыло путь в изучение функционального состояния органов и систем организма. Из его речи при вручении Нобелевской премии «наиболее значительным результатом, полученным при исследованиях с применением изотопных индикаторов, является открытие динамического состояния компонентов организма» [2].

Все методики радионуклидной диагностики основаны на использовании так называемых радиофармацевтических препаратов (РФП) и специальных радиологических приборов (гамма-камер). Методики радионуклидной диагностики прошли путь от автордиографии (А. Беккерель, 1896 г.), радиометрии (счетчик Гейгера, 1908 г.) до радиографии, сканирования (1950-е гг.), сцинтиграфии и использования камер Ангера (1958), а также до совмещенных (гибридных) технологий в наше время. Большой вклад в развитие радионуклидной диагностики внес Hal Oscar Anger (1920–2005), американский инженер – электрик и биофизик, благодаря своему изобретению диагностической сцинтилляционной камеры, позволяющей врачам наблюдать за метаболическими процессами, происходящими внутри человеческого тела. Hal Oscar Anger автор 15 патентов в области ядерной медицины, сделал значительный шаг вперед в диагностике и лечении опухолей мозга, нарушений костного мозга и определил направление в диагностике различных заболеваний у человека. Он по сути первопроходец в этом направлении. А сейчас, в XXI веке, в лучевой диагностике уже активно используются гибридные аппараты – ОФЭКТ – КТ; ПЭТ – КТ; ПЭТ – МРТ и даже ПЭТ – МРТ – КТ [3]. И конечно, без этих высокоточных методов диагностики нельзя обойтись в онкологии, кардиологии и кардиохирургии, неврологии и нейрохирургии, пульмонологии и других областях медицины. Они нужны для выявления распространения процесса на другие органы и ткани (при системном характере заболеваний), оценки активности процесса, контроля за динамикой процесса и эффективностью его терапии, например ПЭТ – КТ при лимфомах.

В 90-х годах XX века возможности радионуклидной диагностики существенно расширились с внедрением в практику позитронно-эмиссионной томографии, и в настоящее время – совмещенных аппаратов (ПЭТ-КТ). Потенциал ПЭТ-КТ в значительной степени определяется арсеналом доступных радиофармпрепаратов (РФП). Выбор подходящего

РФП позволяет изучать с помощью ПЭТ такие разные процессы, как метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессию генов и т. д. Использование РФП, относящихся к различным классам биологически активных соединений, делает ПЭТ достаточно универсальным инструментом современной медицины, особенно в онкологии. Помимо давно известного РФП фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ), находят применение новые трассеры в ПЭТ-визуализации, такие как F18 – Тирозин для диагностики глиомы и других злокачественных опухолей головного мозга; F18 – Холин для диагностики рака предстательной железы и поиска отдаленных метастазов; C11 – Ацетат для выявления гепатоцеллюлярного рака, рака почки, рака простаты; F18 – Дофамин для выявления нейроэндокринных опухолей и карциноидных опухолей.

Для выявления нарушений кровообращения остается основным методом радионуклидной диагностики метод ОФЭКТ и наиболее часто используемый радионуклид – 99mTc.

Изучение микроциркуляции в легких началось с разработки радионуклидных методик исследования легких с использованием эмболизирующих радиофармпрепаратов. Способ был разработан и в реальную практику вошел в 60-е годы, благодаря работам G. V. Taplin et al. (1961–1966) [4]. В работах G. Walter, W. G. Wolfe [5] по экспериментальному моделированию эмболии легочной артерии у собак были продемонстрированы возможности перфузионной сцинтиграфии в выявлении нарушений микроциркуляции, что позволило установить полное выключение перфузии в легких с частичным снижением вентиляции при острой эмболии, с последующим восстановлением вентиляции через 48 часов, и сохраняющимся нарушением кровотока в течение месяца. Тем самым авторы показали значимость оценки нарушений перфузии при заболеваниях легких, объясняя это «альвеоло-васкулярными» и «бронхо-васкулярными» рефлексам.

Используемые методики предназначены для оценки структурно-функционального состояния легких и трахеобронхиального дерева, прежде всего сосудистой сети легких; выявления эмболического поражения сосудистого русла легких с определением объема нарушенной перфузии – перфузионная сцинтиграфия, ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ; воздухоносных путей и функциональной активности эпителия бронхов, выявления вентиляционных нарушений при выполнении вентиляционной сцинтиграфии; структурных изменений легких и/или легочных артерий и сопоставление полученных данных с участками измененной перфузии и/или вентиляции – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия.

Метод ОФЭКТ применяется и для определения метаболических процессов в легких на клеточном и молекулярном уровне, что наиболее важно при выявлении онкологических процессов и при системном поражении. Уже много лет успешно применяется цитрат Ga-68, он хорошо зарекомендовал себя в качестве РФП для радионуклидной диагностики системного гранулематозного заболевания – саркоидоза, лимфом, мелкоклеточного рака легких [6, 7].



Сцинтиграфия с этим РФП особенно эффективна для динамического наблюдения за больными с верифицированными злокачественными новообразованиями в динамике химио- или лучевой терапии. В диагностике нейроэндокринных опухолей используются препараты-аналоги соматостатина с применением хелатора Туг3-октреотида (ТОС) и гидразиноникотиновой кислоты (HYNIC), меченные Tc99m [8–12]. В радиоиммунной диагностике используют также такие меченые аналоги соматостатина, как  $^{111}\text{In}$ -DTPA,  $^{111}\text{In}$ -DOTA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НЕОТЕК [13]. Указанные препараты применяют не только для диагностики ряда нейроэндокринных опухолей, но и лимфом, мелкоклеточного рака легких. В последнее время в ядерной онкологии стали активно использоваться комплексы технеция-99m с метоксиизобутил-изонитрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и тетрофосмином (миовью), благодаря способности этих РФП к усиленной аккумуляции в митохондриях злокачественных клеток. Наиболее активно эти индикаторы используют для выявления рака молочной железы, опухолей легких, лимфом и миеломной болезни [14, 15]. К специфическим РФП, проникающим в опухолевые клетки и включающимся в метаболизм опухолей, относятся также изотопы йода  $^{123}\text{I}$  и  $^{123}\text{I}$ -йодбензилгуанидин (МИБГ) и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ДМСА.

Основным методом диагностики нарушений кровообращения легких с 60-х годов прошлого века остается перфузионная сцинтиграфия (рис. 1, а), а в нынешних условиях – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) (рис. 1, б) или в гибридном выполнении ОФЭКТ/КТ (рис. 1, в). Метод основан на визуализации артериоло-капиллярного русла легких с помощью  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО (макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки крови), меченные технецием – 99 (молибденовый генератор). В настоящее время в качестве препарата, содержащего МАО, применяется Макротех $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (ООО «Диамед», Россия). При внутривенном введении МАО эмболизируют небольшую часть капилляров легких и распределяются пропорционально кровотоку. Частицы диаметром 10–90 мкм, большинство из них находится в диапазоне 10–40 мкм, временно окклюзируют капиллярный кровоток, при этом эмболизация подвергается 1:10000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции легких и является безопасным для пациента. Эмболизация длится в течение 5–8 часов. Эффективная доза облучения составляет от 1,2 до 2,4 мЗв.

Основные показания для выполнения перфузионной сцинтиграфии/ОФЭКТ легких:

- 1) диагностика тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и динамический контроль лечения;
- 2) интерстициальные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и динамический контроль лечения;
- 3) оценка перфузии легких перед и после трансплантации/резекции легкого или его участка;
- 4) оценка степени легочной гипертензии при врожденных пороках сердца и заболеваниях легких (сердечные шунты, стеноз легочной артерии, артериовенозные фистулы).

Противопоказанием для выполнения радиологического исследования легких является беременность,

за исключением жизнеугрожающего состояния. Относительное противопоказание – период лактации у женщин (кормление грудью должно быть прекращено на 24 часа после введения Tc99m-МАО) [16].

При анализе результатов радиологических методов исследования необходимо учитывать физиологическое (зоны Веста) и функциональное состояние легочного кровотока [17, 18].

Вентиляционная сцинтиграфия выполняется в ограниченном количестве изотопных лабораторий замкнутого контура, что связано с особыми условиями выполнения исследований. Принцип методики основан на временном оседании после ингаляции газообразных нуклидов или тонкодисперсных аэрозолей РФП на поверхности проводящих и газообменивающих воздухоносных путей. Оценка легочной вентиляции с помощью радиоизотопного сканирования проводится при использовании воздушно-газовой смеси, содержащей радиоактивные изотопы ( $^{81}\text{Kr}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{127}\text{Xe}$  или Tc-99m-Пентатех), причем ингаляционное введение препарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Пентатех (ООО «Диамед», Россия) позволяет проводить это исследование в стандартной изотопной лаборатории, оснащенной дополнительным оборудованием – небулайзер с регулируемой подачей кислорода для выполнения вентиляционной сцинтиграфии [19]. Это исследование показано к выполнению у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких, при планировании трансплантации легких [20], и, прежде всего, для диагностики тромбоэмболии легочной артерии при условии выполнения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, что указано в клинических рекомендациях для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2022) [21, 22]. Вентиляционную сцинтиграфию сочетают с перфузионной для увеличения специфичности сцинтиграфии в выявлении тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), предполагая, что вентиляция в области эмболической обструкции сосуда должна быть нормальной. Однако, при ТЭЛА давностью в несколько суток вторично страдает также и вентиляция, что может приводить к ложноотрицательным результатам вентиляционно-перфузионного анализа [23]. Проведенные проспективные исследования (PIOPED, 1990, и PISA-PED, 1996), в которых проводился сравнительный анализ перфузионной, вентиляционной сцинтиграфии легких и рентгенологических данных, показали, что чувствительность изолированной перфузионной сцинтиграфии при ТЭЛА в два раза выше вентиляционно-перфузионной [24–26]. Перфузионная сцинтиграфия (ПС) при ТЭЛА имеет чувствительность 83 % и специфичность 93 %. Точность ПС при исключении ТЭЛА достигает 100 %. Таким образом, сочетанное выполнение компьютерной томографии органов грудной полости и перфузионной сцинтиграфии (ОФЭКТ) легких будет более информативно, чем анализ вентиляционной и перфузионной сцинтиграфии.

