



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

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 24

2025

№ 4 (96)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

**Ососков В. С., Федорович А. А., Королев А. И.,
Саматова К. С., Драпкина О. М.**
Клинические эффекты интервальных гипоксических
тренировок у пациентов с хроническими
неинфекционными заболеваниями (обзор)

4

**Ososkov V. S., Fedorovich A. A., Korolev A. I.,
Samatova K. S., Drapkina O. M.**
Clinical Effects of Hypoxic Interval Training in Patients
with Chronic Non-Infectious Diseases (review)

Гавриленко А. В., Олейник Е. М., Урицкая А. К.
Компьютерное моделирование гемодинамических
показателей кровотока при патологической извитости
внутренних сонных артерий

12

Gavrilenko A. V., Oleynik E. M., Uritskaya A. K.
Computed Modelling of Bloodflow Hemodynamic
in Pathological Tortuosity of Internal Carotid Arteries

**Герасименко А. А., Петрушкина Ю. Н., Рыжов А. В.,
Полозова А. И., Дергачева Е. С., Власова Т. И.**
Тромборезистентная функция эндотелия при ожирении

21

**Gerasimenko A. A., Petrushkina Yu. N., Ryzhov A. V.,
Polozova A. I., Dergacheva E. S., Vlasova T. I.**
Thromboresistant Endothelial Function in Obesity

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Михайлов П. В., Замышляев А. В.,
Артеменко Ю. Ю., Муравьев А. В.**
Постокклюзионная реактивная гиперемия
у лиц с артериальной гипертензией по данным
портативного двухканального лазерного анализатора
микроциркуляции крови

32

**Mikhailov P. V., Zamyshlyayev A. V.,
Artemenko Yu. Ju., Muravyov A. V.**
Post-occlusive Reactive Hyperemia in Individuals
with Arterial Hypertension According to Portable
Dual-Channel Laser Blood Microcirculation Analyzer

Романчук В. В., Зинчук В. В., Красильникова В. Л.
Механизмы транспорта кислорода крови
и система газотрансмиттеров при первичной
открытоугольной глаукоме

40

Romanchuk V. V., Zinchuk V. V., Krasilnikova V. L.
Mechanisms of Blood Oxygen Transport
and Gasotransmitters System in Primary
Open-Angle Glaucoma

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Богданова Е. О., Садыков А. М., Иванова Г. Т.,
Зубина И. М., Береснева О. Н., Галкина О. В.,
Шаройко В. В., Добронравов В. А.**

Ремоделирование внутримиекардиальных артерий
и миокарда как мишень ранних минерально-костных
нарушений при хронической дисфункции почек:
экспериментальное исследование

**Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В.,
Кириязи Т. С., Никитина В. В., Иванов А. Н.**

Влияние соотношения антибактериальных
и противовоспалительных компонентов на
эффективность гелей в коррекции нарушений
микрокровотока десен у животных
с экспериментальным пародонтитом

**Кривенцов А. В., Александров В. Н., Попрядухин П. В.,
Юкина Г. Ю., Иванькова Е. М., Юдин В. Е.,
Матросов В. В., Хубулава Г. Г.**

Протезирование сосудов малого диаметра
с использованием полиимидных сосудистых протезов

Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э.

Иммуногистохимическое выявление
морфофункциональных особенностей легочных вен
у крысы

Original articles (experimental investigations)

**48 Bogdanova E. O., Sadykov A. M., Ivanova G. T.,
Zubina I. M., Beresneva O. N., Galkina O. V.,
Sharoyko V. V., Dobronravov V. A.**

Remodeling of Intramyocardial Arteries
and Myocardium as a Target of Early Chronic Kidney
Disease-Mineral and Bone Disorder:
an Experimental Study

**59 Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V.,
Kiryazi T. S., Nikitina V. V., Ivanov A. N.**

Influence of the Ratio of Antibacterial and Anti-
Inflammatory Components on the Effectiveness
of Gels in Correcting Gingival Microcirculation Disorders
in Animals with Experimental Periodontitis

**67 Krivencov A. V., Aleksandrov V. N., Popryadukhin P. V.,
Yukina G. Yu., Ivankova E. M., Yudin V. E.,
Matrosov V. V., Khubulava G. G.**

Implantation of Polyimide Vascular Grafts
in Small-Diameter Blood Vessels

73 Chumasov E. I., Petrova E. S., Korzhevskii D. E.
Immunohistochemical Detection of Morphofunctional
Features of Pulmonary Veins in Rats

Правила для авторов 82 Author guidelines

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),
A. S. Nemkov (Saint Petersburg, 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),
T. I. Vlasova (Saransk, 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),
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)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д-р мед. наук, профессор Власов Т. Д. – главный редактор (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Тульцева С. Н. – научный редактор (Санкт-Петербург),
канд. биол. наук, доцент Пугач В. А. – ответственный секретарь (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д-р биол. наук Золотницкая В. П. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Козлов В. И. (Москва),
д-р биол. наук, профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
д-р мед. наук, доцент Немков А. С. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, 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-р мед. наук, 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-р мед. наук, профессор Власова Т. И. (Саранск),
д-р мед. наук, 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-р мед. наук, профессор Загидуллин Н. Ш. (Уфа),
д-р мед. наук, профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, доцент Иванов А. Н. (Саратов),
д-р мед. наук, доцент Измайлов А. С. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Киселева Т. Н. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д-р мед. наук, профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Нодар (Тбилиси, Грузия),
д-р мед. наук, профессор Морозов К. М. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),
профессор Прис Аксель (Берлин, Германия),
профессор Салдана Карлота (Лиссабон, Португалия),
д-р мед. наук, 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)

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № 77-9025 от 21.05.2001 г.

Свободная цена

Периодичность – 4 раза в год.

Подписано в печать 25.11.2025 г. Дата выхода в свет 12.01.2026 г. Формат А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 203. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Редакция журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция».

Издатели: РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

Издательство ООО «СП Минимакс». 197022, Санкт-Петербург, Петроградская наб., д. 34, лит. Б, помеш. 404, 412.

Типография: ООО «СП Минимакс». 197022, Санкт-Петербург, Петроградская наб., д. 34, лит. Б, помеш. 404, 412.

18+

УДК 616-08-031.81; 616-08-039.78

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-4-11>

В. С. ОСОСКОВ¹, А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1, 2}, А. И. КОРОЛЕВ¹,
К. С. САМАТОВА¹, О. М. ДРАПКИНА¹

Клинические эффекты интервальных гипоксических тренировок у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (обзор)

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
E-mail: vip.ososkov11@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.10.25 г.; принята к печати 14.11.25 г.

Резюме

В кратком обзоре приводятся данные за последние 25 лет клинической эффективности интервальных нормобарических гипоксических тренировок (ИГТ) у пациентов с заболеваниями органов сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, заболевания сосудов головного мозга), дыхательной систем (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) и сахарным диабетом 2 типа. Показано, что курсы ИГТ имеют системные положительные эффекты на клеточном, органном и системном уровнях во всех возрастных категориях при самом широком спектре заболеваний. Метод ИГТ как альтернативный метод лечения и реабилитации пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями является очень перспективным и требует дальнейшего развития.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, интервальные нормобарические гипоксические тренировки

Для цитирования: Ососков В. С., Федорович А. А., Королёв А. И., Саматова К. С., Драпкина О. М. Клинические эффекты интервальных гипоксических тренировок у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (обзор). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):4–11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-4-11>.

UDC 616-08-031.81; 616-08-039.78

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-4-11>

V. S. OSOSKOV¹, A. A. FEDOROVICH^{1, 2}, A. I. KOROLEV¹,
K. S. SAMATOVA¹, O. M. DRAPKINA¹

Clinical Effects of Hypoxic Interval Training in Patients with Chronic Non-infectious Diseases (review)

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
10/3, Petroverigsky per., Moscow, Russia, 101990

² Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences
76A, Khoroshevskoe shosse, Moscow, Russia, 123007
E-mail: vip.ososkov11@gmail.com

Received 01.10.25; accepted 14.11.25

Summary

This brief review presents data from the past 25 years on the clinical effectiveness of interval normobaric hypoxic training (IHT) in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, cerebrovascular disease), respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma), and type 2 diabetes mellitus. It has been shown that IHT courses lead to systemic positive effects at the cellular, organ and systemic levels in all age groups with the widest range of diseases. IHT, as an alternative treatment and rehabilitation method for patients with chronic non-infectious diseases, is very promising and requires further development.

Keywords: chronic non-infectious diseases, chronic non-communicable diseases, interval normobaric hypoxic training

For citation: Ososkov V. S., Fedorovich A. A., Korolev A. I., Samatova K. S., Drapkina O. M. Clinical effects of hypoxic interval training in patients with chronic non-infectious diseases (review). Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(4):4–11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-4-11>.

Введение

В настоящее время все большее внимание медицинского сообщества привлекают альтернативные методы лечения и реабилитации пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), которые направлены на активацию адаптационных механизмов самого организма. Это обусловлено тем, что функционирование систем здравоохранения в наиболее развитых странах мира, благодаря достижениям фармакологической промышленности и методам высокотехнологичной медицинской помощи при большинстве ХНИЗ, демонстрирует существенное увеличение продолжительности жизни коморбидных пациентов (сочетание 2 и более ХНИЗ). С одной стороны, это свидетельствует об эффективности работы медицинских ведомств данных государств, а с другой, повышает финансовую нагрузку на бюджеты систем здравоохранения и пенсионного обеспечения целых государств.

Одним из эффективных методов немедикаментозного лечения пациентов с ХНИЗ является метод гипоксических тренировок. Снижения уровня кислорода во вдыхаемом воздухе можно достичь двумя путями: 1) при снижении барометрического давления и, как следствие, снижении парциального давления кислорода (гипобарическая гипоксия), что происходит в горах или при «подъеме» в барокамере на «высоту» 2500 метров и более над уровнем моря; 2) при изменении газового состава вдыхаемого воздуха с уменьшением фракции кислорода (тент, палатка) или уменьшением концентрации кислорода, подаваемого через лицевую маску газовой смеси посредством установок для дыхательной терапии при нормальном барометрическом давлении (нормобарическая гипоксия) [1].

Второй вариант более предпочтителен, так как является более доступным для широкого клинического применения, и сегодня в Российской Федерации производится уже несколько моделей гипоксикаторов («Био-Нова», «Эверест», «Биохаер», «ОХУТЕРРА»), официально разрешенных к клиническому применению.

В ходе экспериментов было обнаружено, что моделируемый горный воздух (гипоксия) активирует целый каскад прямых и перекрестных адаптационных эффектов, повышая устойчивость организма как к последующим гипоксическим стимулам, так и к другим стрессорным воздействиям (физические нагрузки, температурные, эмоциональные и др.), что привело к формированию целого направления в лечении и реабилитации пациентов с ХНИЗ с использованием метода интервальных гипоксических тренировок (ИГТ).

Основной целью данного обзора является изучение выявленных и опубликованных клинических эффектов курсового применения ИГТ у пациентов с ХНИЗ.

Материалы и методы исследования

Поиск публикаций проводился на электронных ресурсах PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, cyberleninka. Период поиска – с 2000 по 2025 год. Использовались следующие ключевые

слова и словосочетания: интервальная гипоксическая терапия (interval hypoxic therapy), интервальная гипоксии-нормоксическая терапия (Interval hypoxic-normoxic therapy), интервальная гипоксии-гипероксическая терапия (interval hypoxic-hyperoxic therapy).

В обзор литературы включены только клинические результаты, опубликованные в научных медицинских журналах. Изданные в виде тезисов научных конференций результаты ИГТ в обзоре не учитывались. Вид периода реоксигенации (нормоксический или гипероксический) также не анализировался. Основной фокус в работе сделан на методах исследования клинических эффектов при курсовом применении ИГТ у пациентов с ХНИЗ, в которые входят заболевания органов сердечно-сосудистой системы, респираторной системы и нарушения обменных процессов (включая сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром (МТС) и ожирение).

Результаты

В процессе анализа научного материала была выявлена одна характерная особенность – среди работ по данной теме доминируют труды российских и русскоговорящих исследователей из стран СНГ. Вероятнее всего это обусловлено тем, что первый опыт использования барокамер и состояния гипоксии был получен в СССР еще в конце 30-х годов XX века для тренировки летчиков. Первые исследования в области применения ИГТ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний начались только в конце 80-х – начале 90-х годов в странах СНГ (Россия, Белоруссия, Украина) [2].

Второй особенностью является неуклонный рост научного интереса к этому направлению исследований. По данным только базы PubMed, за период с 2000 по 2025 год было опубликовано 699 работ, причем 557 из них – с 2013 года. Однако, несмотря на значительное общее число публикаций, исследований, посвященных конкретно пациентам с ХНИЗ, остается мало, так как основная масса опубликованных данных относится либо к другим нозологиям, либо представляет собой экспериментальные исследования на лабораторных животных.

Болезни системы кровообращения

Артериальная гипертензия. Исследования в области применения технологии ИГТ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) представлены наиболее объемно, причем в самом широком возрастном диапазоне.

Исследование влияния ИГТ при эссенциальной АГ у 15 подростков обоего пола в возрасте 12–17 лет показало, что после 10 сеансов с содержанием O_2 на уровне 12 % по данным суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) имели место достоверное снижение среднесуточных показателей и индексов времени гипертензии, а также нормализация эмоционального фона и увеличение двигательной активности подростков [3].

В группе из 35 молодых мужчин (29 ± 1 год) с АГ 1 стадии 1 степени после курсового (15 сеансов) применения ИГТ с содержанием O_2 на уровне 10 % по данным СМАД у 27 (77 %) отмечено достоверное

снижение САД, ДАД, индекса площади и индекса времени САД и ДАД, а также величины и скорости утреннего подъема САД без достоверной динамики со стороны частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4].

В другом исследовании в группе мужчин в возрасте 45 ± 9 лет с АГ 1 степени ($n=26$) и АГ 2 степени ($n=33$) после 10 сеансов ИГТ с содержанием O_2 на уровне 10–12 %, кроме достоверного снижения САД и ДАД, отмечена достоверная динамика метаболитов арахидоновой кислоты, которая выражалась в снижении уровня вазоконстрикторного тромбоксана A_2 и увеличении уровня дилататорного простаглицлина [5].

В исследовании на 23 пациентах обоего пола (42 ± 3) с АГ I–III стадии стандартная антигипертензивная терапия (5 мг периндоприла + 1,5 мг индапамида) была дополнена курсом ИГТ из 16–20 сеансов с концентрацией кислорода на уровне 10–12 %. Группу контроля составили 22 человека, которые получали только антигипертензивную терапию. Параметры гемодинамики оценивались по данным СМАД и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в каротидно-бедренном и каротидно-радиальном сегментах. Через 6 месяцев после начала терапии в группе пациентов с ИГТ значения САД, ДАД и СРПВ были достоверно ниже, чем в группе сравнения [6].

На 33 пациентах с АГ 1 степени после 20 курсов ИГТ продемонстрировано снижение САД и ДАД, а также увеличение синтеза NO, который определяли по суточной экскреции стабильных метаболитов оксида азота (NO – нитрата и нитрита) с мочой [7].

На 93 пациентах (26–66 лет) с АГ I и II стадии курсовое применение ИГТ (16–30 сеансов) привело к снижению САД и ДАД у всех пациентов, а 85 человек (79 %) прекратили прием антигипертензивных препаратов. Гипотензивный эффект в течение 6 месяцев сохранялся у 86 человек (80 %), а в течение года – у 40 (43 %) [8].

В другом исследовании на группе из 56 человек с АГ I–II стадии 10 циклов ИГТ (10–14 %) привели к усилению эффекта обычных антигипертензивных препаратов в отношении снижения САД, ДАД, ЧСС и снижению периферического сосудистого сопротивления [9].

В исследовании В. Б. Симоненко с соавторами на группе из 30 пациентов с АГ было показано, что дополнение стандартной антигипертензивной терапии курсовым применением ИГТ по данным СМАД приводит к более существенному снижению АД с выраженным уменьшением ночных и дневных подъемов относительно группы контроля, члены которой получали только антигипертензивную терапию. При комбинированной терапии нормализовывался суточный профиль АД, уменьшались количество и продолжительность гипертонических кризов [10].

Интересным является наблюдение положительного влияния ИГТ у беременных женщин с высоким риском развития позднего токсикоза. Курсовое применение ИГТ приводило к снижению АД у беременных с гипертонической нейроциркуляторной дистонией и АГ I–II стадии [11].

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. При проведении 10 циклов

ИГТ у 50 ($57 \pm 1,4$) пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка (ФВ) < 35 % и II–IV стадией хронической сердечной недостаточности по NYHA (ХСН) по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и сцинтиграфии миокарда (СГМ) было зарегистрировано достоверное увеличение площади жизнеобеспечения миокарда и достоверное снижение общего количества сегментов миокарда с нарушенной перфузией. По данным спирометрии (СВЭМ) отмечается увеличение объема выполненной работы, мощности пороговой нагрузки и уровня потребленного кислорода. На этом фоне, по данным лабораторных методов исследования, достоверно снижается уровень мозгового натрий-уретического пептида (BNP), эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина и фактора некроза опухоли (ФНО) [12].

В другом исследовании у 51 пациента в возрасте 45–50 лет с АГ 1–2 степени и стенокардией напряжения I–II функционального класса после 20 курсов ИГТ отмечались достоверное снижение уровня ЭТ-1 и увеличение уровня NO [13].

У 27 пациентов (64 ± 12 лет) с ИБС II–III ФК по NYHA после 15 сеансов ИГТ отмечается достоверное снижение САД, ДАД, ЧСС, уровня глюкозы на фоне увеличения ФВ, а также увеличения переносимости физических нагрузок и улучшения качества жизни [14].

В целом ряде других исследований было продемонстрировано, что при курсовых ИГТ у пациентов с ИБС I–III ФК отмечается снижение эпизодов депрессии сегмента ST, снижение количества приступов стенокардии и суточной дозы нитроглицерина, повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, снижаются АД и функциональный класс стенокардии, улучшаются когнитивные функции и качество жизни [15–19].

У больных с ИБС были проведены исследования о влиянии курса ИГТ на состояние антиоксидантной защиты, показателя агрегации и состояние мембран эритроцитов. Отмечено достоверное увеличение толерантности плазмы к гепарину, снижение уровня малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [20]. Положительные эффекты лабораторных показателей крови наблюдаются и у пациентов с метаболическим синдромом (ИБС+АГ+ожирение). После курса ИГТ отмечается снижение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы [21].

Положительные эффекты курсовых ИГТ отмечаются и у больных с хронической сердечной недостаточностью I–III ФК по NYHA. В данной группе снижаются частота приступов стенокардии и суточная доза нитроглицерина, а также ФК стенокардии. При этом увеличивается ударный объем и сердечный выброс, толерантность к физической нагрузке и дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой, снижаются периферическое сосудистое сопротивление и уровень АД [17, 22, 23].

Очень хорошо проявили себя курсы ИГТ и при подготовке к операции аорто-коронарного шунтиро-

вания в условиях искусственного кровообращения. У пациентов, прошедших курс ИГТ перед операцией, значительно реже развивались переоперационный инфаркт миокарда и нарушения ритма сердца в раннем послеоперационном периоде, снижался уровень тропонина I, крeтинфосфокиназы и лактата через 6–48 часов после операции [24–28].

Нарушения мозгового кровообращения. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 стадии на фоне АГ I–II стадии после 10 курсов ИГТ по данным интракраниальной доплерографии отмечено достоверное снижение пиковой систолической и диастолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, снижается частота и выраженность головных болей, улучшается качество ночного сна и кратковременная память. Данные положительные эффекты сопровождаются улучшением оксидативного статуса – снижаются общая прооксидантная активность и концентрация тиобарбитурат-реактивных продуктов в плазме крови на фоне повышения активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [29].

В группе пациентов с транзиторными ишемическими атаками стандартное медикаментозное лечение было дополнено курсом ИГТ. Относительно группы сравнения у пациентов на фоне ИГТ отмечалось достоверное положительное изменение всех контуров вегетативной регуляции сердечной деятельности и выраженное улучшение самочувствия [30].