При тромбоэмболии количество и площадь перфузионных дефектов превалирует над вентиляционными дефектами и V/Q соотношение меньше 1. При совпадающих V/Q дефектах анализ сцинтиграмм необходимо сочетать с рентгенологическими данными,

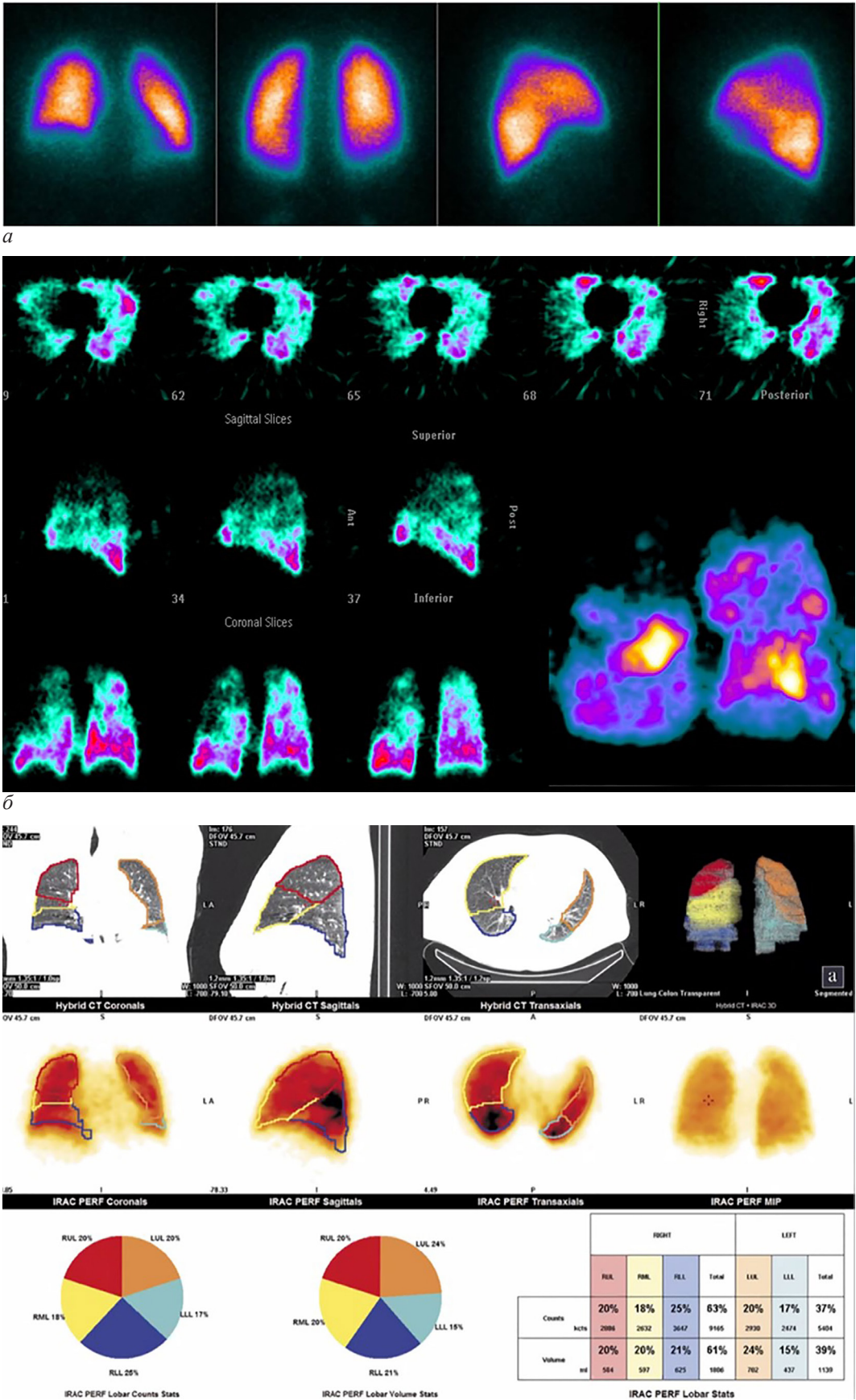


Рис. 1. Методы исследования микроциркуляции в легких: *a* – перфузионная сцинтиграфия легких в 4 проекциях, норма; *b* – ОФЭКТ легких. Диффузная эмфизема; *c* – совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование. Норма. Обработка исследования ОФЭКТ-КТ в приложении Q. Lung. Практически полное соответствие между объемом долей легких и накоплением в них РФП (собственные данные)

Fig. 1. Methods of studying microcirculation in the lungs: *a* – Perfusion lung scintigraphy in 4 projections, the norm; *b* – Lung SPECT. Diffuse emphysema; *c* – Combined SPECT-CT study. The norm. Processing of the SPECT-CT study in the Q. Lung application. Lung. There is an almost complete correspondence between the volume of lung lobes and the accumulation of RFP in them (Researcher's own data)



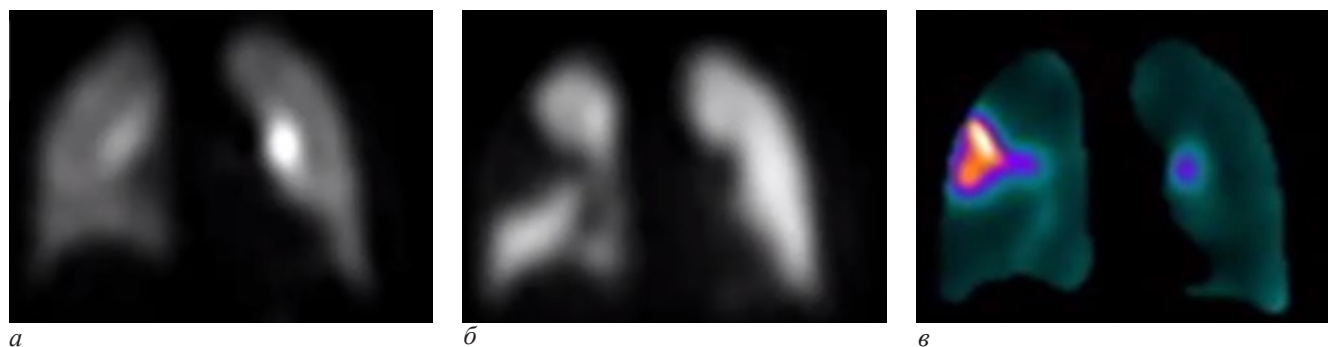


Рис. 2. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких у пациента с ТЭЛА: *a* – вентиляция; *б* – перфузия; *в* – V/Q соотношение. При острой ТЭЛА – вентиляционно-перфузионное несоответствие

Fig. 2. Ventilation perfusion lung scintigraphy in a patient with PE: *a* – venation; *б* – perfusion; *в* – V/Q ratio. In acute PE, there is a ventilation-perfusion discrepancy

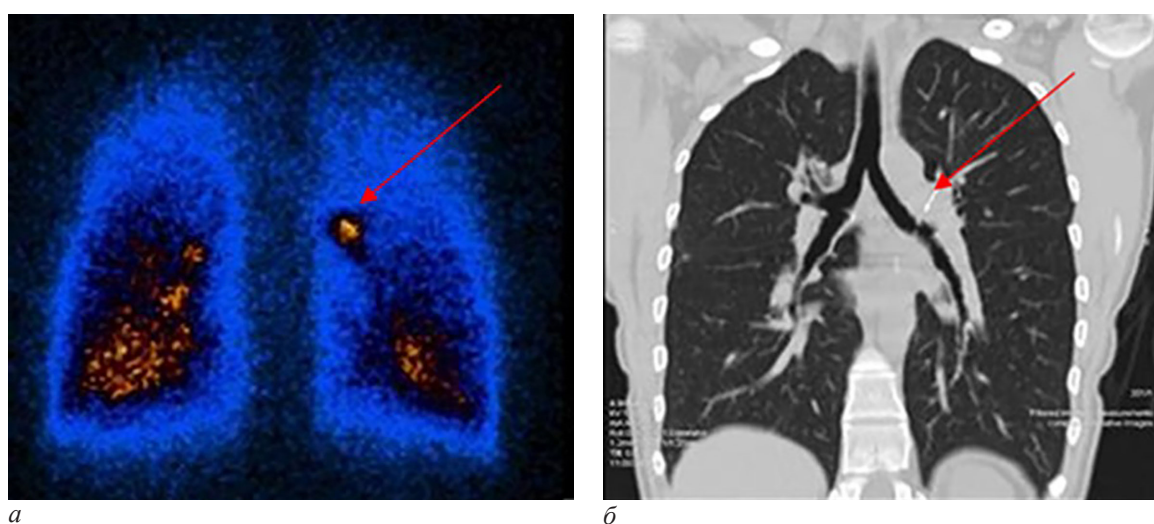


Рис. 3. Вентиляционная сцинтиграмма (задняя проекция) (*a*) и коронарная реконструкция КТ ОГК (*б*). Состояние после двусторонней трансплантации легких: очаговая задержка ингалируемого РП на уровне левого и правого главного бронхов и признаки пролабирования слизистой оболочки бронха по данным компьютерной томографии

Fig. 3. Ventilation scintigram (posterior projection) (*a*) and coronal reconstruction of chest CT (*б*). Condition after bilateral lung transplantation: focal delay of inhaled RP at the level of the left and right main bronchi and signs of prolapse of the bronchial mucosa according to computed tomography

которые помогают в подтверждении диагноза. Наличие дефектов перфузии, не совпадающих по площади и локализации с вентиляционными дефектами и изменениями на рентгенограмме, свидетельствует о наличии ТЭЛА. То же справедливо и при отсутствии дефектов вентиляции [27].

Для дефектов перфузии эмболического генеза характерны четкая очерченность, треугольная (клиновидная) форма и расположение, соответствующее зоне пораженного сосуда любого калибра (главная ветвь, доля, сегмент, часть сегмента) (рис. 2) [28].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q сцинтиграфия) (в планарном или томографическом режимах) рекомендуется также для выполнения пациентам с подозрением или установленным диагнозом легочной эмболии для исключения или повреждения признаков хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) [29], причем томографический (ОФЭКТ) сбор данных является предпочтительным. Однако несовпадающие вентиляционно-перфузионные дефекты, подобные таковым при ХПЭЛГ, могут наблюдаться также у 7–10 % пациентов с легочной вено-окклюзионной болезнью

и/или легочным капиллярным гемангиоматозом или легочной гипертензией [30].

Вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию рекомендуется выполнять пациентам с трансплантацией легких, для определения функции пересаженных легких. При нарушении вентиляции на уровне главных бронхов, например в местах бронхиальной обструкции, над областью скопления гнойного секрета (рис. 3) выявляется участок гиперфиксации аэрозоля [20, 28].