У пациентов с ишемическим инсультом в острый период (первые 5 дней) сочетание циклических низкоинтенсивных физических упражнений с ИГТ существенно улучшало толерантность к физическим нагрузкам и неврологический статус, что выражалось в повышении мобильности, активности в повседневной жизни и способности к самообслуживанию [31].

В группе пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде были проведены курсы ИГТ (12–15 сеансов) и, относительно группы сравнения, которой ИГТ не проводились, по данным электроэнцефалографии отмечена положительная динамика состояния межполушарной интеграции, проявляющаяся в достоверном повышении средних значений коэффициентов когерентности в диапазоне альфа-колебаний и снижении уровня межполушарной интеграции в диапазоне дельта-колебаний [32].

Хронические обструктивные заболевания легких

В группе из 65 человек с 1 и 2 стадиями ХОБЛ в период ремиссии исследовался оксидативный статус после 20 курсов ИГТ. Выявлено, что после курсового применения ИГТ отмечалось достоверное снижение общей прооксидантной активности и концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов в плазме крови, а также увеличение общей антиоксидантной активности, активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах [33].

На большой группе детей (n=295) 8–12 лет с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести и дыхательной недостаточностью 1–2 степени проводились исследования иммунологического статус-

са. После 15 процедур ИГТ отмечено достоверное увеличение содержания IgA, IgM и IgG (усиление противомикробного и противовирусного иммунитета), снижение уровня IgE (уменьшение хронического воспаления), снижение количества циркулирующих иммунных комплексов и увеличение содержания Т-лимфоцитов (улучшение клеточного и гуморального иммунитета). Улучшение иммунологического статуса сопровождалось увеличением жизненной емкости легких, проходимости воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов с возрастанием объема форсированного выдоха за 1 секунду [34].

У пациентов из группы риска по ХОБЛ или с легкой формой ХОБЛ ИГТ на протяжении 3 недель достоверно увеличивали общую массу гемоглобина, общее время физической нагрузки и время физической нагрузки до анаэробного порога по сравнению с группой контроля. Изменения общего времени физической нагрузки были положительно связаны с изменениями общей массы гемоглобина, а изменения времени достижения анаэробного порога были положительно связаны с изменениями способности легких к диффузии монооксида углерода [35].

В другом исследовании у пациентов с хронической ХОБЛ средней степени тяжести трехнедельный курс ИГТ относительно группы контроля приводил к достоверному повышению чувствительности барорефлекса до нормального уровня и избирательному усилению гиперкапнической вентиляционной реакции без изменений гипоксической вентиляционной реакции [36].

Сахарный диабет

Несмотря на широкое распространение сахарного диабета 2 типа (СД), работ по применению ИГТ при СД очень мало. Так, в исследовании Ш. И. Ибрагимовой и А. С. Абусуева группы из 20 человек со средней (n=14) и тяжелой (n=6) степенью тяжести СД был проведен анализ эффективности дополнения стандартной сахароснижающей терапии (сахароснижающие препараты (n=10), сахароснижающие препараты + инсулин (n=6), только инсулин (n=4)) курсом ИГТ в количестве 10 сеансов. Контрольную группу составили 82 пациента, сопоставимые по возрасту и степени тяжести СД, которые получали только сахароснижающую терапию. На фоне проводимого лечения в группе контроля снижение уровня глюкозы крови составило в среднем 32 %, а в группе ИГТ – 56 %. Кроме более выраженного снижения уровня глюкозы, в группе ИГТ отмечено достоверное снижение уровня ОХ, чего не отмечено в группе контроля [37].

В исследовании на подростках с ожирением после курса ИГТ было выявлено повышение чувствительности тканей человека к инсулину [38], повышение толерантности к глюкозе и реакции инсулина на глюкозу [39].

В другой работе приводятся результаты курсового применения ИГТ в санаторных условиях у 16 пациентов с СД, но количество сеансов ИГТ, их режим и уровень снижения глюкозы в работе не приводятся.

Авторы отмечают только то, что «улучшение» отмечено у 50 % мужчин (n=4) и 75 % женщин (n=6), включая достоверное снижение АД и ЧСС [40].

Положительное влияние ИГТ на уровень глюкозы в крови можно отметить согласно результатам других исследований, в которые были включены пациенты с метаболическим синдромом и другими патологиями [21, 41].

Заключение

Особенностью безлекарственных методов лечения и несомненным их преимуществом является влияние на весь организм, а не на отдельное звено патогенеза заболевания, как при применении медикаментов. По существу их действие основывается на мобилизации различных адаптационных и компенсаторных резервов, имеющих как непосредственно в сердечно-сосудистой системе, так и в других органах и тканях.

Знаковым событием в признании эффективности индивидуально дозированной периодической гипоксии стало вручение в 2019 году Нобелевской премии за открытие уникального механизма опознавания клетками изменений уровня кислорода, который запускает экспрессию более 300 генов, связанных практически со всеми важнейшими процессами в организме (ангиогенез, воспаление, энергетический обмен, регенерация, эритропоэз и др.). «Новая физиология гипоксии», как назвал ее один из Нобелевских лауреатов Р. J. Ratcliffe, в настоящий момент открывает широкие возможности для развития перспективной терапевтической стратегии у больных с ХНИЗ, основанной на управлении процессами адаптации к периодически создаваемой гипоксии [42].

Накопленный на сегодняшний день опыт применения ИГТ у пациентов с ХНИЗ демонстрирует однозначные положительные эффекты – субъективные (улучшение самочувствия, сна, памяти, повышение толерантности к физическим нагрузкам и др.), по данным инструментальных (снижение АД, увеличение ФВ, ударного объема и сердечного выброса, снижения СРПВ, увеличение вентиляционной функции легких и др.) и лабораторных методов исследования (нормализация иммунного и антиоксидантного статусов, снижение уровня вазоконстрикторных медиаторов с увеличением вазодилаторных, снижение ОХ, ЛПНП, глюкозы и др.). Совершенно очевидно, что эффекты ИГТ носят системный характер, но исследований систем микроциркуляции, которая не может не вовлекаться при системной гипоксии, в доступной нам литературе выявить не удалось.

В последние годы количество экспериментальных, прикладных и клинических работ, обосновывающих индукцию периодической гипоксией защитных эффектов на клеточном, органном и системном уровнях, прогрессивно нарастает, и здесь лидирующие позиции занимают ученые из России, Белоруссии и Украины. В Российской Федерации производятся и официально разрешены к клиническому применению несколько моделей гипоксикаторов, начиная от самых простых («Эверест», «Био-Нова»,

«Биохакер») и заканчивая самыми высокотехнологичными («ОХЫТЭРА»). В Российской Федерации также выпускаются современные приборы для исследования микроциркуляции у человека в различных областях кожного покрова (лазерный доплеровский флоуметр «ЛАЗМА ПФ», фотоплетизмограф «AngioCode-301»), которые передают физиологическую информацию по беспроводным каналам связи (Bluetooth или WiFi), что крайне удобно для мониторинга системы микроциркуляции непосредственно в процессе гипоксической тренировки. Учитывая приведенные данные, можно констатировать, что российские ученые имеют конкурентные преимущества для проведения исследований по влиянию ИГТ на систему микроциркуляции у человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках инициативной НИР по исследованию микроциркуляции у человека при интервальных гипоксических тренировках. / This work was carried out as part of an investigator-initiated research project (IIRP) on human microcirculation during interval hypoxic training.

Литература / References

1. Соколов А. В., Ракита Д. Р., Кочеткова Н. Г., Гармаш В. Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в клинической практике // Российский медико-биологический вестник им. Академика И. П. Павлова. 2001. № 3–4. С. 166–172. [Sokolov AV, Rakita DR, Kotchetkova NG, Garmash VYa. *Faltering normobaric hypoxotherapy in clinical practice*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2001; 3-4:166-172. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 9448133.
2. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States (CIS): history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol*. 2002; 3:205-221. <https://doi.org/10.1089/15270290260131939>.
3. Игнатенко Г. А., Дубовая А. В., Науменко Ю. В., и др. Интервальная нормобарическая гипокситерапия как метод немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии у подростков // Практическая медицина. 2024; 22(3):81-84. [Ignatenko GA, Dubovaya AV, Naumenko YuV, et al. *Interval normobaric hypoxotherapy as a method of non-drug correction of arterial hypertension in adolescents*. *Practical medicine*. 2024; 22(3):81-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-3-81-84>.
4. Велижанова И. А., Гапон Л. И., Евдокимова О. В., и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления // Клиническая практика. 2017; 4:51-55. [Velizhanina IA, Gapon LI, Evdokimova OV, et al. *Efficacy of intermittent normobaric hypoxic training in the treatment of arterial hypertension assessed by 24-hour blood pressure monitoring*. *Journal of clinical practice*. 2017; 4:51-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/clinpract8451-55>.
5. Туманова М. В., Сметанина С. Р., Датуашивили М. Т., и др. Эффекты интервальной нормобарической гипоксической терапии у мужчин с эссенциальной артериальной

- гипертонией // Университетская клиника. 2024;4:59-65. [Tumanova MV, Smetanina SR, Datuashvili MT, et al. Effects of interval normobaric hypoxic therapy in men with essential arterial hypertension. University clinic. 2024; 4:59-65. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 82133722.
6. Максимов Н. И., Помосов С. А. Влияние интервальных нормобарических гипоксических тренировок на скорость распространения пульсовой волны при гипертензивной болезни // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29, №6. С. 52–57. [Maksimov NI, Pomosov SA. Influence of interval normobaric hypoxic training on pulse wave propagation speed in hypertension. Perm Medical journal. 2012;29(6):52-57. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 18353385.
7. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxid synthesis in patients with arterial hypertension. J. Hypertens. 2011;29(11):2265-2272. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834b5864>.
8. Воробьев Л. П., Чижов А. Я., Потиевская В. И. Возможности использования периодической нормобарической гипоксии для лечения гипертензии // Терапевтический архив. 1994;66(8):12-15. [Vorobyov LP, Chizhov AY, Potievskaya VI. The possibilities of using periodic normobaric hypoxia for the treatment of hypertension. Terapevticheskii arkhiv. 1994;66(8):12-15. (In Russ.)].
9. Мухарьямов Ф. Ю., Смирнова М. И., Бедритский С. А., Лядов К. В. Интервальные гипоксические тренировки при артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2006;2:5-6. [Mukharlyamov FYu, Smirnova MI, Bedritskiy SA, Lyadov KV. Interval hypoxic training in arterial hypertension. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2006;2:5-6. (In Russ.)].
10. Симоненко В. Б., Ермолаев А. Л., Потиевская В. И., Степанянц О. С. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различной вариабельностью артериального давления // Клиническая медицина. 2003;81(11):35-37. [Simonenko VB, Ermolaev AL, Potievskaya VI, Stepanyants OS. Hypoxic therapy of arterial hypertension in patients with various blood pressure variability. Clinical Medicine (Russian Journal). 2003;81(11):35-37. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 17087007.
11. Евгеньева И. А., Караи Ю. М., Чижов Ф. Я. Профилактическое использование прерывистой нормобарической гипоксии у беременных женщин с высоким риском развития позднего токсикоза // Акушерство и гинекология. 1989;6:50-53. [Evgenieva IA, Karash YuM, Chizhov FYa. Preventive use of intermittent normobaric hypoxia in pregnant women at high risk of developing late-onset toxicosis. Scientific and practical journal Obstetrics and Gynecology. 1989;6:50-53. (In Russ.)].
12. Дубовик Т. А., Рачок Л. В. Влияние гипокситерапии на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Евразийский кардиологический журнал. 2017;32(3):32. [Dubovik TA, Rachok LV. The effect of hypoxic therapy on the course of chronic heart failure in patients with ischemic cardiomyopathy. Eurasian Heart Journal. 2017;32(3): 32. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 29987503.
13. Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Гавриляк В. Г. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция у молодых больных гипертензивной болезнью и стабильной стенокардией // Сибирский медицинский журнал. 2016;31(4):26-29. [Ignatenko GA, Mukhin IV, Gavriyak VG. Dysfunction of vascular endothelium and its correction in young patients with essential hypertension and stable angina. Siberian Scientific Medical Journal. 2016;31(4):26-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/1029001/2073-8552-2016-31-4-26-29>.
14. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, et al. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. Clin. Cardiol. 2017;40(6):370-376. <https://doi.org/10.1002/clc.22670>.
15. Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Рагимбекова М. Р., Ашагре С. М. Эффективность интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении кардиологических больных // Российский кардиологический журнал. 2020;25(S2):19. [Borukaeva IH, Abazov ZH, Ragimbekova M, Ashagre SM. Efficacy if interval hypoxic therapy and entheral oxygen therapy in treatment of cardiological patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S2):19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s2>.
16. Сыркин А. Л., Глазачев О. С., Копылов Ф. Ю., и др. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни // Кардиология. 2017. Т. 57, №5. С. 10–6. [Syркин AL, Glazachev OS, Kopylov FYu, et al. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life. Kardiologiya. 2017;57(5):10-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.5.10-16>.
17. Карамова И. М., Кузьмина З. С., Газизова Н. Р., и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца с применением управляемой нормобарической гипокситерапии // Российский кардиологический журнал. 2020. №25(S2). С. 19–20. [Karamova IM, Kuzmina ZS, Gazizova NR, et al. Rehabilitation of patients with ischaemic heart disease involving controlled normobaric hypoxic therapy. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S2):19-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s2>.
18. Burtcher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. Int J Cardiol. 2004;96(2):247-254. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.07.021>.
19. Bayer U, Likar R, Pinter G, et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. Alzheimers Dement (NY). 2017;3(1):114-122. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.01.002>.
20. Жеребкер Е. М. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на эндозеологические особенности холестерина гомеостаза у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая геронтология. 2008;3:74-77. [Gerebker EM. Fltering normobaric hypoxytherapy in treatment of arterial hypertension. Clinical gerontology. 2008;3:74-77. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 11031219.
21. Глазачев О. С., Звенигородская Л. А., Дудник Е. Н., и др. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №7. С. 51–56. [Glazachev OS, Zvenigorodskaja LA, Dudnik EN, et al. Interval Hypo-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;7:51-56. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 15217062.
22. Мухарьямов Ф. Интервальные гипоксические тренировки в комплексном лечении сердечной недостаточности // Журнал «Сердечная недостаточность». 2007. Т. 8, №5. С. 225–230. [Mukharlyamov F. Interval hypoxic trainings in complex treatment of heart failure. Zhurnal serdechnaya nedostochnost. 2007;8(5):225-230. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 16803619.
23. Кудаев М., Алиева С. Дозированная гипоксия в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая физиология кровообращения.

2008. №2. С. 47–49. [Kudaev M, Alieva S. Dosed hypoxia in rehabilitation of chronic heart failure patients. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2008;2:47-49. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 11911091.

24. Гелис Л., Дубовик Т., Рачок Л. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией // *Кардиология в Беларуси*. 2013. Т. 5, №30. С. 19–38. [Gelis L, Dubovik T, Rachok L. Influence of intermittent normobaric hypoxic therapy on compensatory and adaptational capabilities of body during the overall preparation prior surgery treatment of patients with ischaemic cardiac myopathy. *Cardiology in Belarus*. 2013;5(30):19-38. (In Russ.)].

25. Дхи́ф И., Глазачев О. С., Беставаши́ли А. А., и др. Интервальное гипоксическое прекондиционирование снижает риск пери- и послеоперационных осложнений при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, №7. С. 15–24. [Dhif I, Glazachev OS, Bestavashvili AA, et al. Intermittent hypoxic preconditioning reduces the risk of peri- and postoperative complications during on-pump cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):15-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5778>.

26. Емельянова Т. В., Прут Д. А., Подоксенов Ю. К. Ишемическое прекондиционирование как фактор защиты миокарда при проведении кардиохирургических операций // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. Т. 24, №1. С. 120–122. [Yemelyanova TV, Prut DA, Podoksenov JK. Ischemic preconditioning as a factor of myocardial protection during cardiac surgery. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2009;24(1):120-122. (In Russ.)].

27. Рачок Л. В., Дубовик Т. А., Булгак А. Г., и др. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией // *Кардиология в Беларуси*. 2001. Т. 4, №17. С. 28–45. [Rachok LV, Dubovik TA, Bulgak AG, et al. The use of intermittent normobaric hypoxotherapy in preoperative preparation for coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiology in Belarus*. 2001;4(17):28-45. (In Russ.)].

28. Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., и др. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, №6. С. 166–172. [Tuter DS, Komarov RN, Glazachev OS, et al. Application of intervalic hypoxic-hyperoxic entrainment to prevention of intra- and early postoperative complications in coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):166-172. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-166-172>.

29. Ельчанинова С. А., Кореняк Н. А., Смагина И. В., и др. Интервальная гипоксия при лечении дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2002. Т. 102, №11. С. 29–32. [Elchaninova SA, Korenyack NA, Smagina IV, et al. Intermittent hypoxia in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2002;102(11):29-32. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 26462020.

30. Белявский Н. Н. Изменения вегетативной регуляции у больных с транзиторными ишемическими атаками под влиянием интервальной гипоксической тренировки по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма // *Вестник ВГМУ*. 2008. Т. 7, №3. С. 5–9.

[Belyavsky NN. Changes in autonomic regulation in patients with transient ischemic attacks under the influence of interval hypoxic training according to spectral analysis of heart rate variability. *Vestnik VGMU*. 2008;7(3):5-9. (In Russ.)].

31. Бушкова Ю. В., Суворов А. Ю., Иванова Г. Е., и др. Использование интервальной нормобарической гипоксии-гиперокситерапии в реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (промежуточные результаты исследования) // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. №3. С. 115–122. [Bushkova JV, Suvorov AU, Ivanova GE, et al. Normobaric interval hypoxia-hyperoxic therapy (IHHT) in the process of medical rehabilitation of patients after stroke. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;3:115-122. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 35245991.

32. Солкин А. А. Динамика изменений межполушарной интеграции пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде по данным когерентного анализа электроэнцефалограммы на фоне интервальной нормобарической гипокситерапии // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. №2. С. 48–51. [Solkin AA. Dynamics of changes in inter-hemispheric integration in patients with ischemic stroke in the recovery period according to the data of coherence analysis of the electroencephalogram under the influence of interval normobaric hypoxotherapy. *Journal of Grodno State Medical University*. 2013;2:48-51. (In Russ.)].

33. Загородникова С. И., Галактионова Л. П. Оксидантно-антиоксидантный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких и его изменение под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии // *Респираторная медицина*. 2007. №1. С. 44–47. [Zagorodnikova SI, Galaktionova LP. Oxidant-antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its changes under the influence of interval normobaric hypoxotherapy. *Journal of Respiratory Medicine*. 2007;1:44-47. (In Russ.)].

34. Иванов А. Б., Борукаева И. Х., Шхагумов К. Ю., Абазова З. Х. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии – эффективный метод коррекции иммунологического статуса больных бронхиальной астмой // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2015. Т. 17, №4. С. 312–317. [Ivanov AB, Borukaeva IH, Shhagumov KY, Abazova ZH. Combined application of hypoxotherapy and oxygentherapy is an effective method of correction of immunological status of patients with bronchial asthma. *The journal of scientific articles Health and Education millennium*. 2015;17(4):312-317. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 25339847.

35. Burtcher M, Haider T, Domej W, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;165(1):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.10.012>.

36. Haider T, Casucci G, Linser T, et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens*. 2009;27(8):1527-1532. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832c0018>.

37. Ибрагимова Ш. И., Абусуев С. А. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста прерывистой нормобарической гипокситерапией // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. Т. 130, №1. С. 57–59. [Ibragimova SH, Abusuev SA. Treatment of 2 type diabetes mellitus in patients of elderly and senile age by intermittent normobaric hypoxotherapy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;130(1):57-59. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 17683219.

38. Morishima T, Hasegawa Y, Sasaki H, et al. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2014;35(2):104-109. <https://doi.org/10.1111/cpf.12133>.

39. Groote EDE, Britto FA, Bullok L, et al. Hypoxic training improves normoxic glucose tolerance in adolescents with obesity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018;50(11):2200-2208. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001694>.