В последние годы используются гибридные технологии. Выполнение ОФЭКТ-КТ расширяет возможности лечебно-диагностического поиска, уточняя анатомическую область нарушенной функции, способствует более точному определению локализации различных патологических процессов. Гибридная технология ОФЭКТ-КТ использует преимущества рентгенологического и радионуклидного методов, увеличивая чувствительность КТ-ангиопульмонографии (в случае ТЭЛА на сегментарном и субсегментарном уровнях) и специфичность перфузионной ОФЭКТ легких. Чувствительность и специфичность гибридной технологии ОФЭКТ-КТ-



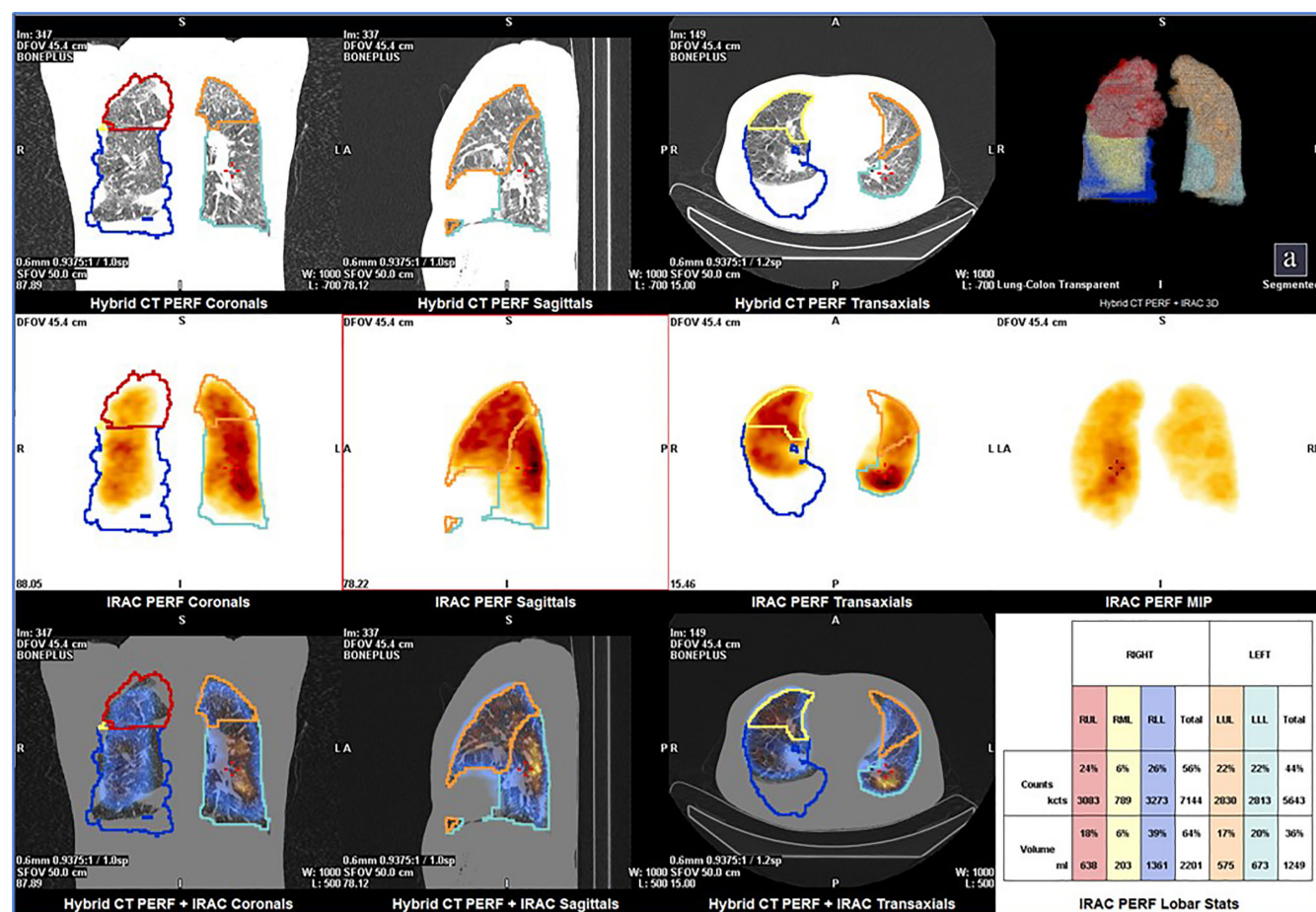


Рис. 4. ОФЭКТ-КТ исследование у пациентки с системной красной волчанкой. Подозрение на ТЭЛА. Д-димер 1230 Нг/мл. При выполнении совмещенного исследования выявлены застойные изменения в виде ретикуляции, уплотнения междольковых перегородок, расширения просветов сосудов. Субплевральные участки консолидации легочной ткани. Зона «матового стекла», формирование инфарктов. Жидкость в плевральной полости. Выраженные диффузные изменения микроциркуляции. Данных за ТЭЛА не получено (собственные данные)

Fig. 4. SPECT-CT study in a patient with systemic lupus erythematosus. Suspicion of PE. D-dimer: 1230 Ng/ml. When performing a combined study, stagnant changes in the form of reticulation, compaction of interlobular partitions, and expansion of vascular lumen were revealed. Subpleural areas of lung tissue consolidation. The «frosted glass» zone, the formation of infarcts. Fluid in the pleural cavity. Pronounced diffuse changes in microcirculation. No data for PE was received (Researcher's own data)

ангиопульмонографии в диагностике ТЭЛА приближается к 100 %. При выполнении ОФЭКТ-КТ появляется возможность просмотра поперечных ОФЭКТ и КТ-срезов, совмещенных данных, сопоставление ОФЭКТ-срезов с атласом сегментов легкого; оценки объема и накопления РП в долях легкого визуально в виде таблицы и диаграммы, постройки 3D-модели перфузии легкого (рис. 4).

Традиционно используется метод ОФЭКТ с  $Tc^{99m}$ -МАО при раке легкого, для выявления степени поражения сосудистого русла, объема функционирующей ткани, что важно для тактики оперативного лечения, а также выявления ТЭЛА у этих больных [7, 31].

ОФЭКТ применяется и при дифференциальной диагностике заболеваний легких. Наибольшая сложность возникает в дифференциальной диагностике гистиоцитоза Х (ГХ) и лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) диффузной формы заболевания. Оба заболевания имеют схожую рентгенологическую и компьютерно-томографическую картину в виде кистозно-буллезной перестройки легочной ткани. Определенную подсказку дает половая принадлежность. Известно, что лимфангиолейомиоматозом болеют

женщины детородного возраста, часто в сочетании с лейомиомами матки и других органов [32], а гистиоцитозом чаще болеют мужчины. При компьютерной томографии более отчетливо выявляется очаговость. Однако при дифференциальной диагностике этих заболеваний у женщин детородного возраста возникают сложности. На рис. 5 представлены наблюдения женщин: П., 45 лет, Б., 41 год, с похожей КТ-картиной легких (рис. 5, в, е). При выполнении ОФЭКТ легких (рис. 5, а) выявлена классическая картина «пламени свечи», характерная для ГХ, при наличии на аксиальном срезе ОФЭКТ (рис. 5, б) локальных дефектов перфузии в базальных отделах легких. Для ЛАМ характерно хаотичное расположение дефектов микроциркуляции во всех отделах легких (рис. 5, г, д).

При ЛАМ отсутствуют признаки слияния кист с образованием кист неправильной формы, что характерно для гистиоцитоза Х. Морфологически наблюдается пролиферация патологических клеток в интерстициальной ткани легких, бронхах, бронхиолах (включая респираторные), альвеолярных ходах, в артериолах, венах, лимфатических сосудах и т.д. Только при гистиоцитозе Х наблюдается пролифера-

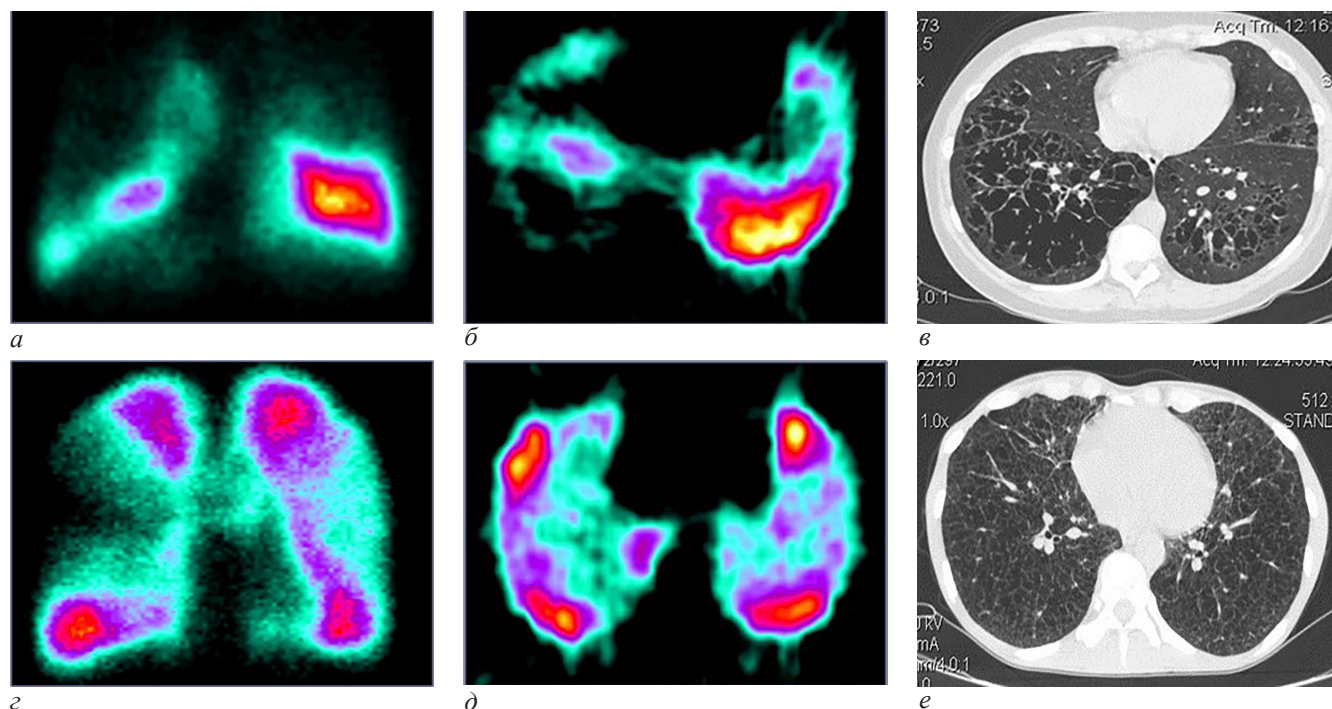


Рис. 5. Дифференциальная диагностика гистиоцитоза Х и лимфангиолейомиоматоза у женщин: а, б, е – гистиоцитоз Х; а – скintiграмма легких в прямой проекции при гистиоцитозе Х, скintiграфическая картина «пламя свечи»; б – аксиальный срез ОФЭКТ в проекции базальных сегментов. Локальные дефекты микроциркуляции; е – аксиальный срез КТ. Кистозная перестройка легочной ткани, отдел скintiграммы; з, д, е – лимфангиолейомиоматоз, диффузная форма; з – скintiграмма легких в прямой проекции при ЛАМ, дефекты перфузии неправильной формы во всех отделах; д – аксиальный срез ОФЭКТ в проекции базальных сегментов. Локальные дефекты микроциркуляции и участки гиперперфузии; е – аксиальный срез КТ. Кистозная перестройка легочной ткани (собственные данные)

Fig. 5. Differential diagnosis of histiocytosis X and lymphangioleiomyomatosis in women: а, б, е – histiocytosis X. а – lung scintigram in direct projection with histiocytosis X, scintigraphic picture «candle flame»; б – axial section of the SPECT in the projection of the basal segments. Local microcirculation defects; е – axial CT section. Cystic rearrangement of lung tissue. Scintigram part; з, д, е – lymphangioleiomyomatosis, diffuse form; з – lung scintigram in direct projection in LAM, irregularly shaped perfusion defects in all lobes; д – axial SPECT section in the projection of basal segments. Local microcirculation defects and hyperperfusion areas; е – axial CT section. Cystic rearrangement of lung tissue (Researcher's own data)

ция атипичных гистиоцитов. Перфузионная скintiграфия/ОФЭКТ при ГХ отображает прогрессирующую редукцию микроциркуляции в легочной ткани в плащевых отделах в верхних и средних зонах с относительной сохранностью перфузии в базальных отделах легких, формируется классическая картина «пламени свечи» [33]. Для ГХ и ЛАМ характерна системность заболевания, для первого заболевания – поражение костей, гипофиза (аденома, микроаденома, с проявлениями несахарного диабета); для второго – наличие экстрапульмональных проявлений (внеорганные забрюшинные новообразования, новообразования паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза).