40. Ковальчук П. Н., Ковальчук Л. С. Нормобарическая гипокситерапия при хронических заболеваниях // Проблемы здоровья и экологии. 2013;38(4):95-99. [Kovalchuk PN, Kovalchuk LS. Normobaric hypoxithrapy in chronic diseases. *Health and Ecology Issues*. 2013;38(4):95-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2013-10-4-18>.

41. Ойноткинова О. Ш., Мацкеплишвили С. Т., Масленникова О. М., Ершов А. А. Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме методом гипо-гипероксических тренировок // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20, №26. С. 14–23. [Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Maslennikova OM, Yershov AA. Comprehensive approaches to the correction of cardiovascular parameters and mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome by the method of hypoxic-hyperoxic training. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(26):14-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-26-14-23>.

42. Pugh CW, Ratcliffe PJ. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017;356(2):116-121. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.008>.

Информация об авторах

Ососков Виталий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: vip.ososkov11@gmail.com, ORCID: 0009-0005-9678-1378.

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

Королев Андрей Игоревич – канд. мед. наук, руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Саматова Камила Саматовна – младший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: kamilasamatova@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-7116-9805.

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

Authors information

Ososkov Vitaly S. – Junior Researcher, Laboratory of Microcirculation and Regional Circulation, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: vip.ososkov11@gmail.com, ORCID: 0009-0005-9678-1378.

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

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

Samatova Kamila S. – Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: kamilasamatova@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-7116-9805.

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

УДК 616.13-089

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-12-20>А. В. ГАВРИЛЕНКО^{1, 2}, Е. М. ОЛЕЙНИК¹, А. К. УРИЦКАЯ¹

Компьютерное моделирование гемодинамических показателей кровотока при патологической извитости внутренних сонных артерий

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: vzik1989@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 08.09.25 г.; принята к печати 07.11.25 г.

Резюме

В литературном обзоре представлены научные материалы по теме компьютерного моделирования гемо- и гидродинамики кровотока в условиях патологически извитых сонных артерий, а также при атеросклеротическом и аневризматическом поражении сонных артерий. Проводится литературный обзор научных работ, посвященных развитию методики компьютерного моделирования кровотока. После системного анализа научных статей отечественных и зарубежных авторов можно выделить основные параметры, используемые при проведении компьютерного моделирования кровотока при патологической извитости внутренних сонных артерий. Ведущий численный показатель напряжения сдвига стенки (WSS) и скоростные показатели кровотока оцениваются и используются с целью дальнейшего моделирования, прогнозирования и определения показаний к хирургическому лечению, тактики оперирующего хирурга, вероятности рецидивов и частоты развития осложнений.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, CFD, computational fluid dynamics, wall shear stress, патологическая извитость, атеросклероз, внутренняя сонная артерия

Для цитирования: Гавриленко А. В., Олейник Е. М., Урицкая А. К. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей кровотока при патологической извитости внутренних сонных артерий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):12–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-12-20>.

UDC 616.13-089

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-12-20>А. В. ГАВРИЛЕНКО^{1, 2}, Е. М. ОЛЕЙНИК¹, А. К. УРИЦКАЯ¹

Computational Modelling of Blood Flow Hemodynamics in Pathological Tortuosity of Internal Carotid Arteries

¹ B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery

2, Abrikosovskij per., Moscow, Russia, 119991

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: vzik1989@yandex.ru

Received 08.09.25; accepted 07.11.25

Summary

The literature review presents scientific materials on the computational modelling of hemo- and hydrodynamics of blood flow in cases of pathologically tortuosity of carotid arteries, as well as in atherosclerotic and aneurysmal damage of the artery wall. A literature review of different articles about methods of computed modelling of the blood flow is conducted. Following a systematic analysis of scientific articles by Russian and foreign authors, key parameters can be identified for use in computed modelling of blood flow in patients with pathological tortuosity of the internal carotid arteries. The leading numerical indicator of wall shear stress (WSS) and blood flow velocity metrics are assessed and used for further modelling, prognosis and determination of indications for surgical treatment, tactics of the operating surgeon, likelihood of relapses and, frequency of complications.

Keywords: computational modelling, wall shear stress, pathological tortuosity, atherosclerosis, internal carotid artery

For citation: Gavrilenko A. V., Oleynik E. M., Uritskaya A. K. Computational Modelling of Blood Flow Hemodynamics in Pathological Tortuosity of Internal Carotid Arteries. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(4):12–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-12-20>.

Впервые в 1868 году в медицинской литературе появилось описание различных вариаций хода внутренней сонной артерии на основании множественных посмертных исследований [1]. Частота встречаемости извитости сонных артерий по данным различных ангиографических исследований составляет от 10 до 40 % в популяции и чаще всего возникает билатерально [2–4]. Взаимосвязь между патологической извитостью внутренней сонной артерии (ПИБСА) и клиническими проявлениями сосудисто-мозговой недостаточности впервые была выявлена в 1951 году [5], а в 1958 году Quattelbaum et al. выполнили первую успешную хирургическую операцию при патологической извитости левой внутренней сонной артерии у женщины 59 лет с правосторонним гемипарезом. Была проведена резекция общей сонной артерии и восстановлен прямой ход внутренней сонной артерии, после чего неврологическая симптоматика купировалась на срок более 10 лет [6].

Аномальный ход внутренней сонной артерии может приводить к возникновению симптоматической сосудисто-мозговой недостаточности в 4–16 % случаев [7]. Поэтому патологическая извитость внутренней сонной артерии является причиной как острой, так и хронической сосудисто-мозговой недостаточности и находится на втором месте по частоте, сразу после атеросклероза [8].

Патологическое изменение анатомического хода внутренней сонной артерии влечет за собой гемодинамические и гидродинамические нарушения. На вершине сформированного изгиба по наружной стенке артерии величина локального давления максимальна, тогда как в районе внутренней стенки – минимальна. При этом локальная скорость кровотока обратно пропорциональна давлению: она минимальна у наружного и максимальна – у внутреннего радиуса извитого сосуда. За счет формирующегося градиента давления в области изгиба возникают стабильные вторичные турбулентные потоки поперечной и хаотичной циркуляции крови, приводящие к потере энергии потока. Тем самым все перечисленные выше гидродинамические изменения тока крови во внутренней сонной артерии приводят к снижению перфузионного давления в дистальных участках ВСА и, соответственно в мозговых артериях, что в свою очередь ведет к формированию хронической или острой ишемии [9].

Развитие методов неинвазивной диагностики в современной сосудистой хирургии, а также математических и компьютерных методов моделирования гидродинамических параметров внутрисосудистых кровотоков позволяет с высокой степенью точности описывать биомеханические процессы, протекающие в организме. Высокая точность данных методик повышает возможность их использования для совершенствования имеющихся и разработки новых персонализированных методов диагностики и прогнозирования лечения. Компьютерная вычислительная гидродинамика является динамично развивающимся инструментом в решении инженерных и междисциплинарных задач, которые могут быть успешно применены и внедрены в современную медицину и в сосудистую хирургию в частности [10–11].

В связи со сложностью прямого экспериментального исследования сосудов и определения в них мультипараметральных показателей течения крови возникает необходимость совершенствования методов компьютерного моделирования гемодинамики на основе гидродинамических технологий (CFD). CFD в настоящее время широко применяется для изучения параметров кровотока и их изменений при патологических состояниях, которые являются важными индикаторами для диагностики атеросклеротических поражений сосудистой стенки [12].

С целью прогнозирования гемодинамических характеристик кровотока при диагностике различных сердечно-сосудистых заболеваний и прогностической оценки хирургических операций в настоящее время в сосудистой хирургии широко используется компьютерная гидродинамика (Computational fluid dynamic, CFD) как эффективный метод [13–18].

CFD-моделирование обычно проводится в три этапа [19].

1. На первом этапе осуществляется предварительная обработка медицинских изображений, полученных методами компьютерной томографии (КТ) либо магнитно-резонансной томографии (МРТ). Цель обработки заключается в создании точной трехмерной анатомической и геометрической модели сосудистой системы пациента, соответствующей реальной структуре кровеносных сосудов и органов. Для каждого конкретного участка этой модели будет рассчитываться динамика потока крови, скорости ее движения и распределения давления. Эта процедура включает в себя детальное сегментирование изображений, выделение контуров сосудов, устранение артефактов и повышение качества визуализированных структур до уровня, пригодного для дальнейшего численного анализа.

2. После формирования геометрической модели проводится второй этап, который предполагает решение дифференциальных уравнений Навье-Стокса, позволяющих рассчитать показатели динамики жидкости (в данном случае крови) внутри сформированной виртуальной модели сосуда. Это происходит путем расчета значений скорости, давления и других важных гемодинамических характеристик на каждой точке поверхности стенок сосуда, а также вдоль всего сечения исследуемого участка сосудистого русла. Для обеспечения точности решений применяются граничные условия, учитывающие физиологические особенности пациента, такие как пульсовые волны, вязкость крови, сопротивление артериальных стенок и другие важные факторы [20–23].

3. Третий этап представляет собой интерпретацию и представление расчетных данных в удобной форме для последующего анализа специалистами-медиками. Здесь полученные результаты подвергаются визуализации, позволяя наглядно увидеть характер кровотока, распределение давления и особенностей потока в интересующих участках сосудистой сети. Одним из важнейших показателей является показатель напряжения сдвига стенки (WSS), который характеризует влияние кровяного потока на состояние эндотелия сосудов и имеет важное значение для диагностики ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

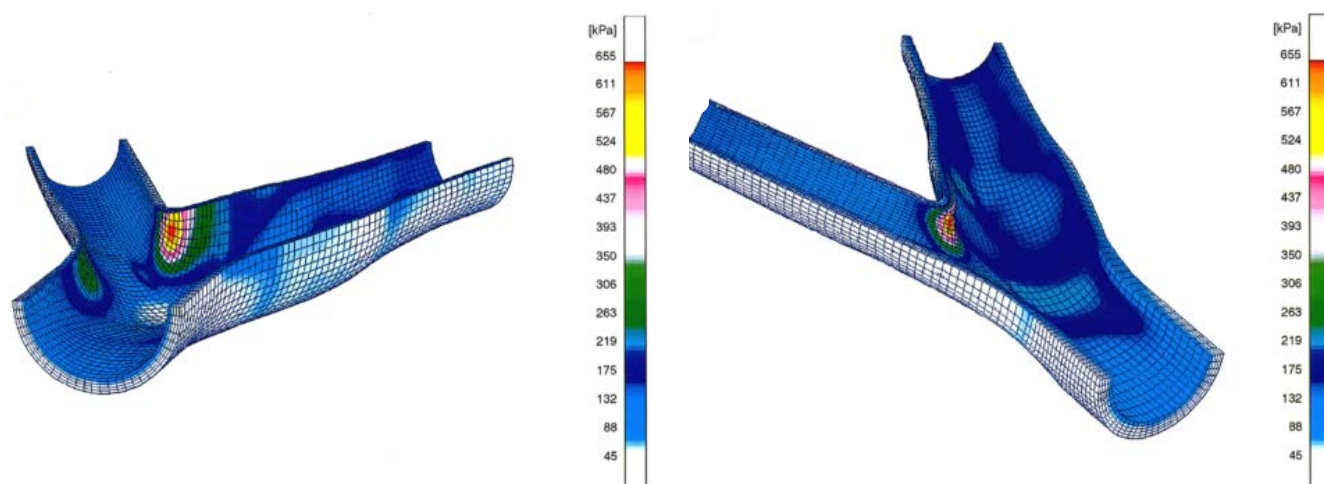


Рис. 1. Распределение WSS на стенках бифуркации сонной артерии при артериальном давлении 120 мм рт. ст. Максимальное изменение напряжения на стенке артерии определяется на боковых стенках бифуркации [38]

Fig. 1. WSS distribution on the walls of the carotid artery bifurcation at 120 mmHg arterial pressure. The maximum change in arterial wall tension is determined on the lateral walls of the bifurcation [38]

Методология CFD характеризуется значительными ресурсоемкими потребностями, обусловленными необходимостью привлечения высокопроизводительных компьютерных мощностей, длительностью вычислительного процесса и наличием квалифицированных специалистов в области биомедицинской инженерии и математики. Эти факторы делают использование данного метода дорогостоящим и трудоемким процессом, ограничивая широкое применение в повседневной клинической практике. Однако, несмотря на эти ограничения, потенциал данной технологии для повышения эффективности диагностического процесса и оптимизации лечебных мероприятий несомненен [24, 25].

Более того, моделирование, как правило, выполняется индивидуально для каждого пациента с использованием геометрической модели на основе конкретных данных КТ или МРТ в конкретных граничных условиях. Его необходимо проводить для всех пациентов и обычно оно занимает достаточно много времени [26–31].

Гемодинамические показатели тока крови определяются биофизическими параметрами, например, такими как: структурные особенности сосудов (радиус, эластичность), характеристики работы сердца (ударный объем крови), свойства самой крови (вязкость). Один из самых распространенных комплексов инженерного анализа – программа ANSYS, которая использует метод конечных элементов [32].

Во время каждого сердечного цикла и, соответственно, выброса крови в сосудистое русло происходит физиологическая деформация эндотелиальной части артериальной стенки. Такая деформация создает определенные силы вдоль эндотелия сосудистой стенки, называемые напряжением сдвига стенки (Wall Shear Stress (WSS)). Эксперименты показывают, что возникающие механические напряжения и деформация стенки влияют на физиологию клеток сосуда, а также играют роль в формировании патологий сосудистой стенки, включая две такие клинически значимые проблемы, как атеросклероз и аневризматическое расширение [33].

Компьютерное моделирование WSS помогло частично понять процесс атерогенеза и его последствия. Компьютерный анализ показывает, что атеросклеротические бляшки и другие неровности сосудистой стенки, влияющие на характер кровотока, приводят к увеличению локального напряжения в определенном участке стенки артерии. Это клинически значимо, поскольку так называемая концентрация напряжения в области бляшки увеличивает вероятность ее разрыва, что может привести к внезапной тромбоэмболии. Кроме того, на постстенотическом участке происходит снижение давления потока крови из-за эффекта Бернулли, что может вызвать локальный коллапс артерии и дальнейший рост показателя WSS [34, 35].

Помимо увеличения вероятности разрыва уже имеющихся бляшек, повышение WSS может также способствовать формированию новых. Например, по результатам компьютерного моделирования кровотока в области бифуркации сонной артерии выявлено сложное распределение напряжения сдвига на стенках, с пиковым его повышением на боковых стенках, где преимущественно и образуются атеросклеротические бляшки (рис. 1). Другим примером являются коронарные артерии. Их биомеханика довольно необычна из-за большой и постоянной деформации, которой они подвергаются в результате их локализации на постоянно движущемся миокарде [36]. Stein et al. использовали вычислительные методы, чтобы продемонстрировать, что WSS увеличивается в коронарных артериях и тем самым может способствовать образованию атеросклеротических бляшек в данных артериях [37].

Двумя распространенными методами хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий являются шунтирование и стентирование. Считается, что стресс-индуцированное повреждение артериальной стенки в месте установки стента или наложения анастомоза способствует гиперплазии интимы и потенциальному рестенозу. Компьютерный анализ места установки стента показал, что стрессовое повреждение сильно зависит от давления, ко-

торое создается стенками стента и от геометрии его стоек [19]. Жесткость используемых в настоящее время материалов для реконструктивных операций по сравнению с непосредственно самой стенкой артерии считается одной из причин, приводящих к хроническому растяжению стенки и изменению WSS в месте соединения кондуита и артерии [40] (рис. 2).

Современная сосудистая хирургия имеет давний интерес к пониманию гемодинамических закономерностей, которые возникают в крупных артериях в связи с их важной ролью в сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз и гиперплазия интимы [42]. Предыдущие исследования основывались на идеализированной геометрии сосудов, которую можно применять только в общем смысле касаясь кровообращения человека [43]. В последнее время сочетание медицинских изображений высокого разрешения (компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография, рентгеновская ангиография и данные ультразвука), сложных методов обработки изображений и создание узконаправленных компьютерных программ позволили с помощью методов моделирования вычислительной гидродинамики (CFD) начать имитировать и изучать влияние пульсирующего кровотока в анатомически реалистичной геометрии артериального русла. Такие CFD-анализы четко продемонстрировали важность геометрии конкретного участка сосудистого русла и в меньшей степени – скорости потока крови (обычно измеряемой с помощью фазово-контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ) или доплеровского ультразвукового сканирования) при моделировании местной гемодинамической системы [44].

Работы ученых были направлены на выяснение взаимосвязи между конкретными гемодинамическими факторами и наличием или отсутствием сосудистой патологии. Например, Zhao et al. объединили методы CFD и структурного моделирования, чтобы продемонстрировать связь между низким WSS и высоким механическим напряжением стенки в луковиче сонной артерии (рис. 3). В данной работе использовался ультразвук для оценки толщины стенки в различных сосудах [45].

Krams et al. использовали ангиографию и внутрисосудистый ультразвук (ANGUS), чтобы продемонстрировать значительную обратную зависимость между WSS и утолщением стенки коронарной артерии при предполагаемых условиях кровотока [47]. Хотя данная методика на основе интрасосудистого ультразвука является высокоинвазивной и применима только на животных моделях или пациентах, которым показано хирургическое лечение, она, тем не менее, оказалась ценной для определения того, как напряжения на стенке сосуда и внутри нее влияют на процесс ремоделирования после перенесенных сосудистых вмешательств [48].

Неинвазивный альтернативный метод представлен Steinman et al., которые использовали комбинацию МРТ и CFD для выявления соответствия между низким и колеблющимся сдвигом и толщиной стенки лукович сонных артерий как у пациентов с ранним атеросклерозом, так и у здорового человека. Инте-

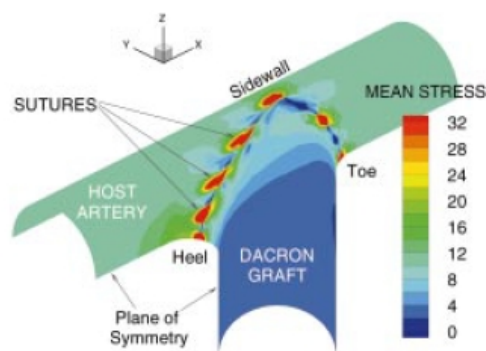


Рис. 2. Распределение напряжений в стенках анастомоза по типу «конец в бок» между артерией и синтетическим шунтом при давлении 100 мм рт. ст. [41]

Fig. 2. Stress distribution in the walls of an end-to-side anastomosis between the artery and a synthetic bypass at 100 mmHg pressure [41]

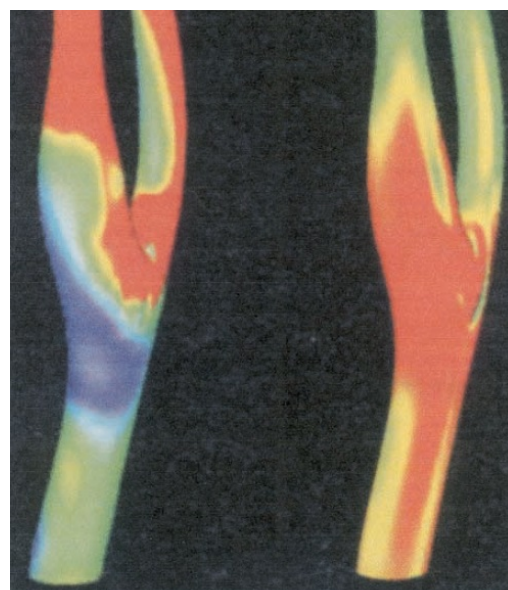


Рис. 3. Результаты численного моделирования как структуры кровотока, так и распределения пристеночных напряжений (связанного взаимодействия жидкости и структуры) в бифуркации сонной артерии. Соответствие между низким напряжением сдвига стенки (синий, слева) и высоким механическим напряжением (красный, справа), при котором развиваются атеросклеротические бляшки [46]

Fig. 3. Results of numerical modeling of both the structure of blood flow and the distribution of parietal stresses (related interaction of fluid and structure) in the carotid artery bifurcation. There is correlation between low wall shear stress (blue, left) and high mechanical stress (red, right), at which atherosclerotic plaques develop [46]

ресно, что в этом исследовании не удалось обнаружить значимой взаимосвязи между толщиной стенки и напряжением сдвига стенки при рассмотрении полученных данных моделирования всей бифуркации сонной артерии, что говорит о более сложной взаимосвязи между местными гемодинамическими факторами и формированием атеросклероза [49].