Необходимо отметить, что, если болеют женщины, в дифференциально-диагностическом ряду гистиоцитоз Х–лимфангиолейомиоматоз, компьютерная томография мало эффективна, и морфологическая верификация обязательна.

Накопление РФП за пределами легочного сосудистого русла может навести на мысль о наличии сердечного или легочного право-левого шунтирования крови, что может иметь место при врожденных пороках сердца, гепатопульмональном синдроме, легочных артерио-венозных мальформациях [34] (рис. 6). Для детального анализа артериовенозного шунтирования и расчета объема шунта на ОФЭКТ выполняется скан всего тела пациента, в процессе которого визуально оценивается наличие накопления РФП в других органах и системах (головной мозг,

почки, мышцы и т.д.), что позволяет судить о наличии артериовенозного шунтирования крови и в последующем провести количественный расчет объема шунтируемой крови [35].

Анализ результатов радиологических исследований легких также претерпевает изменения от количественного определения по 6 зонам интереса (верхней, средней и нижней) в передней и задней проекциях [36–38], балльной системы по Meyer G., 1990 [39], полуколичественного определения в приложении программы Q. Lung при гибридном исследовании, и разработки программы количественного определения микроциркуляции в разных участках легких [40].

Сохраняются общие положения в интерпретации. Визуально оценивается: неравномерность распределения РФП в легких, четкость границ легочных полей, положение диафрагмы, расширение границ сердца и наличие очаговых расстройств микроциркуляции, то есть участков легких со сниженной перфузией (локальные дефекты). В норме распределение РФП в артериоло-капиллярном русле легких является равномерным, с максимумом накопления его в средних отделах легких и с постепенным уменьшением его к периферии. Снижение накопления РФП в какой-либо области легких свидетельствует о нарушении кровотока в указанном регионе, при этом по степени снижения накопления можно количественно оценивать нарушение перфузии легочной паренхимы. Особое внимание уделяется выявлению треугольной формы дефектов, основанием треугольника обращенных к



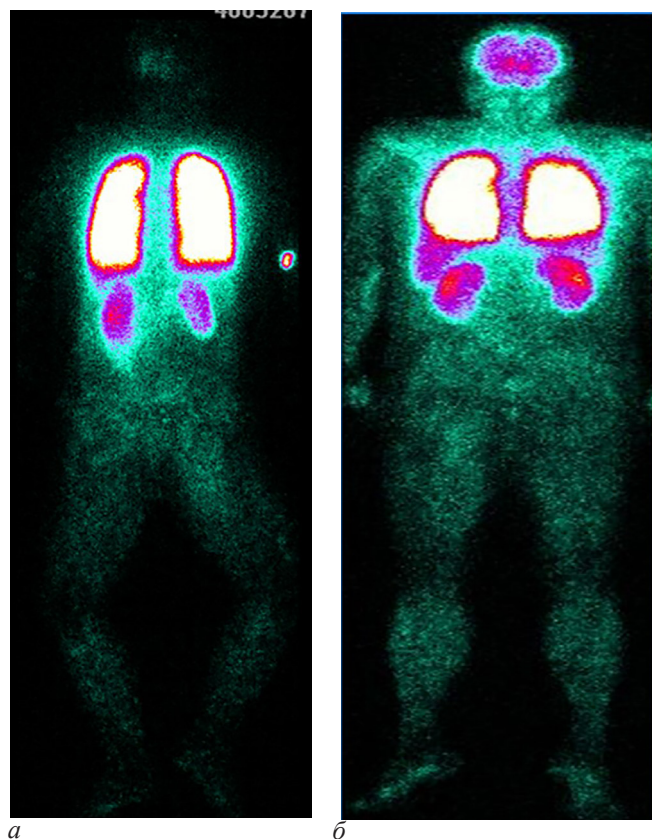


Рис. 6. ОФЭКТ, скан всего тела (задняя проекция). Право – левый шунт – 28 % у больной К., 40 лет, болезнь Рандю–Ослера–Уэбера (а); б – больной Ш., гепатит С. Печечно-легочный синдром. Право – левый шунт – 42 % (собственные данные)

Fig. 6. SPECT, a full-body scan (rear projection). Right-to-left shunt is 28 % in a female patient K., 40 years old, Rendu-Osler-Weber disease (a); б – patient Sh., hepatitis C. Hepatic-pulmonary syndrome. The right-to-left shunt is 42 % (Researcher's own data)

плевре, характерному для тромбоэмболии легочной артерии. Диффузные нарушения микроциркуляции (т.е. неравномерность распределения РФП) и их степень тяжести оценивается в процентах, при норме, принятой за 100 %. Диффузные расстройства перфузии в пределах 70–90 % от должной нормы расцениваются как легкие. Расстройства, составляющие 50–70 % – как средней тяжести. Нарушения от 50 % и меньше от должной нормы трактуются как выраженные (или тяжелые) [29]. По степени нарушений перфузии легких различают: I степень (легкая) – перфузионный дефицит до 29 %; II степень (средняя) – 30–44 %; III степень (тяжелая) – 45–59 %; IV степень (крайне тяжелая) – 60 % и более [41].

Практическая реализация радионуклидных методов исследования микроциркуляции в легких позволила установить тот факт, что радиологические методы исследования – перфузионная сцинтиграфия/ОФЭКТ/ОФЭКТ-КТ легких (с макроагрегатами, мечеными гамма-излучателями) являются наиболее точными и эффективными с практической точки зрения способами распознавания нарушений капиллярного кровообращения в малом круге. Кроме этого, они абсолютно безопасны для пациентов, страдающих заболеваниями почек, не оказывают нефротоксического воздействия, не влияют на сосудистую стенку и не вызывают аллергических реакций. Хо-

чется верить, что прогресс в изучении микроциркуляции легких продолжится с использованием новой аппаратуры и новых радиофармпрепаратов. «Если идея не кажется безумной, от нее не будет никакого толку» – Нильс Бор, лауреат Нобелевской премии по физике (1922) «За заслуги в исследовании строения атомов и испускаемого ими излучения».

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares that they have no conflict of interest.

### Литература/ References

1. Mould RF. The discovery of radium in 1898 by Maria Sklodowska-Curie (1867–1934) and Pierre Curie (1859–1906) with commentary on their life and times. *Br J Radiol.* 1998;71(852):1229–1254. Doi: 10.1259/bjr.71.852.10318996.
2. Thomas JR. The uses of radiotracers in the life sciences. *Rep Prog Phys.* 2009;72(1). Doi: 10.1088/0034-4885/72/1/016701.
3. Decazes P, Hinault P, Veresezan O, Thureau S, Gouel P, Vera P. Trimodality PET/CT/MRI and Radiotherapy: A Mini-Review. *Front Oncol.* 2021;10:614008. Doi: 10.3389/fonc.2020.614008.
4. Taplin GV, Johnson DE, Dore EK. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin: experimental basis and initial clinical trials. *Health Phys.* 1964;10:1219–1227. Doi: 10.1097/00004032-196412000-00043.
5. Wolfe WG, Sabiston DC Jr. A study of changes in the roentgenogram of the chest in experimental pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet.* 1968;127(3):492–498.
6. Золотницкая В.П., Амосов И.В., Баранова О.П. и др. ОФЭКТ с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом в диагностике системного саркоидоза // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 55–61. [Zolotnitskaya VP, Amosov IV, Baranova OP, Litvinov AP, Amosov VI, Speranskaya AA, Ratnikov VA. SPECT с  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in the diagnosis of systemic sarcoidosis. *Med Radiol Radiation Safety.* 2021;66(3):55–61. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-55-61.
7. Агафонов А.О., Амосов В.И., Золотницкая В.П. Эффективность применения мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99\text{mTc}}$ -МАО и цитратом  $\text{Ga-67}$  в оценке распространенности рака легкого при определении тактики оперативного вмешательства // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 39–47. [Agafonov AO, Amosov VI, Zolotnitskaya VP. Effectiveness of use of CT and SPECT with  $^{99\text{mTc}}$ -MAA and Ga-67 citrate in assessing the expansion of lung cancer in the determination of surgical intervention tactics. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(1):39–47. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-39-47.
8. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R et al.  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(10):1123–1133. Doi: 10.1007/s00259-006-0113-7.
9. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E et al. An intrapatient comparison of  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC with  $^{111\text{In}}$ -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(5):708–716.
10. Reubi JC, Schär J-C, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiothera-



peutic use. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2000;27(3):273-282. Doi: 10.1007/s002590050034.

11. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями / Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. // Эндокринная хир. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 178–190. [Baranova OD, Rountiantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surg*. 2017;11(4):178-190. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/serg9572.

12. Денисова Н.В., Гурко М.А., Минин С.М. и др. Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ // Сибирский онкол. журн. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 14–25. [Denisova NV, Gurko MA, Minin SM, Anashbaev ZhZh, Zheravin AA, Samoilova EA, Krasilnikov SE. Potentials of computer simulation of lung tumors in comparison with <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT/CT data. *Siberian J Oncol*. 2023;22(2):14-25. (In Russ.)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25.

13. Pepe G, Bombardieri E, Lorenzoni A, Chiti A. Single-photon emission computed tomography tracers in the diagnostics of neuroendocrine tumors. *PET Clin*. 2014;9(1):11-26. Doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.011.

14. Zhang S, Liu Y. Diagnostic Performances of <sup>99m</sup>Tc-Methoxy Isobutyl Isonitrile Scan in Predicting the Malignancy of Lung Lesions: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3571. Doi: 10.1097/MD.0000000000003571.