Другое важное применение CFD на основе полученных компьютерных изображений направлено на моделирование результатов хирургического лечения. В частности, внимание было сосредоточено на выяснении роли гемодинамики при возникновении осложнений, связанных с хирургическими операциями,

Научные работы по компьютерному моделированию гидро- и гемодинамики кровотока при патологии сонных артерий

Research articles of computational modelling of hydro and hemodynamics of blood flow in the carotid artery pathology

Автор	Дата публикации	Тип исследования	Количество случаев	Оценка	Симуляция	Используемые данные
Lijun Wang	2016 г.	Проспективное	12 + симуляция	Mean BP Velocity	Да (отдельная группа)	ЦАГ УЗИ
Kossovich	2010 г.	Проспективное	Нет данных	Mean BP WSS Velocity	Да	МСКТ УЗИ
Jianfei Song	2021 г.	Проспективное	Нет данных	WSS Velocity	Да	Нет
Alexey V. Kamenskiy	2013 г.	Проспективное	16	WSS Effective stress Cyclic strain	Да	МСКТ УЗИ
Vishesh Kashyap	2022 г.	Проспективное	127	WSS	Да	МСКТ
Yimin Chen	2015 г.	Проспективное	10	WSS Geometrical parameters	Да	МРТ
Luísa C. Sousa	2015 г.	Проспективное	2	WSS Velocity	Да	УЗИ
Payam B. Bijari	2012 г.	Проспективное	25	WSS	Да	МРТ
Luísa C. Sousa	2014 г.	Проспективное	6	WSS Velocity	Да	УЗИ
В. Г. Борисов	2021 г.	Проспективное	1+9 симуляций	WSS Velocity	Да	МСКТ

такими как каротидная эндартерэктомия и шунтирование [50].

Huyn et al. использовали квазиреалистичную CFD-модель бифуркации сонной артерии как платформу для демонстрации того, что наличие резкой или даже сглаженной ступеньки в стенке общей сонной артерии увеличивает ряд показателей «нарушенного потока крови» и, следовательно, вероятность послеоперационных осложнений [51].

В исследовании Ming Tri Ngo et al. проведено сопоставление данных различных параметров кровотока, полученных с помощью 4D flow MPT (четырёхмерная фазово-контрастная магнитно-резонансная томография) и компьютерного моделирования кровотока, на основе геометрических моделей бифуркаций сонных артерий 12 здоровых пациентов. Основной целью была оценка возможностей и определение ограничений неинвазивного метода 4D flow MPT по сравнению с эталонным, но более ресурсоемким компьютерным моделированием [52].

Были проанализированы такие параметры, как определение скорости кровотока, построение кривой скорости кровотока в течение одного сердечного цикла, выявление участков турбулентности потока, снижение скорости потока и других изменений в области каротидного синуса. Также сравнивались геометрические параметры, полученные из 4D flow MPT, на основании которых строились 3D-модели каротидных бифуркаций.

На основании данного исследования можно сделать вывод, что 4D flow MPT сопоставима с методом классического компьютерного моделирования кровотока (CFD) и может дополнять его в различных ситуациях.

Несмотря на незначительные количественные расхождения полученных результатов и более низкое разрешение при построении 3D-модели, 4D flow MPT сопоставима с CFD и может использоваться в моделировании кровотоков в сонных артериях у пациентов с различной этиологией для определения дальнейшей тактики хирургического лечения [53].

Проведен анализ различных статей, авторы которых рассматривали случаи применения предварительного компьютерного моделирования для определения дальнейшей хирургической тактики в конкретном клиническом случае.

В. Г. Борисов и др. в статье 2021 года рассматривают описание метода построения геометрических моделей бифуркации сонной артерии с помощью компьютерного моделирования операций каротидной эндартерэктомии (КЭА) с заплатами различной конфигурации. В представленной работе с помощью предложенного метода исследованы гемодинамические результаты 10 виртуальных операций КЭА с заплатами различной формы. При имплантации заплат необходимо, чтобы в результате операции просвет сосуда не был изменен. Исходная геометрическая модель сосуда была реконструирована на основе предварительно сделанной компьютерной томографии (КТ) пораженной левой каротидной бифуркации конкретного пациента. Исходными данными для моделирования течения являются результаты послеоперационной ультразвуковой доплерографии (УДВ) пациента [54].

В работе Lijun Wang et al. проведено моделирование кровотока у 12 пациентов с патологической извитостью ВСА. Оценивалось изменение скорости кровотока на различных участках артерии, а также величина среднего интраартериального давления. ПИВСА приводит к падению давления и скорости кровотока в участке артерии после извитости, однако за счет механизмов саморегуляции величина падения давления ограничена и при отсутствии сопутствующей патологии не влияет на частоту инсультов и транзиторных ишемических атак [55].

Kossovič et al. в своей работе применяют методику моделирования кровотока при ПИВСА с помощью программы ANSYS на основании данных компьютерной томографии и ультразвукового исследования для оценки показателей WSS, артериального давления и скорости кровотока. При исходной нормальной анатомии сонных артерий артериальное давление и скорость кровотока примерно равномерны на всех участках артериального русла. Однако при наличии ПИВСА отмечается локальное повышение артериального давления в 2–2,5 раза на вершине изгиба. Касаемо скорости кровотока – происходит ее повышение на уровне изгибов, особенно по внутреннему радиусу с постепенным уменьшением к наружному. Величина WSS также меняется при патологической извитости и снижается на участках с максимальными изгибами, а также анатомически в области луковички каротидного синуса [56].

Jianfei Song et al. в своем исследовании моделируют кровоток на различных моделях, таких как классическая патологическая извитость и спиральная извитость, а также используют модели с циркулярным и асимметричным стенозом сосуда на участке перед извитостью. Проводилась оценка показателей WSS, которая выявила, что снижение данного показателя всегда отмечается в зоне после стеноза; при извитости отмечаются зоны снижения показателя WSS на внутренней стороне относительно угла. Скорость кровотока повышается в случае стеноза сосуда, особенно асимметричного [57].

В работе Alexey V. Kamenskiy et al. проводится компьютерное моделирование кровотока у пациентов после перенесенных хирургических вмешательств на каротидных артериях с использованием данных компьютерной томографии и ультразвуковых исследований. В исследование были включены пациенты после эверсионной каротидной эндалтерэктомии и после «классической» каротидной эндалтерэктомии с пластикой синтетической заплатой. На основании моделирования проводилась оценка показателей WSS, а также показателей предельного напряжения. Полученные данные подтверждают результаты проведенных ранее работ и дают возможность оценить риски развития или прогрессирования атеросклероза, а также определиться с выбором хирургического лечения [58].

Vishesh Kashyap et al. в своей работе проводил компьютерное моделирование кровотока в извитых коронарных артериях на основании данных компьютерной томографии. Оценивались показатели wall shear stress, а полученные в ходе работы данные продемонстрировали снижение этих показателей на участках артерий, располагающихся после извитостей [59].

В исследовании Luísa C. Sousa сочетались вычислительная 3D-реконструкция геометрии сонных артерий с созданием сетки конечных элементов и моделирование параметров кровотока в каротидной бифуркации на основе доплеровских данных. В этой работе было представлено полуавтоматическое создание структурированной и конформной шестигранной сетки области бифуркации сонной артерии на основании полученных результатов ультразвукового исследования сонных артерий в повседневной клинической практике. Смоделированные скоростные параметры кровотока были сопоставимы с исходными, полученными с помощью ультразвуковых доплеровских измерений. Симуляция кровотока выявила определенные особенности потока крови вблизи области стеноза, которые были связаны непосредственно с геометрией пораженного сосуда, а именно выявлено высокое напряжение сдвига стенки, в особенности во время систолической фазы, в области стеноза бифуркации сонной артерии по сравнению с интактной. Выраженное нарушение потоков крови, определенное с помощью моделирования напряжения сдвига стенки, отмечалось в одних и тех же участках артерий, а именно в области карины бифуркации и в областях перед и после стеноза во внутренней сонной артерии. CFD-анализ также используется для выявления недостатков доплеровского определения линейной и объемной скоростей кровотока при стенозе высокой степени, когда скорости очень высоки, наложение спектров делает невозможным определение пиковой систолической скорости, а неравномерные кальцифицированные бляшки закрывают истинный просвет сонной артерии. В то же время наличие бляшки может значительно снижать растяжимость артериальной стенки, что в свою очередь ставит вопрос о необходимости дальнейших исследований о влиянии растяжимости сосудистой стенки на характер кровотока [60, 61].

Для дальнейшего выяснения влияния гемо- и гидродинамики кровотока в области каротидной бифуркации на механизм возникновения и развития атеросклеротических бляшек необходимо проведение более масштабных исследований, на основании результатов которых будет возможно проводить выбор хирургического вмешательства и оценивать операционные риски. Как только такие взаимосвязи будут поняты, гемодинамическое моделирование кровотока может позволить проверить гипотезы и улучшить диагностику и лечение атеросклероза сонных артерий. Таким образом, понимание особенностей кровотока в сонных артериях с различной геометрией может позволить улучшить раннее выявление атеросклеротической патологии и тем самым снизить вероятность крупных неврологических осложнений.

Благодаря лучшему пониманию того, как гидродинамика кровотока влияет на результат сосудистых вмешательств, в конечном итоге станет возможен персонализированный подход к выбору хирургического вмешательства у каждого конкретного пациента на основании полученных данных при компьютерном моделировании.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Paulsen F, Tillmann B, Christofides C, et al. Curving and looping of the internal carotid artery in relation to the pharynx: frequency, embryology and clinical implications. *J Anat.* 2000;197(Pt 3):373-381. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730373.x>.
2. Гавриленко А. В., Абрамян А. В., Кочетков В. А., Осолкова С. А. Клинико-морфологические аспекты патологической извитости внутренней сонной артерии // *Анналы хирургии.* 2019. Т. 24, № 6. С. 402–408. <https://doi.org/10.24022/1560-9502-2019-24-6-402-408>. [Gavrilenko AV, Abramyan AV, Kochetkov VA, Oskolkova SA. Kliniko-morfologicheskie aspekty patologicheskoi izvitosti vnutrennei sonnoi arterii; Clinical and morphological aspects of pathological tortuosity of the internal carotid artery. *Annaly khirurgii.* 2019;24(6):402-408. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/1560-9502-2019-24-6-402-408>.
3. Клиническая ангиология: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. А. В. Покровского. М.: Медицина, 2004. Ч. 1. С. 116. [Klinicheskaya angiologiya: rukovodstvo dlya vrachei: v 2 t. / pod red. AV Pokrovskogo; Clinical angiology: a guide for physicians: in 2 volumes / ed. by AV Pokrovsky. Moscow: Meditsina, 2004. Vol. 1. 116 p. (In Russ.)].
4. Mumoli N, Cei M. Asymptomatic carotid kinking. *Circ J.* 2008;72(4):682-683. <https://doi.org/10.1253/circj.72.682>.
5. Riser M, Geraud J, Ducoudray J, Ribaut L. Dolicho-carotide interne avec syndrome vertigineux [Long internal carotid artery with vertigo syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 1951;85(2):145-147. PMID: 14921373.
6. Quattlebaum JK Jr, Wade JS, Whiddon CM. Stroke associated with elongation and kinking of the carotid artery: long-term follow-up. *Ann Surg.* 1973;177(5):572-579. <https://doi.org/10.1097/0000658-197305000-00010>.
7. La Barbera G, La Marca G, Martino A, et al. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? *Surg Radiol Anat.* 2006;28(6):573-580. <https://doi.org/10.1007/s00276-006-0149-1>.
8. Куликов В. П., Федюнина Н. Г., Довыдова В. В. Деформация внутренней сонной артерии как донорский источник артерео-артериальной церебральной эмболии // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009. № 5. С. 52–58. [Kulikov VP, Fedyunina NG, Dovyдова VV. Deformatsiya vnutrennei sonnoi arterii kak donorskii istochnik arterio-arterialnoi tserebralnoi emboli; Deformation of the internal carotid artery as a donor source of arterio-arterial cerebral embolism. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2009;(5):52-58. EDN: KZGKAN. (In Russ.)].
9. Choudhry FA, Grantham JT, Rai AT, Hogg JP. Vascular geometry of the extracranial carotid arteries: an analysis of length, diameter, and tortuosity. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(5):536-540. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011671>.
10. Zhong L, Zhang JM, Su B, et al. Application of patient-specific computational fluid dynamics in coronary and intracardiac flow simulations: challenges and opportunities. *Front Physiol.* 2018;9:742. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00742>.
11. Gijzen F, Katagiri Y, Barlis P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3421-3433. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz551>.
12. Борисов В. Г., Захаров Ю. Н., Казанцев А. Н., и др. Компьютерное моделирование заплат различной формы при классической каротидной эндартерэктомии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021. Т. 23, № 4. С. 132–142. [Borisov VG, Zakharov YuN, Kazantsev AN, et al. Komp'yuternoe modelirovaniye zaplaty razlichnoi formy pri klassicheskoi karotidnoi endarterektomii; Computer modeling of patches of various shapes in classical carotid endarterectomy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2021;23(4):132-142. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-132-142>.
13. Fu W, Gu Z, Meng X, Chu B, Qiao A. Numerical simulation of hemodynamics in stented internal carotid aneurysm based on patient-specific model. *J Biomech.* 2010;43(7):1337-1342. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.01.009>.
14. Matsuura K, Jin WW, Liu H, Matsumiya G. Computational fluid dynamics study of the end-side and sequential coronary artery bypass anastomoses in a native coronary occlusion model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(4):583-589. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx376>.
15. Xu L, Liang F, Zhao B, et al. Influence of aging-induced flow waveform variation on hemodynamics in aneurysms present at the internal carotid artery: a computational model-based study. *Comput Biol Med.* 2018;101:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.08.004>.
16. Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Захаров Ю. Н., и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндартерэктомии // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2020. № 6. С. 71–75. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006171>. [Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, et al. Personalized brain revascularization: computer modeling of the reconstruction zone for carotid endarterectomy. *Khirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova.* 2020;(6):71-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006171>.
17. Wu D, Wang S, Xie J, et al. Hemodynamic mechanism of coronary artery aneurysm high occurrence on right coronary artery. *Front Physiol.* 2020;11:323. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00323>.
18. Han Y, Xia J, Jin L, et al. Computational fluid dynamics study of the effect of transverse sinus stenosis on the blood flow pattern in the ipsilateral superior curve of the sigmoid sinus. *Eur Radiol.* 2021;31:6286-6294. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07630-x>.
19. Liu H, Liang F, Wong J, et al. Multiscale modeling of hemodynamics in the cardiovascular system. *Acta Mech Sin.* 2015;31:446-464. <https://doi.org/10.1007/s10409-015-0416-7>.
20. Yin X, Huang X, Li Q, et al. Hepatic hemangiomas alter morphometry and impair hemodynamics of the abdominal aorta and primary branches from computer simulations. *Front Physiol.* 2018;9:334. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00334>.
21. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:161-173. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.056>.
22. Hou Q, Tao K, Du T, et al. A computational analysis of potential aortic dilation induced by the hemodynamic effects of bicuspid aortic valve phenotypes. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;1:106811. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106811>.
23. Rizzini ML, Candreva A, Chiastra C, et al. Modelling coronary flows: Impact of differently measured inflow boundary conditions on vessel-specific computational hemodynamic

- profiles. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;106882. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106882>.
24. Yamaguchi R, Tanaka G, Liu H. Effect of elasticity on flow characteristics inside intracranial aneurysms. *Int J Neurol Neurother.* 2016;3(3):049. <https://doi.org/10.23937/2378-3001/3/3/1049>.
25. Fu Y, Qiao A, Yang Y, Fan X. Numerical simulation of the effect of pulmonary vascular resistance on the hemodynamics of reoperation after failure of one and a half ventricle repair. *Front Physiol.* 2020;11:207. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00207>.
26. Fu W, Gu Z, Meng X, et al. Numerical simulation of hemodynamics in stented internal carotid aneurysm based on patient-specific model. *J Biomech.* 2010;43(7):1337-1342. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.01.009>.
27. Conti M, Long C, Marconi M, et al. Carotid artery hemodynamics before and after stenting: a patient specific CFD study. *Comput Fluids.* 2016;141:62-74. <https://doi.org/10.1016/j.compfluid.2016.04.006>.
28. Bluestein D. Utilizing computational fluid dynamics in cardiovascular engineering and medicine – what you need to know. Its translation to the clinic/bedside. *Artif Organs.* 2017;41:117-121. <https://doi.org/10.1111/aor.12914>.
29. Polanczyk A, Podgorski M, Wozniak T, et al. Computational fluid dynamics as an engineering tool for the reconstruction of hemodynamics after carotid artery stenosis operation: a case study. *Medicina (B Aires).* 2018;54(3):42. <https://doi.org/10.3390/medicina54030042>.
30. Albadawi M, Abuouf Y, Elsaygher S, et al. Predicting the onset of consequent stenotic regions in carotid arteries using computational fluid dynamics. *Phys Fluids.* 2021;33:123106. <https://doi.org/10.1063/5.0068998>.
31. Wang S, Wu D, Li G, et al. Deep learning-based hemodynamic prediction of carotid artery stenosis before and after surgical treatments. *Front Physiol.* 2023;13:1094743. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1094743>.
32. Pavlova OE, Ivanov DV, Gramakova AA, et al. Hemodynamics and mechanical behavior of the carotid artery bifurcation with pathological tortuosity. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Matematika. Mekhanika. Informatika.* 2010;10(2):66-73. <https://doi.org/10.18500/1816-9791-2010-10-2-66-73>. (In Russ.).
33. Xu C, Lee S, Singh TM, et al. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J Vasc Surg.* 2001;33(3):570-578. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.112231>.
34. Steinman DA, Vorp DA, Ethier CR. Computational modeling of arterial biomechanics: insights into pathogenesis and treatment of vascular disease. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1118-1128. <https://doi.org/10.1067/mva.2003.122>.
35. Huang H, Virmani R, Younis H, et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103(8):1051-1056. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.8.1051>.
36. Ding Z, Friedman MH. Quantification of 3-D coronary arterial motion using clinical biplane cineangiograms. *Int J Card Imaging.* 2000;16(5):331-346. <https://doi.org/10.1023/a:1026590417177>.
37. Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, et al. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):431-437. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90671-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90671-8).
38. Delfino A, Stergiopoulos N, Moore JE Jr, Meister JJ. Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *J Biomech.* 1997;30(8):777-786. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(97\)00025-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(97)00025-0).
39. Rogers C, Tseng DY, Squire JC, Edelman ER. Balloon-artery interactions during stent placement: a finite element analysis approach to pressure, compliance, and stent design as contributors to vascular injury. *Circ Res.* 1999;84(4):378-383. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.4.378>.
40. Leuprecht A, Perktold K, Prosi M, et al. Numerical study of hemodynamics and wall mechanics in distal end-to-side anastomoses of bypass grafts. *J Biomech.* 2002;35(2):225-236. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(01\)00194-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(01)00194-4).
41. Ballyk PD, Walsh C, Butany J, Ojha M. Compliance mismatch may promote graft-artery intimal hyperplasia by altering suture-line stresses. *J Biomech.* 1998;31(3):229-237. [https://doi.org/10.1016/s0197-3975\(97\)00111-5](https://doi.org/10.1016/s0197-3975(97)00111-5).
42. Kleinstreuer C, Hyun S, Buchanan JR Jr, et al. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels. *Crit Rev Biomed Eng.* 2001;29(1):1-64. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v29.i1.10>.
43. Friedman MH, Barger CB, Deters OJ, et al. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis.* 1987;68(1-2):27-33. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(87\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0021-9150(87)90090-6).
44. Steinman DA. Image-based computational fluid dynamics modeling in realistic arterial geometries. *Ann Biomed Eng.* 2002;30(4):483-497. <https://doi.org/10.1114/1.1467679>.
45. Zhao SZ, Xu XY, Hughes AD, et al. Blood flow and vessel mechanics in a physiologically realistic model of a human carotid arterial bifurcation. *J Biomech.* 2000;33(8):975-984. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(00\)00043-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(00)00043-9).
46. Holden C. How the blood flows. *Science.* 2000;290(5495):1291. <https://doi.org/10.1126/science.290.5495.1291c>.
47. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, et al. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(10):2061-2065. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.10.2061>.
48. Wentzel JJ, Kloet J, Andhyiswara I, et al. Shear-stress and wall-stress regulation of vascular remodeling after balloon angioplasty: effect of matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation.* 2001;104(1):91-96. <https://doi.org/10.1161/01.cir.104.1.91>.
49. Steinman DA, Thomas JB, Ladak HM, et al. Reconstruction of carotid bifurcation hemodynamics and wall thickness using computational fluid dynamics and MRI. *Magn Reson Med.* 2002;47(1):149-159. <https://doi.org/10.1002/mrm.10025>.
50. Wells DR, Archie JP Jr, Kleinstreuer C. Effect of carotid artery geometry on the magnitude and distribution of wall shear stress gradients. *J Vasc Surg.* 1996;23(4):667-678. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)80048-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(96)80048-6).
51. Hyun S, Kleinstreuer C, Archie JP Jr. Computational particle-hemodynamics analysis and geometric reconstruction after carotid endarterectomy. *Comput Biol Med.* 2001;31(5):365-384. [https://doi.org/10.1016/s0010-4825\(01\)00007-5](https://doi.org/10.1016/s0010-4825(01)00007-5).
52. Ngo MT, Kim CI, Jung J, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging for assessment of velocity magnitudes and flow patterns in the human carotid artery bifurcation: comparison with computational fluid dynamics. *Diagnostics.* 2019;9(4):223. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040223>.
53. Ngo MT, Lee UY, Ha H, et al. Improving blood flow visualization of recirculation regions at carotid bulb in 4D flow MRI using semi-automatic segmentation with ITK-SNAP. *Diagnostics.* 2021;11(10):1890. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101890>.