15. Панкратова Е.А., Шпрах З.С. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы) // Росс. биотер. журн. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 10–20. [Pankratova EA, Shprakh ZS. Somatostatin receptors: localization and imaging methods (review). *Russ J Biother*. 2022;21(1):10-20. (In Russ.)]. Doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20.

16. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика малого круга кровообращения. – Томск: STT, 2007. – С. 46–50. [Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Zavadovsky KV. Radionuclide diagnostics of pathology of pulmonary circulation. Tomsk, STT, 2007:46-50. (In Russ.)].

17. West JB. Ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Resp Dis*. 1977;116(5):919-943. Doi: 10.1016/s0140-6736(63)90024-2.

18. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Кровообращение в легких: лучевые методы диагностики изменений микроциркуляции в малом круге // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–16. [Amosov VI, Zolotnitskaya VP. Blood circulation in the lungs: radiologic methods of diagnosing microcirculation changes in the small circle of circulation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(1):5-16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16.

19. Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж., Тетенева А.В. и др. Радионуклидные методы в оценке легочной перфузии и вентиляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Бюлл. сибирской мед. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 22–27. [Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, Teteneva AV, Krivinogov NG, Bepalova ID, Sazonova SI, Serdyukov NA, Potapov KV. Radionuclide methods in assessing pulmonary perfusion and ventilation in patients with connective tissue dysplasia. *Bull Siberian Med*. 2022;21(3):22-27. (In Russ.)]. Doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-22-27.

20. Мигунова Е.В., Тарабрин Е.А., Кудряшова Н.Е. и др. Вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия после трансплантации легких // Трансплантология. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 174–188. [Migunova EV, Tarabrin EA, Kudryashova NE, et al. Ventilation and perfusion scintigraphy after lung transplantation. *Transplantation*. 2020;12(3):174-188. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s002590050034.

dryashova NE, Sinyakova OG, Karchevskaya NA, Petukhova AG, Saprin AA, Kallagov TE. Ventilation and perfusion scintigraphy after lung transplantation. *Russ J Transplant*. 2020;12(3):174-188. (In Russ.)]. Doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-174-188.

21. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. Doi: 10.1183/13993003.00879-2022.

22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиол. журн. – 2021. – № 1. – С. 6–43. [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, Azizov VA, Akchurin RS, Azizov VA, Anshev AA, Vasiltsava OYA, Veselova TN et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian J Cardiol*. 2021;(1):6-43. (In Russ.)]. Doi: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.

23. Santolucando A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, Begliomini E, Giannella-Neto A, Giuntini C. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):336-347. Doi: 10.1164/ajrccm.152.1.7599843.

24. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allescia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1387-1393. Doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912753.

25. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864-871. Doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9806130.

26. Donkers-van Rossum AB. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2001;18(3):589-597. Doi: 10.1183/09031936.01.00248601.

27. Завадовский К.В., Гуля М.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: возможности радионуклидных методов диагностики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 17–23. [Zavadovsky KV, Gulya MO. Chronic postembolic pulmonary embolism: the role of radionuclide imaging. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(1):17-23. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23.

28. Завадовский К.В., Золотницкая В.П., Кудряшова Н.Е. и др. Радионуклидная диагностика в пульмонологии: учебное пособие. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – 74 с. [Zavadovsky KV, Zolotnitskaya VP, Kudryashova NE et al. Radionuclide diagnostics in pulmonology: textbook. Tomsk, SibSMU Publishing House, 2024:74. (In Russ.)].

29. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. Doi: 10.1183/13993003.01915-2018.

30. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellèvre D, Lamblin N, Remy J, Remy-Jardin M. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary

hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol.* 2017;27(4):1631-1639. Doi: 10.1007/s00330-016-4500-6.

31. Dong HY, Tong MS, Wang J, Liu Y, Tao GY, Petersen RH, Jara-Palomares L, Wang Y, Sun YB, Chen J. Risk factors for pulmonary embolism in lung cancer patients with lower limb deep venous thrombosis: a case-control study. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(7):1539-1548. Doi: 10.21037/tlcr-23-346.

32. Васильева М.А., Амосов В.И., Новикова Л.Н. и др. Клинико-лучевая диагностика проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛИАМ). *REJR.* – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 85–101. [Vasilieva MA, Amosov VI, Novikova LN, Speranskaia AA, Baranova OP, Amosov II, Frolova OP. Clinical-radiological features lung's lymphangiomyomatosis (LAM). *REJR.* 2018;8(1):85-101. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-85-101.

33. Золотницкая В.П., Амосов В.И., Дзадзуа Д.В. Особенности нарушений микроциркуляции в легких у больных гистиоцитозом Х при разных вариантах нарушений функции внешнего дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 30–35. [Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Dsadsua DV. Disturbances of pulmonary microcirculation in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis with different changes of pulmonary function tests. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2016;15(3):30-35. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2016-15-3-30-35.

34. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, Alderson PO, Goodman LR, Mayo J, Haramati LB, Ohno Y, Thistlethwaite P, van Beek EJR, Knight SL, Lynch DA, Rubin GD, Humbert M. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2004455. Doi: 10.1183/13993003.04455-2020.

35. Золотницкая В.П. Диагностика артериовенозного шунтирования крови в легких методом перфузионной сцинтиграфии в клинике и эксперименте // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 49–53. [Zolotnitskaya VP. Diagnosis of arteriovenous blood shunting in the lungs by means of perfusion scintigraphy in clinical practice and experiment. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2011;10(4):49-53. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2011-10-4-49-53.

36. Проскурина Г.Б., Синякова О.Г., Ишмухаметов А.И. Перфузионная сцинтиграфия легких при травме грудной клетки // Мед. Радиол. – 1988. – Т. 33, № 4. – С. 12–16. [Proskurina GB, Siniakova OG, Ishmukhametov AI. Perfusion scintigraphy of the lungs in chest injuries. *Med Radiol.* 1988;33(4):12-16. (In Russ.)].

37. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. и др. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиол. журн.* – 2015. – № 4. – С. 21–25. [Arkhipova OA, Martynyuk TV, Samoilenko LE, Sergienko VB, Chazova YE. Perfusion lung scintigraphy in patients with a pulmonary hypertension of a various etiology. *Eurasian J Cardiol.* 2015; (4):20-25. (In Russ.)]. Doi: 10.38109/2225-1685-2015-4-20-25.

38. Кудряшова Н.Е., Ермолов А.С., Береснева Э.А. и др. Перфузионная сцинтиграфия легких в комплексной диагностике тромбоэмболии легочной артерии // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2006. – № 2. – С. 28–34. [Kudriashova NE, Ermolov AS, Beresneva EA, Dorfman AG, Manykin IE, Bokova EV. Lung perfusion scanning in the comprehensive diagnosis of pulmonary thromboembolism. *Russ J Radiol.* 2006;(2):28-34. (In Russ.)].

39. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1990;17(6-8):315-319. Doi: 10.1007/BF01268022.

40. Золотницкая В.П., Тишков А.В., Агафонов А.О. и др. Новые возможности обработки результатов радиологического исследования легких // REJR. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 98–106. [Zolotnitskaya VP, Tishkov AV, Agaphonov AO, Strach LV, Amosova OV. New possibilities of processing the results of lungs radiological studies. *REJR.* 2019;9(2):98-106. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-98-106.

41. Корсунский В.Н., Ромагин В.К., Коньков Э.Г. Радионуклидные исследования легких // Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. – Обнинск, 1987. – С. 220–229. [Korsunsky VN, Romagin VK, Konkov EG. Radionuclide studies of the lungs. In: *Standardized methods of radioisotope diagnostics.* Obninsk, 1987:220-229. (In Russ.)].

## Информация об авторе

**Золотницкая Валентина Петровна** – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НКЦ лучевой диагностики и лучевой терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

## Author information

**Zolotnitskaya Valentina P.** – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Research Clinical Center for Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Pavlov University, Saint Petersburg, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

В. А. ТУРГЕЛЬ<sup>1, 3</sup>, А. С. МАНСУРОВ<sup>2, 3</sup>, Е. А. ПАТРИНА<sup>1</sup>,  
С. Н. ТУЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, М. В. РУСНАК<sup>1</sup>

## Перспектива использования оптической-когерентной томографии-ангиографии в прогнозировании зрительных нарушений у пациентов после стентирования аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Пилотное исследование

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Северо-западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия  
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, лит. А

<sup>3</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. А. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12  
E-mail: zanoza194@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.09.24 г.; принята к печати 11.10.24 г.

### Резюме

**Введение.** При микроинвазивной хирургии аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии (АОС-ВСА) часто используют поток-отклоняющие стенты, перекрывающие область отхождения глазной артерии. Данный вид лечения может сопровождаться снижением зрения как в интра-, так и в раннем и позднем послеоперационном периоде. **Цель** – оценить показатели глазной гемодинамики у пациентов с АОС-ВСА до и после стентирования офтальмического сегмента ВСА. **Материалы и методы.** Группу наблюдения составили 17 пациентов (16 женщин и 1 мужчина), медиана возраста 48,5 лет (от 23 до 68), поступивших в РНХИ им. А.Л. Поленова в период с апреля 2022 по ноябрь 2024 года. Критерии включения: возраст более 18 лет, односторонняя АОС-ВСА диаметром не менее 4 мм, отсутствие КТ-признаков компрессии зрительного пути и офтальмологических жалоб, отсутствие патологии сетчатки, зрительных нервов и достаточная прозрачность оптических сред. С целью визуализации аневризмы использовалось 3D-моделирование изображений, полученных с помощью ротационной ангиографии. Ангиографические изображения были получены в переднезадней, боковой и рабочей проекциях до и сразу после лечения. Лечение заключалось в стентировании офтальмического сегмента ВСА поток-отклоняющим стентом DERIVO 2 (*Acandis Pforzheim*, Германия). Офтальмологическое обследование выполнялось до и после операции и включало стандартные методы диагностики и оптическую когерентную томографию (ОКТ), оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии (ОКТА) макулярной зоны и области диска зрительного нерва. Дополнительно выполнялась калиброметрия с оценкой среднего диаметра артерий и вен (СДА и СДВ). **Результаты.** После стентирования у 4 из 17 пациентов на стороне АОС-ВСА в срок от 3 до 14 суток отмечены зрительные нарушения в форме множественных эпизодов транзиторной монокулярной слепоты длительностью от 30 секунд до нескольких часов. У пациентов с данными осложнениями при сравнении с показателями противоположного глаза на стороне поражения отмечалось уменьшение плотности перфузии по всем сплетениям (на 1,0–4,2 % в поверхностном, на 1,3–7,2 % в глубоком, и в радиальном перипапиллярном – на 2,1–3,0 %). Также на стороне поражения в сравнении с противоположным глазом отмечалось значимое уменьшение СДА (79,4 мкм против 85,3 мкм,  $P < ,001$ ), однако СДВ не имели значимых различий (102,6 мкм против 104,23 мкм,  $P = 0,580$ ). **Заключение.** Проведенное пилотное исследование показало, что предоперационное обнаружение локальных дефектов капиллярной перфузии сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), а также асимметрия калибра перипапиллярных артериол при АОС-ВСА могут являться маркерами недостаточности коллатерального кровотока, проявляющейся появлением транзиторных эпизодов монокулярной слепоты после стентирования.

**Ключевые слова:** аневризма офтальмического сегмента внутренней сонной артерии, стентирование, зрительные расстройства, осложнения, глазная артерия

**Для цитирования:** Тургель В. А., Мансуров А. С., Патрина Е. А., Тульцева С. Н., Руснак М. В. Перспектива использования оптической-когерентной томографии-ангиографии в прогнозировании зрительных нарушений у пациентов после стентирования аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Пилотное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):149–155. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-149-155.



VADIM A. TURGEL<sup>1, 3</sup>, AHMED S. MANSUROV<sup>2, 3</sup>,  
EKATERINA A. PATRINA<sup>1</sup>, SVETLANA N. TULTSEVA<sup>1</sup>,  
MAKSIM V. RUSNAK<sup>1</sup>

## Perspective of optical coherence tomography angiography in visual outcome prognosis in patients after aneurysm stenting of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. Pilot study

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

<sup>2</sup> North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

4a, Kultury ave., Saint Petersburg, Russia, 194291

<sup>3</sup> Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National medical research Centre, Saint Petersburg, Russia

12, Mayakovsky str., Saint Petersburg, Russia, 191014

E-mail: zanoza194@gmail.com

Received 02.09.24; accepted 11.10.24

### Summary

**Background.** In microinvasive surgery of aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery (AOS-ICA), flow-diverting stents are often used, which overlap the area of the ophthalmic artery origin. This type of treatment may be accompanied by visual acuity decrease in the intra- as well as in the early and late postoperative period. **Aim** – to evaluate ocular hemodynamics indices in patients with AOS-ICA before and after the ophthalmic segment of the internal carotid artery stenting. **Materials and methods.** The study group consisted of 17 patients (16 women and 1 man), age median being 48.5 years (from 23 to 68), admitted to the Polenov Neurosurgical Institute during the period from April, 2022, through November, 2024. Inclusion criteria: age more than 18 years, unilateral AOS-ICA of no less than 4 mm diameter, absence of CT-signs of visual pathway compression and of ophthalmic complaints, absence of retinal and optic nerve pathologic condition, and sufficient transparency of the optical media. To visualize the aneurysm, the reconstruction of 3D images obtained from rotational angiography was used. Angiographic images were obtained in anteroposterior, lateral, and working projections before and immediately after treatment. The treatment consisted in stenting of the ICA ophthalmic segment by a flow-diverting stent DERIVO 2 (Acandis Pforzheim, Germany). The ophthalmic examination was carried out before and after surgery and included standard diagnostic methods and OCT, OCTA of the macular area and the optic disc area. Additionally, a calibrometry of arteries and veins with estimation of their average diameter (ADA, ADV). **Results.** After stenting, in 4 out of 17 patients, on the AOS-ICA side, within the period from 3 to 14 days, visual disturbances were noted in form of multiple episodes of transitory monocular blindness, their duration being from 30 seconds to several hours. In patients with such complications, at comparison with the contralateral eye indices, on the involved side, a reduced perfusion density in all plexuses was noted (by 1.0–4.2 % in the superficial, by 1.3–7.2 % in the deep, and in the radial peripapillary – by 2.1–3.0 %). On the involved side, in comparison to the contralateral eye, there was also a significant ADA decrease (79.4  $\mu$ m versus 85.3  $\mu$ m,  $P < .001$ ), ADV however had no significant differences (102.6  $\mu$ m versus 104.23  $\mu$ m,  $P = .580$ ). **Conclusions.** The carried-out pilot study showed that preoperative detection of local defects of retinal and optic disc capillary perfusion, as well as asymmetry of peripapillary arterioles in AOS-ICA, could be markers of collateral blood flow insufficiency manifesting itself by transitory episodes of monocular blindness after stenting.

**Keywords:** aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery, stenting, visual disturbances, complications, ophthalmic artery

**For citation:** Turgel V. A., Mansurov A. S., Patrina E. A., Tultseva S. N., Rusnak M. V. Perspective of optical coherence tomography angiography in visual outcome prognosis in patients after aneurysm stenting of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. Pilot study. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):149–155. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-149-155.

### Введение

Аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии (АОС-ВСА) составляют около 0,9–6,5 % всех интракраниальных аневризм [1, 2], в 7 % случаев носят двусторонний характер и в 50 % случаев сочетаются с другими видами аневризм [3].

Предпосылкой развития аневризм в данном сегменте ВСА является выраженная извитость сосуда, напоминающая сифон, вызывающая турбулентность кровотока [4]. В большинстве случаев наличие АОС-ВСА не сопровождается явными клиническими про-

явлениями, и аневризмы являются случайной находкой при выполнении МР-ангиографии.

Около 29 % пациентов с АОС-ВСА поступают в стационар уже с осложнениями в виде субарахноидальных кровоизлияний, а в трети случаев (18–30 %) диагноз ставится из-за появления симптоматики, вызванной тромбированием аневризмы и появлением ишемических симптомов (нарушение функций периферического и центрального зрения, появление ишемических болей, связанных с гипоперфузией глазного яблока) [5].

Выделяют и ранние предвестники этих осложнений. До 31 % пациентов задолго до выявления основного заболевания отмечали транзиторную монокулярную слепоту и транзиторные выпадения в полях зрения [6]. Это может быть связано как с периодической компрессией аневризмой зрительных путей, так и происходить вследствие изменения тока крови в глазной артерии, приводящего к транзиторной гипоперфузии глазного яблока [7]. Наличие и выраженность глазных осложнений при АОС-ВСА, в первую очередь, связаны с достаточностью коллатерального кровотока, а также с локализацией и размерами самой аневризмы.

На основании данных ангиографии и эндоваскулярных исследований в зависимости от локализации и стенки ВСА, все АОС-ВСА подразделяются на четыре главных типа – А, В, С и D [8]. Наибольшее влияние на зрение оказывает аневризма типа А, так как располагается в непосредственной близости к глазной артерии. При этом глазная артерия может отходить на некотором отдалении от шейки аневризмы (раздельный тип), исходить из ее шейки (общий тип), отходить непосредственно из тела аневризмы (купольный тип) и брать начало во внутреннем изгибе сифона сонной артерии, то есть напротив аневризмы [9].

Интересен факт, что чаще всего зрение нарушается именно при отхождении глазной артерии от тела аневризмы (эмболия центральной артерии сетчатки и ее ветвей в 80 % случаев) и от внутреннего изгиба сифона (атрофия зрительного нерва и другие осложнения – 75 % случаев) [9].

Считается, что АОС-ВСА медленно прогрессируют и редко приводят к субарахноидальному кровоизлиянию, поэтому существует мнение, что оперировать следует только пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет и если размеры аневризмы превышают 4 мм. Есть сторонники и профилактического хирургического лечения [10].

Операции при АОС-ВСА имеют ряд трудностей. Это связано как с труднодоступностью данного участка, так и с высоким риском потери зрения.

В настоящее время используют стентирование офтальмического участка ВСА, эндоваскулярную эмболизацию аневризмы и клипирование. Малоинвазивная хирургия является хирургией выбора. При этом спиральная эмболизация имеет более высокий риск снижения зрения после операции, составляющий 4–10 % [11].

Согласно результатам крупных рандомизированных исследований (ISAT, BRAT, CARAT), интраоперационные осложнения (кровоизлияния, тромбоз эмболия) составляют 2,7 % случаев. Отдаленные осложнения в виде зрительных нарушений составляют 4,2 % [12, 13].

Так как поздние осложнения со стороны органа зрения возникают в отдаленный период после операции, их распространенность остается неизученной, а предикторы их возникновения – неясными. Поиск предикторов подобных осложнений, значимо влияющих на качество жизни и работоспособность пациентов после операции, по-прежнему является важной медико-социальной задачей. Оценка микроциркуля-

ции сетчатки с помощью неинвазивного метода диагностики – оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, позволяющей оценить плотность сосудов и перфузии в глубоком и поверхностном капиллярных сплетениях, а также радиальном перипапиллярном капиллярном сплетении сетчатки, в сочетании с калиброметрией ретинальных сосудов до и сразу после стентирования офтальмического отдела ВСА могут помочь выявить ранние маркеры гипоперфузии и недостаточности коллатерального кровотока при АОС-ВСА.

**Цель исследования** – оценить показатели глазной гемодинамики у пациентов с АОС-ВСА до и после стентирования офтальмического сегмента ВСА.

### Материалы и методы исследования

Группу наблюдения составили 17 пациентов (16 женщин и 1 мужчина), поступивших в РНХИ им. А. Л. Поленова в период с апреля 2022 г. по ноябрь 2024 г. Медиана возраста 48,5 лет (от 23 до 68).

Критерии включения: возраст более 18 лет, односторонняя АОС-ВСА диаметром не менее 4 мм, отсутствие КТ-признаков компрессии зрительного пути и офтальмологических жалоб, отсутствие патологии сетчатки, зрительных нервов и достаточная прозрачность оптических сред.

С целью профилактики интраоперационного тромбообразования в течение 7 дней до хирургического вмешательства все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (клопидогрель, 75 мг и тикагрелор, 90 мг ежедневно), затем тикагрелор в дозе 180 мг/сутки еще 6 месяцев. Отмена антиагрегантной терапии проводилась после контрольной ангиографии. Визуализация офтальмического сегмента ВСА, оценка размеров и локализации аневризмы выполнялись с использованием 3D-моделирования изображений, полученных с помощью ротационной ангиографии (XtraVision; Philips Healthcare, Best, Нидерланды) перед каждой процедурой (рис. 1). Ангиографические изображения были получены в переднезадней, боковой и рабочей проекциях до и сразу после лечения (рис. 2).

Эндоваскулярное лечение заключалось в постановке в офтальмологический сегмент ВСА поток-отклоняющего стента DERIVO 2 (Acandis Pforzheim, Германия).

Офтальмологическое исследование выполнялось одним и тем же офтальмологом за 24–48 часов до и через неделю после стентирования и включало определение максимально скорректированной остроты зрения, тонометрии (портативный тонометр Icare TAO1i, Tiolat, Финляндия) с одноразовыми наконечниками.

Поле зрения исследовалось с максимальной коррекцией для близкого расстояния на компьютерном периметре Периком (Оптомед, Россия) методом статической автоматизированной надпороговой четырехэтапной периметрии по тотальной сокращенной программе.