54. Borisov VG, Zakharov YuN, Kazantsev AN, et al. Computer modeling of patches of various shapes in classical carotid endarterectomy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021;23(4):132-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-132-142>.

55. Wang L, Zhao F, Wang D, et al. Pressure drop in tortuosity/kinking of the internal carotid artery: simulation and clinical investigation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2428970. <https://doi.org/10.1155/2016/2428970>.

56. Kossovich LY, Kirillova IV, Pavlova O, Salkovskiy Y. Modeling of hemodynamics and mechanical behavior of pathologically tortuous carotid arteries. In: Lim CT, Goh JCH, eds. *6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010)*. August 1-6, 2010, Singapore. IFMBE Proceedings. Berlin; Heidelberg: Springer; 2010. Vol. 31. P. 872-875. https://doi.org/10.1007/978-3-642-14515-5_219.

57. Song J, Kouidri S, Bakir F. Numerical study on flow topology and hemodynamics in tortuous coronary artery with symmetrical and asymmetrical stenosis. *Biocybern Biomed Eng*. 2021;41(1):142-155. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2020.12.006>.

58. Kamenskiy AV, Pipinos II, Dzenis YA, et al. A mathematical evaluation of hemodynamic parameters after carotid eversion and conventional patch angioplasty. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(5):H716-H724. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00034.2013>.

59. Kashyap V, Gharleghi R, Li DD, et al. Accuracy of vascular tortuosity measures using computational modelling. *Sci Rep*. 2022;12(1):865. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04796-w>.

60. Sousa LC, Castro CF, António CC, et al. Computational simulation of carotid stenosis and flow dynamics based on patient ultrasound data – a new tool for risk assessment and surgical planning. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):32-39. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.07.009>.

61. Sousa LC, Castro CF, António CC, et al. Toward hemodynamic diagnosis of carotid artery stenosis based on ultrasound image data and computational modeling. *Med Biol Eng Comput*. 2014;52(11):971-983. <https://doi.org/10.1007/s11517-014-1197-z>.

Информация об авторах

Гавриленко Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. отделением, врач сердечно-сосудистый хирург, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: a.v.gavrilenko@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7267-7369.

Олейник Евгений Михайлович – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: vzik1989@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0450-4436.

Урицкая Анна Константиновна – ординатор второго года очной формы обучения по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия», Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: cheshirian.cat@mail.ru, ORCID: 0009-0004-7275-647X.

Authors information

Gavrilenko Aleksandr V. – Cardiovascular Surgeon; Member of the Russian Academy of Sciences, MD; Professor, Sechenov University; Head, Cardiovascular Surgery Department, B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: a.v.gavrilenko@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7267-7369.

Oleynik Evgeny M. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: vzik1989@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0450-4436.

Uritskaya Anna K. – Second-year Resident (Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: cheshirian.cat@mail.ru, ORCID: 0009-0004-7275-647X.

УДК 616-005.6

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>

А. А. ГЕРАСИМЕНКО, Ю. Н. ПЕТРУШКИНА,
А. В. РЫЖОВ, А. И. ПОЛОЗОВА, Е. С. ДЕРГАЧЕВА,
Т. И. ВЛАСОВА

Тромборезистентная функция эндотелия при ожирении

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»
430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
E-mail: anastasiagerasimenko@list.ru

Статья поступила в редакцию 21.09.25 г.; принята к печати 21.11.25 г.

Резюме

В статье представлено рассмотрение ожирения как многофакторной патологии, сопровождающейся нарушением гемостатического баланса и повышением тромботического риска. На основе современных данных проанализированы ключевые патогенетические механизмы: хроническое субклиническое воспаление, инсулинорезистентность и оксидативный стресс, приводящие к дисбалансу адипокинового профиля и утрате вазопротективных свойств периваскулярной жировой ткани. Особое внимание уделено деградации гликокаликса, снижению экспрессии тромбомодулина и активности системы протеина С, повышению уровня фактора фон Виллебранда, экспрессии молекул межклеточной адгезии и подавлению фибринолитической активности за счет гиперэкспрессии PAI-1. Рассмотрена роль экзосом и микроРНК в регуляции адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия. Обобщены потенциальные подходы к таргетированному воздействию на адипокиновые пути и персонализированную антитромботическую профилактику.

Ключевые слова: тромборезистентность, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, адипокины

Для цитирования: Герасименко А. А., Петрушкина Ю. Н., Рыжов А. В., Полозова А. И., Дергачева Е. С., Власова Т. И. Тромборезистентная функция эндотелия при ожирении. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):21–31. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>.

UDC 616-005.6

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>

A. A. GERASIMENKO, Yu. N. PETRUSHKINA,
A. V. RYZHOV, A. I. POLOZOVA, E. S. DERGACHEVA,
T. I. VLASOVA

Thromboresistant Endothelial Function in Obesity

National Research Mordovia State University
68, Bolshevistskaya str., Saransk, Russia, 430000
E-mail: anastasiagerasimenko@list.ru

Received 21.09.25; accepted 21.11.25

Summary

The article presents an analysis of obesity as a multifactorial pathology associated with impaired hemostatic balance and an increased thrombotic risk. Based on current data, key pathogenetic mechanisms are examined, including chronic subclinical inflammation, insulin resistance, and oxidative stress, which lead to adipokine profile imbalance and the loss of vasoprotective properties of perivascular adipose tissue. Particular attention is given to glycocalyx degradation, decreased thrombomodulin expression and protein C system activity, elevated von Willebrand factor levels, increased expression of intercellular adhesion molecules, and suppressed fibrinolytic activity due to PAI-1 overexpression. The role of exosomes and microRNAs in the regulation of adipocyte-endothelial interactions is also discussed. Potential approaches to targeted modulation of adipokine pathways and personalized antithrombotic prophylaxis are summarized.

Keywords: thromboresistance, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, obesity, insulin resistance, adipokines

For citation: Gerasimenko A. A., Petrushkina Yu. N., Ryzhov A. V., Polozova A. I., Dergacheva E. S., Vlasova T. I. Thromboresistant Endothelial Function in Obesity. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(4):21–31. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>.

Введение

В последние десятилетия проблема ожирения приобрела глобальные масштабы, превращаясь в один из самых серьезных вызовов общественному здоровью.

Ожирение демонстрирует значимую корреляцию с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. Избыточная масса тела

и увеличенное содержание жировой ткани оказывают существенное влияние на патогенез различных кардиоваскулярных заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность [1]. Одним из наиболее значительных осложнений ССЗ является тромбоз, которому подвержены пациенты с ожирением в большей степени. Это связано с нарушениями липидного обмена и повышением коагуляционного потенциала крови, что создает необходимость применения дезагрегантных и антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбообразования [2]. Важно отметить, что у лиц с ожирением наблюдается ослабление феномена тромборезистентности, представляющего собой физиологическое состояние, характеризующееся способностью организма или отдельных сосудистых структур эффективно предотвращать образование тромбов в условиях адаптивного гомеостаза [3]. Тромборезистентность определяется сложными взаимодействиями между про- и антикоагулянтными механизмами, а также функционированием фибринолитической системы, отвечающей за деградацию уже образовавшихся тромбов [4]. Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность сосудов, играют центральную роль в поддержании тромборезистентности. В условиях ожирения функционирование эндотелия оказывается нарушенным. В результате патологических изменений происходит трансформация механизмов, определяющих тромборезистентную функцию эндотелия [5].

Физиология и патология жировой ткани, влияние на эндотелиальную функцию

Жировая ткань выполняет важные функции, действуя как энергетический резервуар, обеспечивая как накопление, так и мобилизацию энергетически значимых полимеров. Вместе с этим она функционирует как важный эндокринный орган, активно вовлеченный в регуляцию углеводного обмена и энергетических процессов, секретируя адипокины [6]. При избыточном потреблении энергии жировая ткань демонстрирует адаптационные механизмы, проявляющиеся в двух основных формах: гиперплазии, что подразумевает увеличение числа адипоцитов, и гипертрофии, характеризующейся увеличением их объема. Эти процессы имеют важное значение для понимания патофизиологии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [7]. Гиперпластическое разрастание белой жировой ткани связано с образованием новых жировых клеток из предшествующих форм, что может способствовать улучшению системной чувствительности к инсулину. В противоположность этому гипертрофическое увеличение адипоцитов приводит к развитию инсулиновой резистентности, нарушению липолиза, усилению воспалительных процессов, фиброзу и изменению секреции адипокинов, включая снижение уровня адипонектина [8]. Патологическое увеличение жировой ткани становится причиной метаболического ожирения, что в свою очередь приводит к накоплению жировых отложений в тканях и органах, таких как печень и скелетные мышцы. Известно, что физио-

логическая периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) способствует вазодилатации, в то время как ПВЖТ, ассоциированная с ожирением, изменяет профиль секреции биологически активных веществ, что приводит к снижению сосудорасширяющих влияний [9]. Метаболический статус адипоцитов и высвобождаемые ими экзосомы являются важными факторами, определяющими воспалительную реакцию макрофагов. Взаимная передача микроРНК между адипоцитами и макрофагами посредством экзосом опосредует накопление макрофагов в жировой ткани [10]. С одной стороны, это поддерживает гомеостаз жировой ткани, старые адипоциты удаляются макрофагами посредством трогоцитоза или экспрессируют на поверхности фосфатидилсерин как «eat me» сигнал для последующего иммуноопосредованной элиминации, но, с другой, способствует формированию хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [11].

Основным механизмом адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия являются адипокиновые влияния жировой ткани на эндотелиальный барьер (таблица).

Механизмы нарушения тромборезистентности при ожирении

Нарушение адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия изменяет экспрессию генов в эндотелиальных клетках, запуская его провоспалительную активацию, снижая активность eNOS, изменяя экспрессию гликокаликса с повышением молекул адгезии и секреторный фенотип, что способствует снижению его тромборезистентных свойств (рисунок).

Повреждение гликокаликса. Гликокаликс представляет собой надмембранный комплекс на поверхности эндотелиальных клеток, который выполняет важную защитную функцию, предотвращая прикрепление лейкоцитов к эндотелию сосудов, а также определяя мембранотрансдукцию [36]. Утрату этого структурного компонента, в частности его составляющих, таких как гиалуроновая кислота, гепарансульфат и синдекан, принято рассматривать как один из ранних маркеров различных заболеваний, включая сахарный диабет и ожирение [37]. Гепарансульфат (ГС) – это сложный полисахарид, относящийся к классу протеогликанов. Он выполняет значимые физиологические функции, такие как участие в коагуляции, ангиогенезе и защите клеток от повреждений [38]. При его разрушении отмечается усиление адгезии лейкоцитов, что приводит к протромботическому состоянию сосудистой стенки [39].

При ожирении наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, сопровождающееся провоспалительной активацией адипоцитов, в том числе и в ПВЖТ [40]. Инициация воспалительного процесса способствует миграции моноцитов в интиму сосудов, где они дифференцируются в макрофаги [41]. Окисленные липопротеины, поглощаемые макрофагами, приводят к образованию пенистых клеток и формированию атеросклеротических бляшек [42, 43]. Гепарансульфатные протеогликаны, синдекан и перлекан обладают способностью через

Роль некоторых адипокинов в адипоцитарно-эндотелиальном взаимодействии (АЭВ)

The role of certain adipokines in adipocyte-endothelial interaction (AEI)

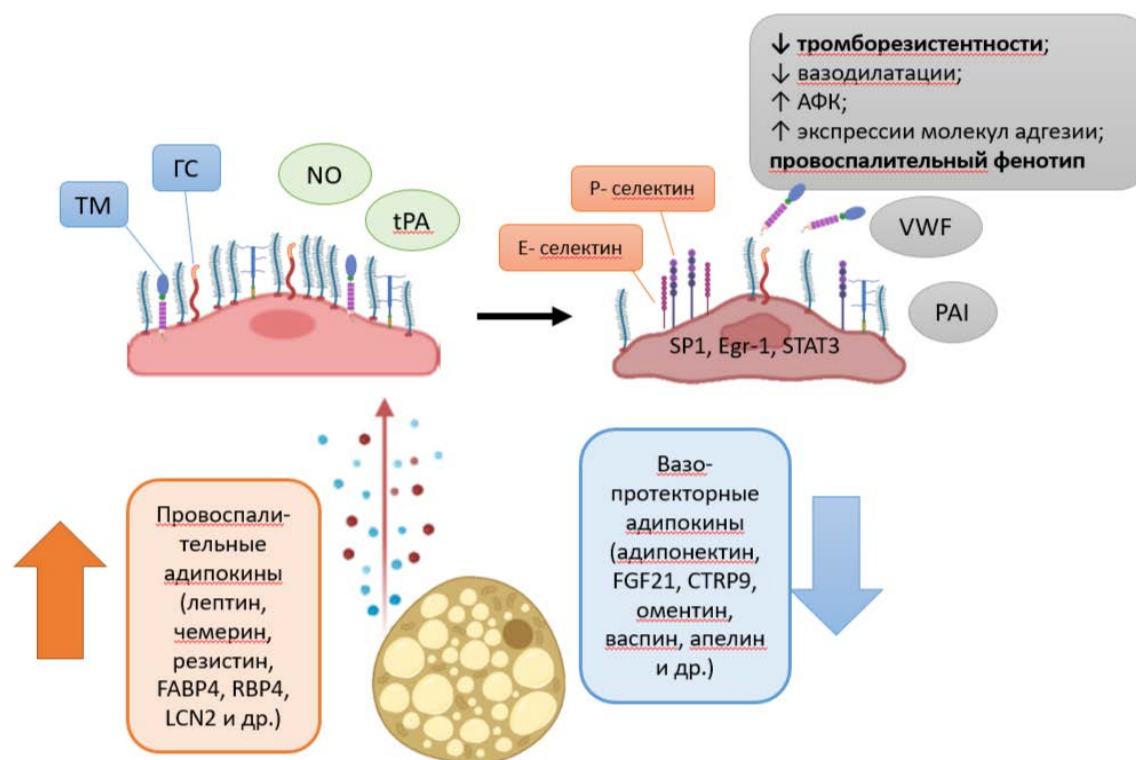
Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
			Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
	Основные функции	Механизм	Увеличение/уменьшение	
Адипонектин (ADN)	↓адгезия моноцитов ↑ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓апоптоз ↓окислительный стресс ↓воспаление ↓пироптоз ↑активность eNOS и продукция NO	ADN-AMPK-NO Адипонектин-AMPK-P13K-Akt-eNOS Адипонектин-Sphk1-S1P-Cox-2 Адипонектин-CRT/CD91-Cox-2-PGI2 Адипонектин-LOX-1	↑ (компенсация при формировании резистентности рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 [12]); ↓ (инсулинорезистентность – ↓ активации ядерных рецепторов PPAR – ↓ ADN; активация NF-kB и STAT3; ↑ miR-27 и miR-221 – ↓ADN [13])	↑ тромборезистентности: регуляция экспрессии молекул адгезии (снижение рисков развития атеросклероза и тромбоза) [14, 15]
FGF21 (фактор роста фибробластов 21)	↓воспаление ↓окислительный стресс ↓адгезия моноцитов ↓апоптоз ↓пироптоз ↑активность eNOS и выработка NO ↓старение ↑чувствительность к ацетилхолин-индуцированной вазорелаксации	FGF21-PI3K-Akt-Fox3a FGF21-β-klotho-FGFR-CaMKK-AMPK FGF21-TET2-UQCRC1-ROS FGF21-FGFR1-Syk-NLRP3-ASC FGF21-Fas/FADD FGF21-NF-kB FGF21-Sirt1	↑ при ожирении и сахарном диабете 2 типа как компенсаторная реакция на оксидативный стресс и воспаление; ↓ эффективности действия за счет понижения экспрессии рецептора β-klotho и нарушения передачи сигнала (механизм резистентности) [13]	↑ тромборезистентности: ↑эндотелий-зависимой вазодилатации через активацию eNOS; ↓воспаления и окислительного стресса; ↓ апоптоза эндотелиальных клеток; ↓ старения сосудов; ↓тромбоза за счет подавления NLRP3-инфламмосомы [12,15]
C1q/TNF-зависимый белок 9 (CTRP9)	↓апоптоз ↑ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓воспаление ↓старение ↓окислительный стресс ↑активность eNOS и выработка NO	CTRP9-AMPK-HDAC7-p38 MAPK CTRP9-SIRT1-PGC1α-AMPK-ACC-NF-kB CTRP9-PGC-1α-AMPK-eNOS CTRP9-AMPK-KLF4	↓ при ожирении, инсулинорезистентности и СД2 из-за активации NF-kB и снижения экспрессии SIRT1/PGC-1α; ↑ при физической активности и действии агонистов PPARγ	↑ тромборезистентности: ↑ активности eNOS и биодоступности NO; ↓ оксидативного стресса и воспаления в эндотелии; ↓ апоптоза и сосудистого старения; ↑ ангиогенеза и миграции эндотелиальных клеток [13]
Програнулин (PGRN)	↓адгезия моноцитов ↑активность eNOS и выработка NO ↓воспаление ↑вазорелаксация	PGRN-TNFR-NF-kB PGRN-EphA2-Akt/NF-kB PGRN-Akt-eNOS PGRN-EphA2/Sotrilin1-eNOS	↓ при ожирении и метаболическом синдроме за счет активации NF-kB и провоспалительных цитокинов; ↑ в условиях нормального метаболизма или под действием противовоспалительных сигналов	↑ тромборезистентности: ↑ вазорелаксации за счет активации eNOS; ↓ экспрессии молекул адгезии; ↓ воспалительной активации эндотелия; защитный эффект против эндотелиальной дисфункции и тромбоза [15]
Оментин	↑адгезия моноцитов ↓окислительный стресс ↓расширение сосудов ↓воспаление ↓тромбоз ↑апоптоз	Оментин-ERK-NF-kB Оментин-AMPK-PPARδ-ROS Оментин-AMPK-PPARδ-Akt/eNOS-NO Оментин-AMPK-JNK	↓ при висцеральном ожирении и СД2 вследствие активации провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6) и снижения чувствительности к инсулину; ↑ под действием агонистов PPARγ и при нормализации массы тела	↑ тромборезистентности: ↓ воспаления и окислительного стресса в эндотелии; ↑ продукции NO через активацию eNOS; ↓ тромбообразования и адгезии тромбоцитов; защита эндотелия от апоптоза и старения [15]

Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
	Основные функции	Механизм	Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
			Увеличение/уменьшение	
Васпин	↑eNOS ↓апоптоз ↓адгезия моноцитов ↓воспаление ↑вазодилатация	Васпин-STAT3 Васпин-PI3K-Akt Васпин-AMPK-NF-κB	↓ при висцеральном ожирении и метаболическом синдроме под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6); ↑ в условиях нормализации углеводного обмена и под действием агонистов PPARγ	↑ тромборезистентности: ↑ активности eNOS и биодоступности NO; ↓ воспаления и оксидативного стресса в эндотелии; ↓ апоптоза эндотелиальных клеток; ↑ вазодилатации [14, 15]
Апелин	↓ артериальное давление; ↑ ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток; ↑ чувствительность к инсулину; ↑ эндотелий-зависимая вазодилатация; ↓ апоптоз и воспаление	Apelin-APJ-Akt/ eNOS-NO Apelin-APJ-AMPK Apelin-APJ-ERK1/2-MAPK	↓ при гипергликемии, оксидативном стрессе и хроническом воспалении; ↑ под действием физической нагрузки и агонистов PPAR-α	↑ тромборезистентности: ↑ эндотелий-зависимой вазорелаксации; ↓ ригидности сосудистой стенки; ↓ адгезии моноцитов и воспалительной активации эндотелия; защитный эффект против сосудистого старения и тромбоза [14]
Висфатин	↑ секреции инсулина через активацию β-клеток поджелудочной железы; участие в регуляции энергетического обмена; модуляция воспалительного ответа	Visfatin-Akt/eNOS-NO; Visfatin-NF-κB-ICAM-1/VCAM-1; Visfatin-MAPK-ERK1/2	↑ при висцеральном ожирении и сахарном диабете 2 типа за счет активации провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6) и окислительного стресса; ↓ при нормализации массы тела и противовоспалительном воздействии	↓ тромборезистентности: ↑ экспрессии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина; ↑ воспалительной активации эндотелия; ↑ риска атеросклероза и тромбоза [16]
Лептин	↑дисбаланс между экспрессией eNOS и внутриклеточным уровнем L-аргинина ↑окислительный стресс ↑ангиогенез ↑адгезия моноцитов ↑тромбоз ↑воспаление	Лептин-JAK2-STAT3-ERK Лептин-p38MAPK-Akt-COX-2 Лептин-кавеолин-1-ERK-eNOS Лептин-Akt-eNOS Лептин-NF-κB	↑ (увеличение массы жировой ткани; ↑ SOCS3 – развитие лептинорезистентности – нарушение JAK/STAT пути – ↑ LPT; ↑ PPARγ и C/EBPα – ↑ LPT; ↑ miR-200 и miR-143 – ↑ LPT [16–18])	↓ тромборезистентности: ↑ АФК; ↑ экспрессии молекул адгезии; ↑ агрегации тромбоцитов (усиление окислительного стресса повышает риск развития атеросклероза) [19, 20]
Чемерин	↑пролиферация ↑адгезия моноцитов ↓апоптоз ↑окислительный стресс ↓eNOS ↑ангиогенез ↑воспаление ↓воспаление	Чемерин-Akt/eNOS-NO Чемерин-PI3K/Akt Чемерин-ROS Чемерин-MAPK (MEK-ERK1/2, p38MAPK) Чемерин-NF-κB	↑ (увеличение массы жировой ткани; ↑ активации PPARγ и SREBP2 – ↑ чемерина [21])	↓ тромборезистентности: ↓ вазодилатации [14]; ↑ АФК – эндотелиальная дисфункция [22] (про-апоптотическое, провоспалительное и действие на сосудистые клетки)
Резистин	↑ воспаление ↑ адгезия моноцитов ↑ окислительный стресс ↓ eNOS ↑ ангиогенез	Резистин-VLA-4-VCAM-1 Резистин-MAPK(p38/JNK/ERK1/2) Резистин-NF-κB Резистин-SOCS3-STAT3-FKN-CX3CR1-MCP-1	↑ (увеличение массы жировой ткани [23]; хроническое воспаление при ожирении – активация NF-κB – ↑ резистина [23])	↓ тромборезистентности: ↑проницаемости эндотелиальных клеток сосудов; ↑ АФК; ↑ экспрессии воспалительных цитокинов [23]

Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
	Основные функции		Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4)	↑ воспаление ↑ окислительный стресс ↓ ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓ активность eNOS и выработка NO ↑ адгезия моноцитов	FABP4-SDF-1 FABP4-eNOS FABP4-IRS1-Akt-eNOS FABP4-ERK-JNK-STAT1 FABP4-SCF/c-kit	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ – ↑ FABP4; ↑ ЛПНП и конечных продуктов гликирования – ↑ FABP4 [24])	↓ тромборезистентности: ↑ активации молекул адгезии; ↓ вазодилатации [25]; ↑ транспорта жирных кислот внутрь клеток (прооксидантное и провоспалительное действие на эндотелий) [26]
Ретинол-связывающий белок 4 (RBP4)	↑ апоптоз ↓ выработка NO ↑ воспаление ↑ окислительный стресс	RBP4-P13K-AKT RBP4-ERK1/2 RBP4-TLR4-NF- κ B/ NADPH	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ – ↑ RBP4 [27]; инсулинорезистентность – ↓ GLUT 4 – ↑ RBP4 [28])	↓ тромборезистентности: ↑ инсулинорезистентности; ↑ экспрессии воспалительных цитокинов; ↑ митохондриальная дисфункция – оксидативный стресс [27]; ↑ активации поглощения холестерина макрофагами – ↑ образования пенных клеток [29]
Липокалин-2 (LCN2)	↑ отключение eNOS ↑ окислительный стресс ↑ воспаление ↑ адгезия моноцитов	LCN2-PKB-eNOS LCN2-NF- κ B	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ и C/EBP – ↑ LCN2; хроническое воспаление – ↑ активации NF- κ B и JNK – ↑ LCN2 [30])	↓ тромборезистентности: ↑ инсулинорезистентности [30]; ↓ вазодилатации; ↑ АФК [31]; ↑ экспрессии молекул адгезии; ↑ образования пенных клеток; ↑ усиление воспалительного фенотипа [32]
Адипсин	↑ проницаемость ↑ воспаление	Активация системы комплемента (C3-конвертаза → C3a, C5a → воспаление, проницаемость сосудов)	↑ (увеличение количества жировой ткани – ↑ адипсина) ↓ (дисфункция островков Лангерганса [33])	↓ тромборезистентности: ↑ активации системы комплемента – ↑ воспаления; ↓ вазодилатации [33]; ↑ образование неоинтимы [34]; ↑ тромборезистентности: ↓ гиперпроницаемости эндотелиальных клеток; ↓ апоптоза; ↓ инсулинорезистентности [35]

взаимодействие с АроВ связывать, интернализировать и деградировать атерогенные липопротеины, обогащенные липопротеинлипазой [44, 45]. Липопротеинлипаза расщепляет липопротеины и проявляет высокое сродство к гепарину, увеличение уровня которого в плазме приводит к повышению активности данного фермента [46]. Однако характерная для ожирения утрата гликокаликса и снижение сульфатирования ГС приводят к увеличению экспрессии хемокинов, росту числа макрофагов в бляшках и активизации трансформации пенных клеток [47]. К числу факторов, способствующих разрушению гликокаликса, от-

носятся гепараназа, матриксные металлопротеиназы и активные формы кислорода (АФК) [48]. Гепараназа, расщепляющая ГС, выделяется различными клетками, включая макрофаги и подоциты, количество которых увеличивается в области атеросклеротических бляшек, усугубляет течение данной патологии при ожирении [49]. Существуют данные о том, что обработка клеток гепараназой приводит к снижению в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудистой стенки активности каналов KIR, ответственных за расширение сосудов, дополнительно повышает риски тромбообразования [23, 50].



Особенности адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия при ожирении
Features of adipocyte-endothelial interaction in obesity

При ожирении происходит не только повреждение структуры гликокаликса, а вместе с ним и ГС, но и изменение экспрессии последнего, что связано с различными механическими факторами и сигнальными путями. Активация воспалительных каскадов, таких как JNK и MAPK, часто ассоциируется с ожирением и может влиять на снижение синтеза ГС. Транскрипционные факторы, такие как Egr-1 и STAT3, могут модулировать экспрессию генов, связанных с ГС, воздействуя на уровни его продукции. Также экзосомы, содержащие специфические микро-РНК или белки, могут подавлять синтез ключевых белков, задействованных в синтезе и модификации ГС, что ведет к изменению его уровня в тканях [50]. Измененная экспрессия ГС при ожирении влияет на тромбогеморрагическое состояние организма. Снижение уровня ГС может нарушить антикоагулянтные функции, так как он взаимодействует с антитромбином III, усиливая его активность против факторов свертывания [51]. Это приводит к повышенной склонности к тромбообразованию и может увеличивать риск сердечно-сосудистых происшествий, таких как инфаркт или тромбоэмболия. Таким образом, изменение экспрессии ГС играет значительную роль в поддержании и нарушении гемостатического баланса при ожирении.

Тромбомодулин (ТМ) является интегральным мембранным гликопротеидом, который синтезируется эндотелием сосудов и служит специфическим рецептором для тромбина [52, 53]. Комплекс ТМ с тромбином инициирует активацию белка С, который представляет собой сериновую протеазу, зависящую от витамина К. Это взаимодействие приводит к образованию активированного протеина С (APC). APC, в свою очередь, осуществляет инактивацию факторов свертывания VIIIa и Va, расщепляя

их в присутствии белка S, что ограничивает синтез тромбина. Данный комплекс не только препятствует конверсии фибриногена в фибрин, но и усиливает инактивацию тромбина через антитромбин III. Это действие предотвращает активацию тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток. Тем самым эти механизмы играют важнейшую роль в поддержании гемостаза, предотвращая чрезмерную коагуляцию и развитие воспалительных реакций [54].

Лектиноподобный домен ТМ также демонстрирует противовоспалительное действие, подавляя адгезию нейтрофилов к эндотелию через ингибирование активации киназы ERK 1/2 [55]. Эта киназа участвует в сигнальном пути активации нетоза – формы программируемой клеточной гибели нейтрофилов, которая сопровождается выбросом нитей ДНК из погибающих клеток. Подавление активности киназы уменьшает образование оксидозависимых активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, нетоз [56]. Кроме того, повышение уровня ТМ приводит к значительному снижению экспрессии TNF- α , IL-1 β , IL-6 и CD86, одновременно увеличивая уровень экспрессии генов, кодирующих маркеры макрофагов M2, такие как IL-10 и CD206. Это указывает на то, что ТМ способствует поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M2 в воспалительной микросреде. Внутриклеточные митохондриальные АФК способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип M1, однако при повышении уровня ТМ в клетках наблюдается заметное снижение выработки АФК, которые находятся на поверхности эндотелиоцитов и практически не обнаруживаются в свободной форме в крови. Увеличение уровня растворимого ТМ в плазме, определяемое методом иммуноферментного анализа,

служит маркером эндотелиальной дисфункции. Исследования показали значительное увеличение уровня растворимого ТМ у лиц с ожирением [57], что указывает на ослабление противовоспалительных и антикоагулянтных функций эндотелия и может способствовать усилению нетоза, что, в свою очередь, приводит к тромбозу.

Транскрипционные факторы, такие как SP1 и Egr-1, также участвуют в регулировании уровня экспрессии тромбомодулина, влияя на транскрипцию соответствующих генов. Некоторые микроРНК могут связываться с мРНК тромбомодулина, что приводит к его деградации и снижению экспрессии на клеточной поверхности [58]. Экзосомы могут переносить сигнальные молекулы или генетический материал, которые модулируют экспрессию тромбомодулина в эндотелиальных клетках. Изменение экспрессии тромбомодулина при ожирении приводит к снижению тромборезистентности эндотелия [59, 60]. Пониженная экспрессия тромбомодулина нарушает его способность активировать протеин С, снижает антикоагулянтную активность и способствует гиперкоагуляции. Это увеличивает риск тромбозов и связанных с ними осложнений.

Фактор фон Виллебранда (VWF) представляет собой мультимерный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, который накапливается в эндотелиальных тельцах Вейбеля–Паладе и α -гранулах тромбоцитов [61]. Его функции можно разделить на две основные категории. Во-первых, VWF играет ключевую роль в первичном гемостазе, служа посредником во взаимодействии между сосудистой стенкой и тромбоцитами во время их адгезии и агрегации [62]. Во-вторых, он участвует во вторичном гемостазе, связываясь с фактором VIII, стабилизирует этот коагулянт и направляет его к месту повреждения сосуда [36, 63]. Кроме того, фактор фон Виллебранда, вырабатываемый эндотелием, активно участвует в привлечении клеток крови при тромбообразовании в глубоких венах [64].

Недавние исследования показали, что фактор XIII вместе с ним играет важную роль в удержании эритроцитов в венозных тромбах и также участвует в процессе дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты, что может существенно влиять на развитие ожирения. Различные компоненты системы комплемента, такие как C3a и C5a, известны своим влиянием на функционирование жировых клеток и развитие ожирения. Комплемент способен вызывать повреждение эндотелия, и недавние исследования описали мобилизацию телец Вейбеля–Паладе как часть защитной реакции эндотелиальных клеток. Таким образом, комплемент-зависимое высвобождение фактора фон Виллебранда из эндотелия может быть связано с развитием тромбозов при ожирении [47, 64]. Установлено, что при ожирении в адипоцитах снижается уровень микроРНК-30, которая в нормальных условиях ингибирует экспрессию гена NFAT5. Снижение уровня данной молекулы приводит к активации NFAT5, который, в свою очередь, усиливает синтез фактора фон Виллебранда в эндотелиальных клетках [64]. Значительное увеличение

концентрации VWF отмечается у пациентов с метаболическим синдромом, что может служить индикатором повышенного риска тромбообразования [64].

Молекулы межклеточной адгезии представляют собой гликопротеины, экспрессируемые на поверхности клеток, и играют критическую роль в регуляции клеточных взаимодействий, а также во взаимодействиях клеток с межклеточным матриксом. Данные молекулы представлены селектинами, иммуноглобулинами, интегринами, кадгеринами и рецепторами хоминга. В частности, Е- и Р-селектины являются ключевыми молекулами клеточной адгезии, которые участвуют в адгезии и миграции лейкоцитов к эндотелию сосудистых стенок. В норме они регулируют воспалительные процессы и поддерживают гомеостаз сосудов. Е-селектин экспрессируется на поверхности активированных эндотелиальных клеток, в то время как Р-селектин обнаруживается как на тромбоцитах, так и на эндотелиальных клетках. Изменения в уровнях экспрессии Е- и Р-селектинов при ожирении имеют значительную корреляцию с хроническим воспалением, что является характерной особенностью избыточной массы тела [49, 64]. При ожирении экспрессия молекул адгезии часто повышена из-за увеличенной активности воспалительных маркеров и цитокинов, таких как TNF- α и IL-6. Цитокины активируют внутриклеточные сигнальные пути, включая NF- κ B, что на транскрипционном уровне приводит к увеличению синтеза Е- и Р-селектинов. МикроРНК-146a и микроРНК-181b способны ингибировать данный сигнальный путь, и как следствие, снижать экспрессию селектинов [64]. Кроме того, микроРНК регулируют экспрессию селектинов и на посттранскрипционном уровне. Например, микроРНК-31 непосредственно связывается с мРНК Е-селектина, подавляя его трансляцию [50, 65].

ICAM-1 и VCAM-1, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов, также играют важную роль во взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками как в острых, так и в хронических заболеваниях [65]. При протеолитическом расщеплении данных молекул образуются растворимые формы, являющиеся маркерами активации эндотелиальных клеток [66]. Исследования показывают, что у пациентов с ожирением уровень VCAM-1 значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела, и он также подвержен влиянию IL-6 и TNF- α [66]. Полиморфизм гена VCAM-1 характерен для ожирения [67], а также ассоциирован с повышенным риском тромбоэмболии легочной артерии [68]. Вышеперечисленные молекулы при ожирении приводят к повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию, что способствует развитию воспалительных процессов и провоцирует эндотелиальную провоспалительную активацию. Это, в свою очередь, увеличивает риск тромбообразования из-за нарушения нормального кровотока и активации коагуляции. Активация тромбоцитов и повышение агрегации еще более утяжеляют состояние сосудов, что повышает вероятность сосудистых осложнений [69].

Активаторы и ингибиторы активаторов плазминогена. Фибринолиз представляет собой процесс,

в ходе которого сгустки крови подвергаются ферментативному расщеплению. Активация механизма фибринолиза осуществляется через несколько ключевых факторов: тканевой активатор плазминогена (t-PA), активирующийся в присутствии фибрина, и урокиназный активатор плазминогена (u-PA), который связывается с определенными рецепторами и инициирует активацию плазминогена [70]. В данном контексте фибрин выполняет две важнейшие функции: он способствует синтезу t-PA и служит основным субстратом для действия плазмина. Существуют три различных ингибитора фибринолитической системы, которые по-разному регулируют эти два этапа: ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), $\alpha 2$ -антиплазмин и ингибитор активируемого тромбином фибринолиза (TAFI) [71].

Эндотелиальные клетки выделяют t-PA и обладают рецепторами для него самого и плазминогена, что способствует локальной активации фибринолиза. Отмечается, что t-PA демонстрирует тесную взаимосвязь с рядом показателей, ассоциированных с метаболическим синдромом, включая окружность талии, индекс массы тела, а также уровень холестерина [72]. Интересно отметить, что у пациентов с ожирением наблюдается значительное увеличение уровней обоих плазменных белков, при этом ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) демонстрирует преобладающее влияние [73]. Согласно современным исследованиям, секреция PAI-1 жировой тканью у лиц с избыточной массой тела оказывается в несколько раз выше по сравнению с таковой у здоровых индивидов, не страдающих от данной патологии [74], что указывает на смещение баланса в сторону тромбообразования. PAI-1 является острофазным белком, образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, а также в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. Его уровень демонстрирует положительную корреляцию с концентрацией триглицеридов и степенью гипоксии клеток, особенно выраженную у людей с ожирением [75].

Заключение

Ожирение следует рассматривать не только как метаболическое расстройство, но и как многофакторную сосудистую патологию, сопровождающуюся стойкой эндотелиальной дисфункцией и смещением гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, инсулинорезистентность и оксидативный стресс формируют неблагоприятный адипокиновый профиль с редукцией вазопротективных медиаторов (адипонектин, CTRP9, оментин, васпин и др.) и относительным преобладанием проатеротромботических факторов (лептин, чемерин, резистин, FABP4, RBP4, LCN2 и др.). Утрата интегритета гликокаликса, снижение экспрессии/функции тромбомодулина, повышение уровня фактора фон Виллебранда и молекул межклеточной адгезии (E-/P-селектины, ICAM-1, VCAM-1), а также дисбаланс системы фибринолиза с гиперэкспрессией PAI-1 и ростом D-димера интегрально приводят к снижению тромборезистентности сосудистой стенки и повышению тромботического риска.

Комплекс выявленных механизмов объясняет тесную ассоциацию ожирения с сердечно-сосудистыми событиями – артериальными и венозными тромбозами, острым коронарным синдромом и инсультом. Концептуально значимым является понимание того, что ключевые патогенетические звенья – адипоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, нарушение эндотелиальной продукции NO, деградация гликокаликса и дизрегуляция коагуляционно-фибринолитической оси – представляют собой взаимосвязанные мишени для профилактического и терапевтического вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
2. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2022;10(7):1745. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071745>.
3. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(1):34-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>.
4. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатрия. 2013. № 1. С. 22–27. [Babichev AV. Role of endothelium in hemostasis mechanisms. *Pediatrics*. 2013;(1):22-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ped41122-127>.
5. Ибрагимова Э., Гарифулина Л. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных осложнений при абдоминальном ожирении у детей (литературный обзор) // Международный журнал научной педиатрии. 2024. Т. 3, № 8. С. 710–718. [Ibragimova E, Garifulina L. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular complications in children with abdominal obesity (literature review). *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2024;3(8):710-718. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-8-710-718>.
6. Li M, Qian M, Kyler K, Xu J. Adipose Tissue-Endothelial Cell Interactions in Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:681581. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.681581>.
7. Chaurasiya V, Nidhina Haridas PA, Olkkonen VM. Adipocyte-endothelial cell interplay in adipose tissue physiology. *Biochem Pharmacol*. 2024;222:116081. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116081>.
8. Sabaratham R, Svenningsen P. Adipocyte-Endothelium Crosstalk in Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:681290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681290>.

9. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:489-538. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_17.
10. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990-4000. <https://doi.org/10.1172/JCI129187>.
11. Engin AB. Message Transmission Between Adipocyte and Macrophage in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:273-295. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_9.
12. Engin A. Adiponectin Resistance in Obesity: Adiponectin Leptin/Insulin Interaction. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:431-462. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_15.
13. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab.* 2019;1(3):334-339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>.
14. Chen HT, Tsou HK, Chen JC, et al. Adiponectin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes monocyte adhesion in human synovial fibroblasts. *PLoS One.* 2014;9(3):e92741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092741>.
15. Li Y, Onodera T, Scherer PE. Adiponectin. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(7):674-675. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.05.004>.
16. Huby AC, Otvos L Jr, Belin de Chantemèle EJ. Leptin Induces Hypertension and Endothelial Dysfunction via Aldosterone-Dependent Mechanisms in Obese Female Mice. *Hypertension.* 2016;67(5):1020-1028. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642>.
17. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.
18. Mellott E, Faulkner JL. Mechanisms of leptin-induced endothelial dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(2):118-123. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000867>.
19. Ayed K, Nabi L, Akrouf R, Mrizak H, et al. Obesity and cancer: focus on leptin. *Mol Biol Rep.* 2023;50(7):6177-6189. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08525-y>.
20. Faulkner JL, Kennard S, Huby AC, et al. Progesterone Predisposes Females to Obesity-Associated Leptin-Mediated Endothelial Dysfunction via Upregulating Endothelial MR (Mineralocorticoid Receptor) Expression. *Hypertension.* 2019;74(3):678-686. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12802>.
21. Tan L, Lu X, Danser AHJ, Verdonk K. The Role of Chemerin in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Literature Review of Its Physiology and Pathology from a Nutritional Perspective. *Nutrients.* 2023;15(13):2878. <https://doi.org/10.3390/nu15132878>.
22. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E556-64. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
23. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004;1(2):e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010045>.
24. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 3):23-33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17067>.
25. Aragonès G, Saavedra P, Heras M, et al. Fatty acid-binding protein 4 impairs the insulin-dependent nitric oxide pathway in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-72>.
26. Martínez-Micaelo N, Rodríguez-Calvo R, Guaita-Esteruelas S, et al. Extracellular FABP4 uptake by endothelial cells is dependent on cytokeratin 1 expression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(3):234-244. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.11.011>.
27. Flores-Cortez YA, Barragán-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, et al. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26(1):244. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12760>.
28. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005;436(7049):356-362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>.
29. Liu Y, Zhong Y, Chen H, et al. Retinol-Binding Protein-Dependent Cholesterol Uptake Regulates Macrophage Foam Cell Formation and Promotes Atherosclerosis. *Circulation.* 2017;135(14):1339-1354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024503>.
30. Yan QW, Yang Q, Mody N, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(10):2533-2540. <https://doi.org/10.2337/db07-0007>.
31. Liu JT, Song E, Xu A, et al. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):520-531. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01587.x>.
32. Shibata K, Sato K, Shirai R, et al. Lipocalin-2 exerts pro-atherosclerotic effects as evidenced by in vitro and in vivo experiments. *Heart Vessels.* 2020;35(7):1012-1024. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01556-6>.
33. Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science.* 1989;244(4911):1483-1487. <https://doi.org/10.1126/science.2734615>.
34. Dare A, Chen SY. Adipsin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2024;154:107270. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107270>.
35. Zhang X, Duan Y, Zhang X, et al. Adipsin alleviates cardiac microvascular injury in diabetic cardiomyopathy through Csk-dependent signaling mechanism. *BMC Med.* 2023;21(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02887-7>.
36. Milusev A, Despont A, Shaw J, et al. Inflammatory stimuli induce shedding of heparan sulfate from arterial but not venous porcine endothelial cells leading to differential proinflammatory and procoagulant responses. *Sci Rep.* 2023;13(1):4483. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31396-z>.
37. Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-1439. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310839>.
38. Бицадзе В. О., Слукханчук Е. В., Хизроева Д. Х., и др. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 3. С. 1–8. [Bicadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva DKh, et al. Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;(3):1-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-3-1-8>.
39. Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:897087. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897087>.
40. Лесная А. С., Даренская М. А., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43, № 6. С. 24–33.

[Lesnaya AS, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikova LI. New aspect of metabolic disorders in obesity: carbonyl stress. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):24-33. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230603>.

41. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol*. 2022;12(4):3781-3811. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210029>.

42. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Crit Care*. 2022;26(1):273. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>.

43. Mortazavi CM, Hoyt JM, Patel A, Chignalia AZ. The glycocalyx and calcium dynamics in endothelial cells. *Curr Top Membr*. 2023;91:21-41. <https://doi.org/10.1016/bb.ctm.2023.02.002>.

44. Fuki IV, Iozzo RV, Williams KJ. Perlecan heparan sulfate proteoglycan: a novel receptor that mediates a distinct pathway for ligand catabolism. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25742-25750. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909173199>.

45. Fuki IV, Kuhn KM, Lomazov IR, et al. The syndecan family of proteoglycans. Novel receptors mediating internalization of atherogenic lipoproteins in vitro. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1611-1622. <https://doi.org/10.1172/JCI119685>.

46. Gómez Toledo A, Sorrentino JT, et al. A Systems View of the Heparan Sulfate Interactome. *J Histochem Cytochem*. 2021;69(2):105-119. <https://doi.org/10.1369/0022155420988661>.

47. Gordis PL, SM, Foley EM, Lawrence R, et al. Reducing macrophage proteoglycan sulfation increases atherosclerosis and obesity through enhanced type I interferon signaling. *Cell Metab*. 2014;20(5):813-826. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.016>.

48. Li Y, Wang M, Hong S. Live-Cell Glycocalyx Engineering. *Chembiochem*. 2023;24(6):e202200707. <https://doi.org/10.1002/cbic.202200707>.

49. Dogné S, Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am J Pathol*. 2020;190(4):768-780. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.016>.

50. Climent B, Simonsen U, Rivera L. Effects of obesity on vascular potassium channels. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):438-52. <https://doi.org/10.2174/1570161112666140423221622>.

51. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.

52. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2015;3(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0050-7>.

53. Лебедев С. В. Влияние ожирения на эндотелий и гемостаз // Журнал клинической медицины. 2021. № 5. С. 100–107. [Lebedev SV. Influence of obesity on endothelium and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;(5):100-107. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-5-100-107>.

54. Воробьева Н. В. Участие митоген-активируемых протеинкиназ p38 и ERK1/2, а также протеинкиназы B Akt1/2 в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2023. № 4. С. 2. [Vorobyeva NV. Involvement of mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2, as well as protein kinase B Akt1/2 in the formation of neutrophil extracellular traps. *Moscow University Bulletin. Series 16. Biology*. 2023;(4):2. (In Russ.).] <https://doi.org/10.55959/msu0137-0952-16-78-4-2>.

55. Urban M, Wojtkielewicz K, Głowińska B, Peczyńska J. Rozpuszczalna trombomodulina – marker uszkodzenia

śródbłonka u dzieci i młodzieży z otyłością prosta. [Soluble thrombomodulin – a molecular marker of endothelial cell injury in children and adolescents with obesity. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2005;11(2):73-7. (In Polish)].

56. Giri H, Cai X, Panicker SR, et al. Thrombomodulin Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1851. <https://doi.org/10.3390/ijms20081851>.

57. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>.

58. Michels A, Dwyer CN, Mewburn J, et al. Factor Is a Critical Mediator of Deep Vein Thrombosis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(12):2860-2874. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314690>.

59. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional Circulation and Microcirculation*. 2017;16(1):4-15. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>.

60. Atiq F, O'Donnell JS. Novel functions for von Willebrand factor. *Blood*. 2024;144(12):1247-1256. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021915>.

61. Dargaud Y, Leuci A, Ruiz AR, Lacroix-Desmazes S. Efnasoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. *Haematologica*. 2024;109(8):2436-2444. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284498>.

62. Campos J, Brill A. von Willebrand Factor: A Loyal Ally of Venous Thrombosis in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(12):2809-2811. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315380>.

63. Ragab A, Abousamra NK, Higazy A, Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome. *Lab Hematol*. 2008;14(1):1-6. <https://doi.org/10.1532/LH96.07017>.

64. Sladek V, Šmak P, Tvaroška I. How E-, L-, and P-Selectins Bind to sLe(x) and PSGL-1: A Quantification of Critical Residue Interactions. *J Chem Inf Model*. 2023;63(17):5604-5618. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00704>.

65. Zhong L, Huot J, Simard MJ. p38 activation induces production of miR-146a and miR-31 to repress E-selectin expression and inhibit transendothelial migration of colon cancer cells. *Sci Rep*. 2018;8:2334. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20837-9>.

66. Panagiotidou S, Anastasiou M, Alcaide P, Perrin MA. Trypanosoma cruzi Exploits E- and P-Selectins To Migrate Across Endothelial Cells and Extracellular Matrix Proteins. *Infect Immun*. 2021;89(10):e0017821. <https://doi.org/10.1128/IAI.00178-21>.

67. Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117487. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487>.

68. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии // ТМЖ. 2018. Т. 2, № 72. С. 21–25. [Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *TMJ*. 2018;2(72):21-25. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-2-21-25>.

69. Martinelli I, Tomassoni D, Moruzzi M, et al. Cardiovascular Changes Related to Metabolic Syndrome: Evidence in Obese Zucker Rats. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2035. <https://doi.org/10.3390/ijms21062035>.

70. Yu GI, Jun SE, Shin DH. Associations of VCAM-1 gene polymorphisms with obesity and inflammation markers. *Inflamm Res*. 2017;66(3):217-225. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1006-2>.

71. Wei J, Lin J. Relationship of Polymorphism of Adhesion Molecules VCAM-1 and ICAM-1 with Preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci*. 2020;50(1):79-84.

72. Singh R, Gautam P, Sharma C, Osmolovskiy A. Fibrin and Fibrinolytic Enzyme Cascade in Thrombosis: Unravelling the Role. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2196. <https://doi.org/10.3390/life13112196>.

73. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, et al. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(16):1695-1701. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190715102510>.

74. Zheng Z, Nakamura K, Gershbaum S, et al. Interacting hepatic PAI-1/tPA gene regulatory pathways influence impaired fibrinolysis severity in obesity. *J Clin Invest*. 2020;130(8):4348-4359. <https://doi.org/10.1172/JCI135919>.

75. Sanchez C, Miller K, Raj R, et al. The Associations Between Obesity and Deep Vein Thrombosis in Patients With Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(8):e66731. <https://doi.org/10.7759/cureus.66731>.

Информация об авторах

Герасименко Анастасия Алексеевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: anastasiagerasimenko@list.ru, ORCID: 0009-0006-4891-8146.

Петрушкина Юлия Николаевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: petrushkinajul@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9776-595X.

Рыжов Артем Владимирович – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: artyom3690@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5350-1744.

Полозова Александра Ивановна – лаборант кафедры нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: sashapolozova02@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-3029-791X.

Дергачева Екатерина Сергеевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: kate.smith.zen@gmail.com, ORCID: 0009-0003-1130-0033.

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.

Authors information

Gerasimenko Anastasia A. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: anastasiagerasimenko@list.ru, ORCID: 0009-0006-4891-8146.

Petrushkina Yulia N. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: petrushkinajul@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9776-595X.

Ryzhov Artem V. – Assistant, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: artyom3690@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5350-1744.

Polozova Alexandra I. – Laboratory Assistant, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: sashapolozova02@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-3029-791X.

Dergacheva Ekaterina S. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: kate.smith.zen@gmail.com, ORCID: 0009-0003-1130-0033.

Vlasova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, 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.

УДК 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-32-39>

П. В. МИХАЙЛОВ¹, А. В. ЗАМЫШЛЯЕВ²,
Ю. Ю. АРТЕМЕНКО¹, А. В. МУРАВЬЕВ¹

Постокклюзионная реактивная гиперемия у лиц с артериальной гипертензией по данным портативного двухканального лазерного анализатора микроциркуляции крови

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского» Министерства здравоохранения Российской Федерации 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.06.25 г.; принята к печати 12.09.25 г.

Резюме

Цель – провести сравнительный анализ параметров развития постокклюзионной реактивной гиперемии у практически здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией, используя портативный двухканальный лазерный анализатор микроциркуляции крови. **Материалы и методы.** Были сформированы две группы наблюдения: пациенты с артериальной гипертензией (группа АГ, n=39) и здоровые лица (контроль, n=32). Методом лазерной доплеровской флоуметрии были определены показатели микроциркуляции при проведении окклюзионной пробы. При помощи лазерной флуоресцентной спектроскопии определена амплитуда флуоресценции кофермента – восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). У испытуемых определяли содержание нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови и оценивали деформируемость эритроцитов после их инкубации с донором NO – нитропруссидом натрия. **Результаты.** Исходный показатель микрососудистой перфузии в группах наблюдения статистически значимо не различался. В группе АГ максимальное значение перфузии (МПмакс.), достигнутое в период развития реактивной постокклюзионной гиперемии, было меньше на 20 % (p<0,01), время достижения МПмакс. было увеличено на 46 % (p<0,01), а время полувосстановления перфузии сокращено на 42 % (p<0,01) по сравнению с контролем. Амплитуда миогенных и нейрогенных факторов модуляции кровотока в группе АГ была снижена на 39 % и 41 % соответственно (p<0,05). Прирост деформируемости эритроцитов в ответ на донор NO был меньше на 37 % (p<0,01), а содержание NOx в сыворотке крови повышено на 32 % (p<0,01). Амплитуда флуоресценции НАДН была на 49 % (p<0,01) больше в группе АГ, чем в контроле. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют замедление поток-зависимой вазодилатации и сокращение постокклюзионного гиперемического периода у лиц с АГ по сравнению со здоровыми испытуемыми. Установлены связи этих изменений со снижением активности местных механизмов модуляции микроциркуляции, нарушением NO-зависимых регуляторных процессов и замедлением окислительного метаболизма у лиц с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция, окклюзионная проба, поток-зависимая вазодилатация, окислительный метаболизм, метаболизм оксида азота

Для цитирования: Михайлов П. В., Замышляев А. В., Артеменко Ю. Ю., Муравьев А. В. Постокклюзионная реактивная гиперемия у лиц с артериальной гипертензией по данным портативного двухканального лазерного анализатора микроциркуляции крови. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):32–39. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-32-39>.

UDC 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-32-39>

P. V. MIKHAILOV¹, A. V. ZAMYSHLYAEV²,
Yu. Yu. ARTEMENKO¹, A. V. MURAVYOV¹

Post-occlusive Reactive Hyperemia in Individuals with Arterial Hypertension According to Portable Dual-channel Laser Blood Microcirculation Analyzer

¹ K. D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University 108/1, Republikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

² Yaroslavl State Medical University 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Received 02.06.25; accepted 12.09.25

Summary

Purpose – to conduct a comparative analysis of the parameters of post-occlusion reactive hyperemia development in apparently healthy individuals and patients with arterial hypertension, using a portable dual-channel laser blood microcirculation analyzer.

Materials and methods. Two observation groups were formed: patients with arterial hypertension (AH group, n=39) and healthy individuals (control group, n=32). Microcirculation parameters were determined during the occlusion test using laser Doppler flowmetry. The fluorescence amplitude of the coenzyme – reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) – was determined using laser fluorescence spectroscopy. The content of nitrates and nitrites (NOx) in the subjects' blood serum was determined and the deformability of erythrocytes after their incubation with the NO donor – sodium nitroprusside – was assessed. **Results.** The initial indicator of microvascular perfusion in the observation groups did not differ statistically significantly. In the AH group, the maximum perfusion value (MPmax) achieved during the development of reactive post-occlusive hyperemia was 20% lower ($p<0.01$), the time to reach MPmax was increased by 46% ($p<0.01$), and the perfusion half-recovery time was reduced by 42% ($p<0.01$), compared with the control group. The amplitude of myogenic and neurogenic factors modulating blood flow in the AH group was reduced by 39% and 41%, respectively ($p<0.05$). The increase in erythrocyte deformability in response to the NO donor was 37% lower ($p<0.01$), and the NOx content in the blood serum was increased by 32% ($p<0.01$). The amplitude of NADH fluorescence was 49% ($p<0.01$) higher in the AG group than in the control group. **Conclusion.** The obtained results demonstrate a slowdown in flow-dependent vasodilation and a reduction in the post-occlusion hyperemic period in individuals with hypertension compared to healthy subjects. These changes were linked to a decrease in the activity of local mechanisms modulating microcirculation, impaired NO-dependent regulatory processes, and a slowdown in oxidative metabolism in individuals with hypertension.

Key words: arterial hypertension, microcirculation, occlusion test, flow-dependent vasodilation, oxidative metabolism, nitric oxide metabolism

For citation: Mikhailov P. V., Zamyshlyayev A. V., Artemenko Yu. Ju., Muravyov A. V. Post-occlusive Reactive Hyperemia in Individuals with Arterial Hypertension According to Portable Dual-channel Laser Blood Microcirculation Analyzer. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):32–39. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-32-39>.

Введение

Артериальная гипертензия сопровождается рядом патологических изменений на всех уровнях системы кровообращения, включая и микроциркуляцию [1]. Полагают, что микроциркуляторно-тканевая система (МТС) первой вовлекается в патологические процессы, поэтому негативные изменения МТС относят к надежным предикторам различных заболеваний [2–4]. В частности, нарушения микрососудистых реакций на дозированные функциональные нагрузки могут быть предвестником развития артериальной гипертензии, предшествуя появлению характерных признаков болезни [5]. При диагностике состояния микроциркуляции (МЦ) чаще всего оценивают временные параметры развития и выраженность вазоконстрикторных или вазодилататорных ответов на стандартные функциональные пробы [6, 7]. Учитывая, что на уровне МЦ многие регуляторные функции реализуются при участии эндотелиальных клеток, такая диагностика позволяет провести оценку функционального состояния эндотелия – его способности воспринимать сигналы и синтезировать вазоактивные соединения [8]. Для выявления эндотелий-зависимой вазодилатации часто применяют окклюзионную пробу, которую относят к высоконадежным и информативным функциональным нагрузкам [9]. Считается, что дозированная, кратковременная окклюзия сосудов вызывает их поток-зависимое расширение, пропорциональное количеству выделившихся вазодилататоров, а последующий анализ скорости развития и выраженности сосудистых реакции позволяет оценить функциональную активность эндотелиальных клеток [10, 11].

Цель – провести сравнительный анализ параметров развития постокклюзионной реактивной гиперемии у практически здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией, используя портативный двухканальный лазерный анализатор микроциркуляции крови.

Материалы и методы исследования

Для проведения поперечного, нерандомизированного исследования были сформированы две группы

наблюдения. В первую вошли амбулаторные пациенты с диагнозом артериальная гипертензия II степени, II стадии (группа АГ, n=39, женщины – 22 и мужчины – 17). Во время проведения исследования отмены гипотензивной терапии не производилось. В группу контроля были включены практически здоровые лица (n=32, женщины – 17 и мужчины – 15). Все измерения проводили в утренние часы, при температуре воздуха в помещении 22–24 °С, после 10-минутного периода адаптации испытуемых к условиям проведения процедур.

Исследование было одобрено местным этическим комитетом Медицинского университета (протокол № 6 от 14.11.2024 г.); также получено информированное согласие всех субъектов в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации (Хельсинкская декларация WMA об этике. Принципы медицинских исследований с участием людей, с поправками, внесенными 64-й Генеральной Ассамблеей WMA, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.).