Дополнительно всем пациентам выполнялись структурная оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области и области диска зрительного нерва с оценкой толщины сетчатки, а также слоя



Рис. 1 Визуализация офтальмологического сегмента ВСА. 3D-моделирования изображений, полученных с помощью ротационной ангиографии. Отмечены продольный и поперечный размер аневризмы и ее шейки

Fig. 1. Visualization of the ICA ophthalmic segment. 3D reconstruction of images obtained from rotational angiography. Longitudinal and transverse dimensions of the aneurysm and of its neck are marked

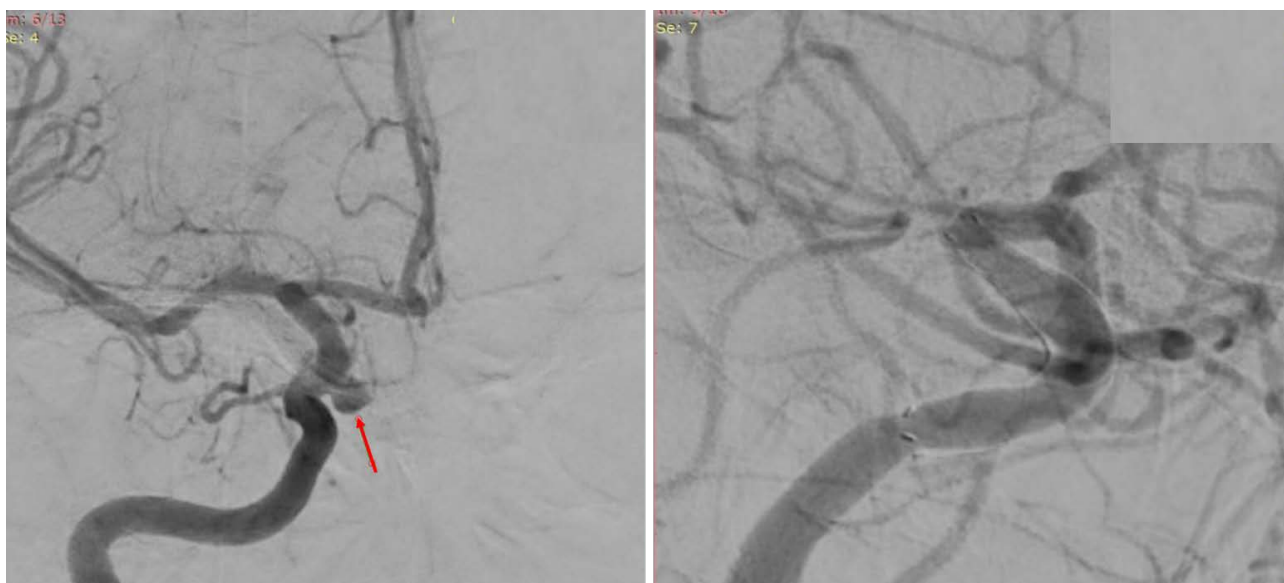


Рис. 2. Результаты ангиографии до стентирования (слева) и после стентирования (справа). До операции визуализируется мешотчатая аневризма типа D в офтальмическом сегменте ВСА, после стентирования аневризма не визуализируется, видны метки, определяющие положение стента во ВСА

Fig. 2. Angiography results before stenting (left) and after stenting (right). Before surgery, a saccular D type aneurysm in the ophthalmic segment of the ICA is visualized; after stenting, the aneurysm is not visible, labels determining the stent position in the ICA are visible

нервных волокон сетчатки в каждом сегменте и ОКТ с функцией ангиографии с исследованием макулярной зоны  $3 \times 3$  мм и  $6 \times 6$  мм с оценкой плотности сосудов и перфузии в поверхностном, глубоком и радиальном перипапиллярном капиллярных сплетениях (RTVue XR Avanti, Optovue Inc., США).

Кроме этого, оценивался диаметр перипапиллярных артерий (СДА) и вен (СДВ). Измерение выполнялось с использованием программного обеспечения ARIA (Automated Retinal Image Analyzer) и встроенного режима оценки диаметра сосудов сетчатки в перипапиллярной зоне на en-face изображениях диска зрительного нерва (рис. 3).

Среди обследуемых пациентов в течение периода наблюдения у 4 человек появились жалобы на нарушение зрения. Для выявления ранних маркеров подобных осложнений им выполнялся персонифицированный анализ всех полученных ранее данных.

Статистический анализ проводился с исследованием макулярной использованием IBM SPSS Statistics 23 версии. По количественным показателям представлены медианные значения. Сравнение групп по количественным показателям проводилось при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни, оценка изменения количественных показателей



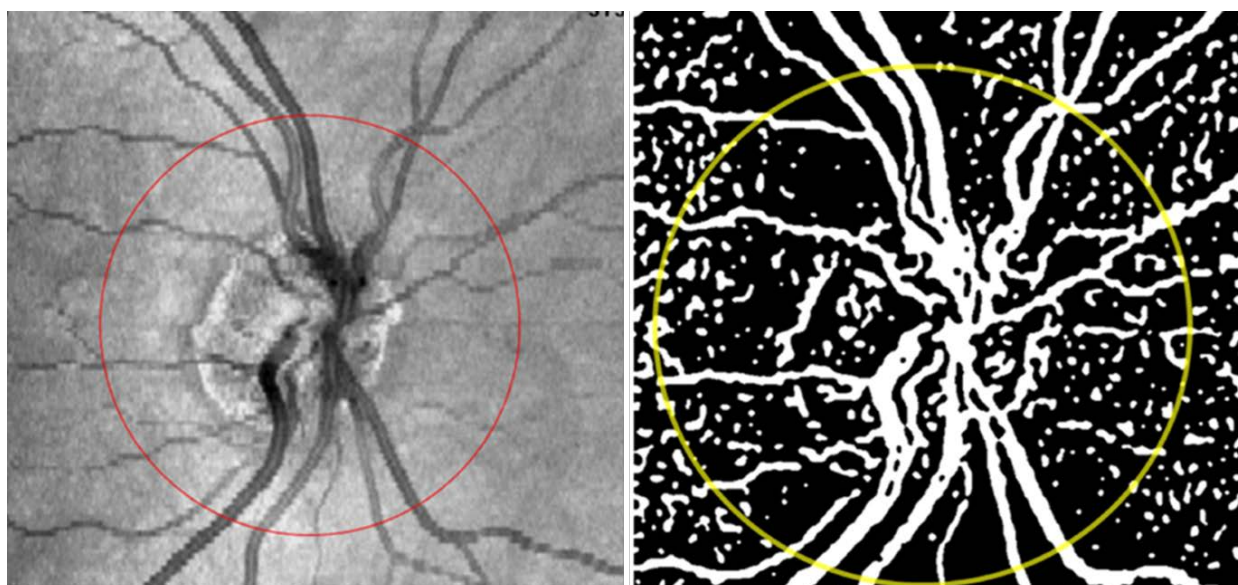


Рис. 3. Томограмма сетчатки (en-face изображение). Скелетизация сосудистой сети и измерение СДА и СДВ в перипапиллярной области

Fig. 3. Retinal tomographic image (en-face image). Skeletonization of the vascular net, and ADA and ADV measurement in the peripapillary area

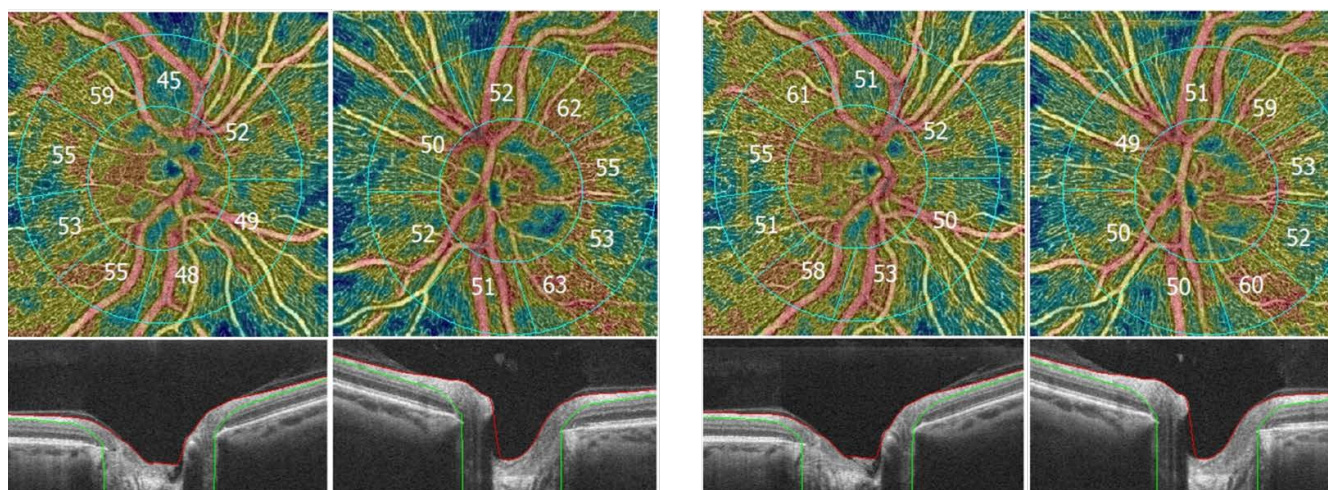


Рис. 4. En-face ангиограммы радиальных перипапиллярных капилляров у пациента с развившимися осложнениями на левом глазу. Данные до операции (слева) и после операции (справа). Обращает на себя внимание относительное снижение плотности сосудов на левом глазу перед операцией

Fig. 4. En-face angiograms of radial peripapillary capillaries in a patient with development of complications in the left eye. Preoperative data (on the left) and those after surgery (on the right). Conspicuous is the fact that there is a relative decrease in vascular density on the left eye before surgery

в динамике проводилась с применением непараметрического критерия Уилкоксона.

### Результаты исследования и их обсуждение

После стентирования у 4 пациентов на стороне АОС-ВСА в срок от 3 до 14 суток отмечены зрительные нарушения в форме множественных эпизодов транзиторной монокулярной слепоты длительностью от 30 секунд до нескольких часов.

В предоперационном периоде средние показатели перфузии сетчатки на стороне аневризмы у пациентов со зрительными осложнениями значимо не отличались от показателей пациентов без таковых: плотность сосудов поверхностного капиллярного сплетения (ПСПКС) составила 48,3 против 50,8 ( $P=0,461$ ), плотность сосудов глубокого капиллярного

сплетения (ПСПКС) – 50,1 против 51,5 ( $P=0,319$ ), плотность радиальных перипапиллярных капилляров (РПК) – 52,2 против 51,0 ( $P=0,323$ ) соответственно. Показатели СДА и СДВ не имели значимых отличий между пациентами с осложнениями и пациентами без них: СДА составил 79,4 мкм и 81,0 мкм ( $P=0,133$ ), а СДВ 102,6 мкм и 103,8 мкм ( $P=0,519$ ) соответственно.

При этом в анализе предоперационных карт плотности перфузии диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки у двоих пациентов выявлены сегментарные дефекты кровотока в поверхностном и перипапиллярном капиллярных сплетениях.

При оценке показателей перфузии у пациентов со зрительными нарушениями отмечено уменьшение плотности перфузии на стороне поражения в сравнении с противоположным глазом по всем сплетениям:

показатели были меньше в ПСПКС на 1,0–4,2 %, в ПСГКС – на 1,3–7,2 %, а в ПРПК – на 2,1–3,0 %. По данным КПС до операции у пациентов со зрительными осложнениями отмечалось значимое уменьшение СДА на стороне поражения в сравнении с противоположным глазом (79,4 мкм против 85,3 мкм,  $P < 0,001$ ), однако СДВ не имели значимых различий (102,6 мкм против 104,23 мкм,  $P = 0,580$ ).

После операции отмечено значимое увеличение ПСПКС у пациентов на стороне поражения с 48,3 % до 51,2 % после ( $P < 0,001$ ), увеличение ПСГКС с 50,1 % до 53,6 % ( $P < 0,001$ ), ПРПК с 52,2 % до 54,1 % ( $P < 0,001$ ), а значимых различий с глазом противоположной стороны получено не было. В то же время площадь выявленных дефектов перфузии не изменилась, динамики показателей СДА и СДВ также отмечено не было: СДА до и после операции составил 79,4 мкм и 80,0 мкм ( $P = 0,271$ ), а СДВ – 102,6 мкм и 103,9 мкм ( $P = 0,404$ ). Достоверная разница СДА между глазом на стороне поражения и противоположным глазом также отмечена и после операции – 80,0 мкм против 86,2 мкм ( $P < 0,001$ ).

При анализе постоперационных карт плотности перфузии ДЗН и сетчатки у пациентов с ранее выявленными сегментарными дефектами кровотока в поверхностном и перипапиллярном капиллярных сплетениях, эти дефекты сохранились без значимых изменений. У остальных пациентов ни в дооперационном, ни в послеоперационном периоде микроциркуляторных нарушений сетчатки выявлено не было.

### Заключение

Основной задачей хирургического лечения интракраниальных аневризм является сохранение кровотока в магистральном сосуде и его ветвях. Офтальмический сегмент ВСА является труднодоступным участком, в связи с этим операция открытого доступа – клипирование аневризмы, уступила место эндоваскулярным методам лечения: эмболизации аневризмы с помощью спирализации и установки поток-отклоняющего стента.

Используемый в представленном исследовании стент DERIVO 2 (Acandis Pforzheim, Германия) устанавливается в офтальмический сегмент ВСА, при этом глазная артерия перекрывается. Операцию выполняют только при наличии коллатерального кровотока между наружной сонной артерией и глазной артерией, подтвержденного тестом с баллонной окклюзией [14]. При раздувании баллона в офтальмическом сегменте ВСА происходит кратковременное перекрытие глазной артерии. Отсутствие жалоб на снижение зрения и отсутствие офтальмоскопических изменений во время выполнения процедуры косвенно свидетельствуют об адекватности коллатерального кровотока. Несмотря на это сохраняются риски тромбоза, эмболизации коллатералей, приводящих к снижению зрения как в острый, так и в поздний послеоперационный периоды. Ряд авторов описывает риск эмболизации центральной артерии сетчатки и ее ветвей у 39,6 % пациентов, перенесших стентирование ВСА. В большинстве случаев это происходило у пациентов с вариантом отхождения глазной артерии

от купола аневризмы. Предположительной причиной эмболии в таком случае мог являться турбулентный кровоток внутри аневризмы с перемещением эмболов в глазную артерию, а затем и в ретинальные сосуды [15].

Данные, полученные в текущем исследовании, подтверждают это предположение. У 4 из 17 пациентов (23,5 %) после стентирования офтальмического сегмента ВСА также имели место кратковременные эпизоды монокулярной слепоты. У двух из них ОКТА и калиброметрия ретинальных сосудов показала дефицит кровотока в глазной артерии еще до операции, а у оставшихся – возможной причиной являлись тромботические осложнения.

Проведенное пилотное исследование показало, что предоперационное обнаружение локальных дефектов капиллярной перфузии сетчатки и ДЗН, а также асимметрия калибра перипапиллярных артериол при АОС-ВСА могут являться маркерами недостаточности коллатерального кровотока, проявляющейся появлением транзиторных эпизодов монокулярной слепоты после стентирования.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Beatty RA. Splitting of the optic nerve by a carotid-ophthalmic artery aneurysm. Case report J. Neurosurg. 1986;65(4):560-562. Doi: 10.3171/jns.1986.65.4.0560.
2. Michishita S, Ishibashi T, Yuki I, Urashima M, Karagiozov K, Kodama T, Kan I, Nishimura K, Kato N, Ikemura A, Murayama Y. Visual complications after coil embolization of internal carotid artery aneurysms at the ophthalmic segment. Interv Neuroradiol. 2021;27(5):622-630. Doi: 10.1177/1591019921996886.
3. Kachhara R, Nair S, Nigam P. Ophthalmic segment aneurysms: surgical treatment and outcomes. J Neurosci Rural Pract. 2021;12(4):635-641. Doi: 10.1055/s-0041-1734002.
4. Krabenbühl H. Treatment of carotid-cavernous fistula consisting of a one-stage operation by muscle embolization of the fistulous carotid segment. In book: Microvascular Surgery. Stuttgart, Thieme, 1967:151-167.
5. Day AL. Aneurysms of the ophthalmic segment. A clinical and anatomical analysis. J Neurosurg. 1990;72(5):677-691. Doi: 10.3171/jns.1990.72.5.0677.
6. Heller RS, Lawlor CM, Hedges TR 3rd, Bababekov YJ, Safain MG, Malek AM. Neuro-ophthalmic effects of stenting across the ophthalmic artery origin in the treatment of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 2014;121(1):18-23. Doi: 10.3171/2014.3.JNS131493.
7. Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Stapleton CJ et al. Pipeline embolization device for small paraophthalmic artery aneurysms with an emphasis on the anatomical relationship of ophthalmic artery origin and aneurysm. J Neurosurg. 2016;125(6):1352-1359. Doi: 10.3171/2015.12.JNS152499.
8. Sherif C, Gruber A, Dorfer C, Bavinszki G, Standhardt H, Knosp E. Ruptured carotid artery aneurysms of the ophthalmic (C6) segment: clinical and angiographic long term follow-up of a multidisciplinary management strategy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(11):1261-1267. Doi: 10.1136/jnnp.2008.170860.



9. Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC et al. *Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device. Neurosurgery.* 2008;62(5):1115-1120; discussion 1120-1121. Doi: 10.1227/01.NEU.0000313128.12325.14.

10. De Jesus O, Sekhar LN, Riedel CJ. *Clinoid and paraclinoid aneurysms: surgical anatomy, operative techniques, and outcome. Surg Neurol.* 1999;51:477-487. Doi: 10.1016/S0090-3019(98)00137-2.

11. Yu JW, Shim YS, Lee JW et al. *Vision outcomes of endovascular treatment for unruptured ophthalmic artery aneurysms. World Neurosurg.* 2018;116:e1223-e1229. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.238.

12. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Lancet.* 2015;385(9969):691-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2.

13. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, Anxionnat R; CLARITY Investigators. *Immediate anatomic results after the endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: analysis in the CLARITY series. AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(5):907-911. Doi: 10.3174/ajnr.A1954.

14. Kim B, Jeon P, Kim K et al. *Endovascular treatment of unruptured ophthalmic artery aneurysms: clinical usefulness of the balloon occlusion test in predicting vision outcomes after coil embolization. J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):696-701. Doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011800.

15. Rouchaud A, Leclerc O, Benayoun Y et al. *Visual outcomes with flow-diverter stents covering the ophthalmic artery for treatment of internal carotid artery aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(2):330-336. Doi: 10.3174/ajnr.A4129.

## Информация об авторах

**Тургель Вадим Алексеевич** – ассистент кафедры общей врачебной практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. А. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zanoza194@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3049-1974, Scopus Author ID: 57205586145, eLibrary SPIN: 7319-2560.

**Мансуров Ахмед Саипович** – аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава

России, Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова федерального медико-биологического агентства, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. А. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: fufeluser@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8899-9338.

**Патрина Екатерина Андреевна** – студент 6-го курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: katunya\_pat@mail.ru, ORCID: 0009-0001-8736-3677.

**Руснак Максим Вячеславович** – студент 5-го курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: maksimrusnak055@gmail.com, ORCID: 0009-0000-5414-0883.

**Тутьцева Светлана Николаевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tultceva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9423-6772; Scopus Author ID: 57194338755, eLibrary SPIN: 3911-0704.

## Authors information

**Turgel Vadim A.** – MD, Assistant, General Medical Practice Department, Pavlov University, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National medical research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zanoza194@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3049-1974, Scopus Author ID: 57205586145, eLibrary SPIN: 7319-2560.

**Mansurov Ahmed S.** – MD, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre, North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National medical research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: fufeluser@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8899-9338.

**Patrina Ekaterina A.** – 6<sup>th</sup>-year Student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: katunya\_pat@mail.ru, ORCID: 0009-0001-8736-3677.

**Rusnak Maksim V.** – 5<sup>th</sup>-year Student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: maksimrusnak055@gmail.com, ORCID: 0009-0000-5414-0883.

**Tultseva Svetlana N.** – MD, Dr. of sci. (Med.), Professor of ophthalmology chair with clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tultceva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9423-6772, Scopus Author ID: 57194338755, eLibrary SPIN: 3911-0704.



# Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

**С 01.02.2022 г.:**

- 1.5.5. – Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (биологические науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.3.1. – Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.3. – Патологическая физиология (биологические науки);
- 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

**С 28.12.2018 г. по 16.10.2022 г.:**

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

**С 15.02.2023 г.:**

- 3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

**2. Объем** полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

**3. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис MS Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). При регистрации на сайте журнала всем авторам необходимо указать ORCID!

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

**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/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.).

- *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

**Англоязычная аннотация**

- *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

**Основной текст статьи** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- **Таблицы** (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

- **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (\*.rtf, \*.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- **Фотографии** и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате \*.tif (\*.doc и \*.docx – только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть  $\geq 300$  dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

#### **Дополнительная информация (на русском и английском языках)**

- Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

#### **Список литературы**

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

#### **Правила оформления списка литературы**

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

**ВНИМАНИЕ!**

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;  
учебники, учебные пособия;  
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);  
диссертации;  
авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в

рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

*Примеры оформления ссылок:*

Статья в журнале на английском языке:

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

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 5–9. [Korotkevich AA, Kokov AN. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;1(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

**ВНИМАНИЕ!** В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

#### **Сведения об авторах**

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

**5. Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

**6. Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

**1) письмо-направление от учреждения** (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

**2) письмо-согласие**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Региональное 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](mailto:microcirculation@yandex.ru)

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»  
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*  
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  $\geq 300$  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](mailto:microcirculation@yandex.ru)

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog  
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – T. D. Vlasov  
Scientific Editor – S. N. Tultseva  
Executive Secretary – V. A. Pugach  
E-mail address for correspondence: [tultseva@yandex.ru](mailto: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