У испытуемых определяли индекс массы тела (ИМТ): $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг); h – рост (м). Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД соответственно), частоту сердечных сокращений (ЧСС) на левом плече при помощи полуавтоматического манометра Microlife BP 3AS1-2 (Швейцария). Для оценки состояния МЦ использовали портативный анализатор кровотока «ЛАЗМА ПФ», который имеет беспроводной канал передачи данных по Bluetooth-протоколу. В приборе совмещены два метода: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС). При помощи метода ЛДФ определяли микрососудистую перфузию в покое и при функциональной нагрузке. Кроме этого, регистрировали данные амплитудно-частотного спектра, которые относят к активности нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных механизмов модуляции кровотока. С использованием ЛФС определяли амплитуду флуоресценции кофермента восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), являющегося биомаркером окислительного метаболизма [12].

Во время записи ЛДФ-граммы испытуемый находился в положении сидя, датчик фиксировали на наружной поверхности левого предплечья по срединной линии на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава. В качестве функциональной нагрузки применяли окклюзионную пробу. После трехминутной записи ЛДФ-граммы в покое производили пережатие участка плеча пневматической манжетой и в течение следующих трех минут продолжали запись в состоянии окклюзии. Давление в манжете поддерживали на 50 мм рт.ст. выше САД испытуемого. Далее после снятия окклюзии три минуты регистрировали величину микрососудистой перфузии в период развития постокклюзионной реактивной гиперемии и восстановления кровотока. Полученную запись ЛДФ-граммы анализировали и определяли следующие показатели:

– ПМисх. – показатель микроциркуляции (средний уровень перфузии крови в единице объема ткани за единицу времени) до окклюзии;

– σ – среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции;

– ПМоккл. – показатель микроциркуляции в период окклюзии;

– ПМмакс. – максимальное значение показателя микроциркуляции после снятия окклюзии;

– T1–T2 – время достижения максимального значения показателя микроциркуляции;

– T2–T4 – время полувосстановления показателя микроциркуляции;

– РКК – резерв капиллярного кровотока [13]. Для расчета использовали формулу: $\text{РКК} = (\text{ПМмакс.} / \text{ПМисх.} \times 100) - 100$.

В дополнение к исследованию микрососудистых реакций проводили оценку клеточного ответа на действие оксида азота (NO). Для этого измеряли деформируемость эритроцитов до и после их инкубации с донором NO – нитропруссидом натрия (НПН). Образцы цельной крови (9 мл) получали венопункцией в вакуумные пробирки (вакутайнеры с EDTA) в условиях клинической лаборатории с квалифицированным медицинским персоналом после получения информированного согласия донора. Забор крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены правой руки в день проведения исследования МЦ. Эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием (15 мин, 3000 об./мин), трижды отмывали в изотоническом растворе NaCl и ресуспендировали в растворе Рингера (pH – 7,4, осмолярность – 300 мОсм/л; ее определяли на осмометре Fogel OM-801, Германия) до показателя гематокрита (Hct) 40 % для последующей их инкубации с препаратами и регистрации их микрореологических свойств. Суспензию эритроцитов делили на две аликвоты и клетки инкубировали при 37 °C в течение 30 мин с НПН в концентрациях 100 мкМ, а контрольную пробу – в растворе Рингера без добавления НПН. Матричный раствор НПН готовили в дистиллированной воде. Для оценки деформируемости эритроцитов в проточной микрокамере создавали постоянное течение суспензии эритроцитов (Hct = 1,0 %). Под действием напряжения сдвига (0,54 Н/м²) клетки, прикрепленные ко дну камеры, вытягивались.

Адгезия клеток происходила спонтанно. На основе измерения длины (L) и ширины (W) вытянутых потоком эритроцитов рассчитывали их индекс удлинения (ИУЭ), как показатель деформируемости: $\text{ИУЭ} = L/W$ (отн. ед.). Анализы были выполнены в течение 4 часов после взятия крови. Препараты и соединения были получены от фирмы Sigma-Aldrich (США).

Для получения дополнительной информации о метаболизме NO определяли содержание нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия. Уровень NOx измеряли на спектрофотометре Solar PV 1251C. Результат выражался в мкмоль/л.

Статистическую обработку полученных цифровых материалов проводили посредством пакетов программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 6.0. Проверку выборочного распределения на нормальность проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку не все показатели МЦ соответствовали нормальному распределению, то оценку статистической значимости различий в группах наблюдения проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. За уровень статистически значимых принимали различия при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Для оценки тесноты взаимосвязи показателей использовали ранговую корреляцию Спирмена. Цифровые данные представлены в виде Me[Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – 1 и 3 квартили.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели систолического, диастолического и среднего артериального давления в группе АГ были выше на 13–31 % ($p < 0,01$), чем в группе контроля (табл. 1). Величина ЧСС в группах значимо не различалась. ИМТ у лиц с АГ на 28 % ($p < 0,01$) превышал медианное значение этого показателя в группе контроля. При этом в группе АГ были выявлены положительные корреляции средней силы САД – ИМТ ($r = 0,37$) и ДАД – ИМТ ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

Исходный показатель перфузии (ПМисх.) в группах сравнения существенно не различался (табл. 2). Среднеквадратическое отклонение ПМисх. (σ), характеризующее временную изменчивость перфузии под влиянием активных и пассивных регуляторных факторов, было меньше у лиц с АГ, чем у практически здоровых испытуемых. Различия между группами были небольшими (2 %), но статистически значимыми ($p < 0,01$). Максимальное значение перфузии (ПМмакс.), достигнутое в период развития реактивной постокклюзионной гиперемии, у лиц группы АГ было меньше на 21 % ($p < 0,01$). Время достижения ПМмакс. у лиц с АГ было больше на 50 % ($p < 0,01$), а время полувосстановления перфузии меньше на 41 % ($p < 0,01$), чем у испытуемых группы контроля. Резерв капиллярного кровотока в группах сравнения статистически значимо не различался.

При сравнении параметров амплитудно-частотного спектра были выявлены наиболее выраженные статистически значимые различия в активных факторах модуляции кровотока (табл. 3). По сравнению с данными контрольной группы у лиц с АГ амплитуда нейрогенных и миогенных колебаний была снижена

Таблица 1

Характеристика испытуемых в группе с артериальной гипертензией и группе контроля, Me[Q1; Q3]

Table 1

Characteristics of subjects in the group with arterial hypertension and the control group, Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=32)	Группа АГ (n=39)	Разница, %	P
САД, мм рт. ст.	124,0 [122,0; 129,0]	140,0 [120,0; 155,0]	13	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	65,0 [64,0; 79,0]	85,0 [75,0; 90,0]	31	<0,01
АД ср., мм рт. ст.	87,5 [83,1; 95,5]	101,5 [94,8; 109,9]	16	<0,01
ЧСС, уд./мин	72,5 [58,8; 79,5]	78,0 [66,0; 81,0]	8	0,23
ИМТ, кг/м ²	24,3 [22,9; 25,9]	31,2 [28,4; 33,3]	28	<0,01
Возраст, годы	41,0 [30,5; 51,1]	66,0 [55,5; 74,0]	61	<0,01

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср. – среднее артериальное давление: $\text{АДср.} = (\text{САД} - \text{ДАД}) \times 0,33 + \text{ДАД}$; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Параметры микроциркуляции при проведении окклюзионной пробы у лиц с артериальной гипертензией, Me[Q1; Q3]

Table 2

Microcirculation parameters during occlusion testing in persons with arterial hypertension, Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=32)	Группа АГ (n=39)	Разница, %	P
ПМисх., пф. ед.	5,6[4,7; 9,2]	5,5[4,1; 6,3]	2	0,21
σ , пф.ед.	0,44[0,35; 0,70]	0,43[0,28; 0,56]	2	<0,01
ПМоккл., пф. ед.	3,6[3,2; 6,3]	3,7[3,2; 4,4]	2	0,71
ПМмакс., пф. ед.	15,7[11,9; 20,2]	12,4[9,1; 16,0]	21	<0,01
T1–T2, с	12,0[9,0; 17,0]	18,0[14,0; 23,0]	50	<0,01
T2–T4, с	13,5[8,8; 20,0]	8,0[5,0; 14,0]	41	<0,01
РКК, %	146,3[89,6; 172,9]	124,4[75,2; 175,9]	15	0,24

Примечание: ПМисх. – средняя величина перфузии в покое (исходная); σ – среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции; ПМоккл. – средняя величина перфузии в период окклюзии; ПМмакс. – максимальное значение перфузии, достигнутое в период постокклюзионной гиперемии; T1–T2 – время достижения максимального значения перфузии после снятия окклюзии; T2–T4 – время полувосстановления перфузии; РКК – резерв капиллярного кровотока.

Таблица 3

Показатели амплитудно-частотного спектра у лиц с артериальной гипертензией, Me[Q1; Q3]

Table 3

Indicators of the amplitude-frequency spectrum in people with arterial hypertension, Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=32)	Группа АГ (n=39)	Разница, %	P
Ан, пф.ед.	0,22 [0,15; 0,34]	0,13 [0,08; 0,20]	41	<0,01
Ам, пф.ед.	0,23 [0,15; 0,41]	0,14 [0,08; 0,21]	39	<0,01
Ад, пф.ед.	0,16 [0,12; 0,29]	0,16 [0,12; 0,20]	0	0,09
Ас, пф.ед.	0,22 [0,17; 0,35]	0,26 [0,16; 0,35]	18	0,28

Примечание: Ан, Ам, Ад и Ас – амплитуда колебаний нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных вазомоторных соответственно.

на 39 и 41 % соответственно, при этом параметры дыхательных и сердечных ритмов значимо не различались.

В обеих группах наблюдения были установлены значимые положительные связи ПМмакс. с амплитудно-частотными характеристиками микрокровотока, при этом в группе контроля более высокие

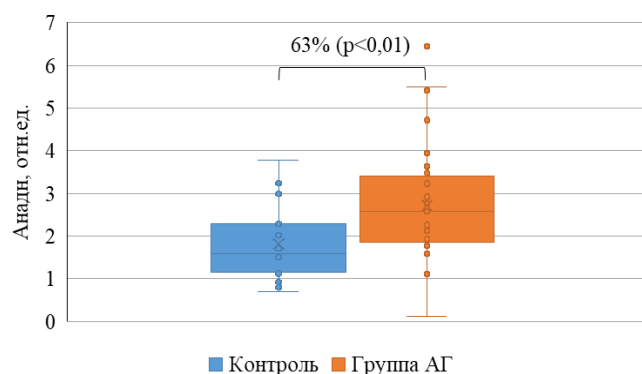


Рис. 1. Амплитуда флуоресценции НАДН у практически здоровых испытуемых и лиц с артериальной гипертензией

Fig. 1. Amplitude of NADH fluorescence in practically healthy subjects and persons with arterial hypertension

коэффициенты корреляции были получены с амплитудой колебаний пассивных регуляторных факторов (ПМмакс.–Ад $r=0,81$ и ПМмакс.–Ас $r=0,84$, $p<0,05$), тогда как в группе лиц с АГ – с показателями активных механизмов регуляции (ПМмакс.–Ан $r=0,80$ и ПМмакс.–Ам $r=0,70$, $p<0,05$).

Амплитуда флуоресценции НАДН (Анадн), зарегистрированная в состоянии покоя, была на 63 % ($p<0,01$) больше в группе лиц с АГ, чем у практически здоровых лиц (рис. 1).

Анадн в группе контроля отрицательно коррелировала с ПМисх. и с амплитудно-частотными характеристиками микрокровотока, относящимися к активным и пассивным регуляторным механизмам модуляции ($r=-0,54-0,62$, $p<0,05$). В группе АГ корреляции между аналогичными показателями были также отрицательные, но на уровне $-0,20-0,30$ и не были статистически значимыми. В группе контроля была установлена тесная обратная взаимосвязь между Анадн и ПМмакс. ($r=-0,70$, $p<0,05$), тогда как в группе АГ эта связь выражалась заметно меньшим коэффициентом корреляции $-0,35$.

Определение конечных продуктов обмена NO показало, что содержание нитритов/нитратов (NOx)

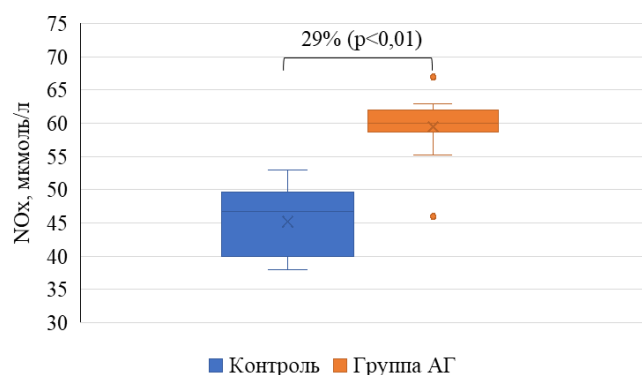


Рис. 2. Разница в содержании конечных продуктов метаболизма оксида азота между группами здоровых лиц (группа контроля) и пациентов с артериальной гипертензией (группа АГ): NOx – соотношение нитриты/нитраты в сыворотке крови

Fig. 2. Difference in the content of end products of nitric oxide metabolism between groups of healthy individuals (control group) and patients with arterial hypertension (AH group): NOx is the nitrite/nitrate ratio in blood serum

в группе АГ было статистически значимо ($p<0,05$) выше по сравнению с данными здоровых лиц. Разница составила 29 % (рис. 2).

Исследование клеточных ответов на модели эритроцитов в условиях *in vitro* показало, что после инкубации клеток с донором NO – нитропруссидом натрия, их деформируемость улучшалась в обеих группах наблюдения. Сравнение величин прироста индекса удлинения эритроцитов (ИУЭ) позволило установить более выраженные изменения у лиц группы контроля, чем в группе пациентов с АГ. Различия составили 37 % ($p<0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании средний возраст испытуемых в группах сравнения различался, поэтому мы решили выяснить, насколько тесно связаны параметры МЦ с фактором возраста в группе лиц с АГ. Показатели функционального состояния микрососудов традиционно относят к возраст-ассоциированным характеристикам, но, кроме возраста, они могут влиять на параметры МЦ и другие факторы, например, развитие патологических процессов или регулярные мышечные нагрузки [14, 15]. В группе лиц с АГ статистически значимые корреляционные взаимосвязи с возрастом были установлены только для двух показателей, которые зарегистрированы в состоянии покоя: ПМисх. ($r=-0,31$), Ам ($r=-0,37$). Связи возраста с параметрами МЦ в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии выявлено не было, что позволяет говорить о ведущей роли других факторов в формировании сосудистых ответов у данной категории лиц.

Средняя величина ПМисх. имела тенденцию к снижению в группе лиц с АГ, но статистически значимо не различалась с данными практически здоровых испытуемых, при этом микрососудистые реакции на функциональную нагрузку существенно различались. В группе лиц с АГ развитие постокклюзионной реактивной гиперемии происходило медлен-

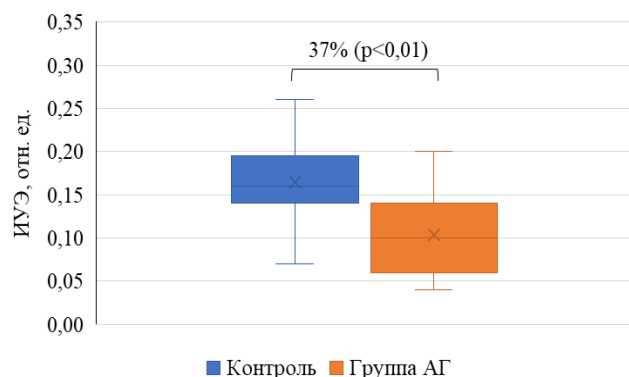


Рис. 3. Разница микрореологических ответов (изменение деформируемости) эритроцитов на донор NO, нитропруссид натрия (НПН, 100 мкМ) у здоровых лиц (группа контроля) и у пациентов с артериальной гипертензией (группа АГ): ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов

Fig. 3. Difference in microreological responses (change in deformability) of erythrocytes to the NO donor, sodium nitroprusside (SNP, 100 μ M) in healthy individuals (control group) and in patients with arterial hypertension (AG group): EEI – erythrocyte elongation index

нее, достигнутые максимальные значения перфузии были меньше, а фаза полувосстановления короче, чем в группе здоровых лиц. Эти нарушения микрососудистых реакций и как их следствие – сокращение гиперемического периода – относят к типичным проявлениям дисфункции эндотелия [8, 16, 17]. Ослабление дилататорного эффекта у лиц с АГ, вероятно, связано с уменьшением продукции эндотелиальных вазодилаторов, среди которых наибольший вклад в расширение артериол вносят NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) и простоциклин (PGI₂) [18]. Полагают, что вазодилаторный эффект PGI₂ выражен хоть и слабо, но при этом стабильно в артериолах разного калибра. В артериолах диаметром менее 100 мкм основным вазодилатором считается EDHF, а в более крупных артериолах ключевую роль отводят NO [19]. Поскольку с уменьшением диаметра артериол чувствительность эндотелия к напряжению сдвига ослабевает, то можно полагать, что решающие регуляторные влияния на развитие постокклюзионной гиперемии происходят на уровне крупных артериол и, следовательно, NO вносит ключевой вклад в поток-зависимое расширение сосудов [9]. Установленные в нашем исследовании снижение скорости развития реактивной постокклюзионной гиперемии и сокращение гиперемического периода у лиц с АГ могут свидетельствовать об изменении работы NO-зависимых механизмов вазодилатации, что приводит к преобладанию констрикторных регуляторных эффектов на уровне микроциркуляторного русла. Об этом может свидетельствовать также и нарушение метаболизма NO у лиц с АГ.

Известно, что АГ является гемодинамическим заболеванием и связана с увеличенным периферическим сосудистым сопротивлением, в формировании которого ключевую роль играют сосуды МЦ [20]. Поскольку величина ПМисх. в группах наблюдения значимо не различалась, то можно предположить, что для поддержания адекватной тканевой перфузии у лиц с АГ может быть повышена активность регуляторов вазодилатации сосудов, что позволяет в определенной мере компенсировать вазоконстрикторные эффекты. На наличие таких компенсаторных механизмов может указывать повышенная вязкость крови, которая регистрируется у лиц с АГ [21, 22]. Увеличение вязкости крови запускает регуляторный каскад, который включает прирост напряжения сдвига на стенке сосуда с последующей продукцией эндотелиального NO и вазодилатацией [23, 24]. В таком случае у лиц с АГ уже в состоянии покоя NO-зависимый механизм расширения сосудов может быть в значительной степени задействован, и в условиях дополнительной нагрузки скорость сосудистых реакций и функциональные резервы оказываются сниженными, что подтверждается результатами нашего исследования. На усиление метаболизма NO в группе лиц с АГ может указывать более высокое содержание NOx в сыворотке крови, что согласуется с предположением о повышенной исходной активности NO-зависимого механизма вазодилатации у лиц с АГ по сравнению с контролем.

Следует отметить, что повышенное содержание продуктов метаболизма NO в сыворотке и плазме

крови не является специфическим симптомом АГ, поскольку регистрируется и при других патологических состояниях, а также при старении организма [25, 26]. Более интенсивный метаболизм NO у лиц с АГ может быть также связан со снижением чувствительности клеток к этой сигнальной молекуле. Разработанный тест на восприимчивость клеток к NO [27] позволяет количественно оценить изменение деформируемости эритроцитов под влиянием NO в норме и патологии [28]. В группе лиц с АГ улучшение деформируемости эритроцитов после инкубации с донором NO – нитропруссидом натрия было существенно меньше, чем в контроле, что подтверждает снижение чувствительности клеток к этому вазодилатору.

Относительный резерв кровотока (РКК) значимо не различался в группах наблюдения, при этом была существенно изменена динамика развития постокклюзионной гиперемии и абсолютные значения максимальной перфузии (ПМмакс.), которые были снижены у лиц с АГ. Корреляционный анализ показал, что РКК в контроле отрицательно коррелировал со временем достижения ПМмакс. ($r = -0,40$, $p < 0,05$), то есть высокая скорость развития постокклюзионной гиперемии сочеталась с более широким диапазоном реакции. В группе с АГ такой связи выявлено не было.

В группе лиц с АГ установлено снижение амплитуды колебаний активных регуляторных механизмов модуляции микрокровотока (нейрогенного и миогенного), при этом вазомоторная активность пассивных факторов, формирующих тонус сосуда (сердечного и дыхательного), статистически значимо в группах наблюдения не различалась. Подобные изменения могут указывать на уменьшение вклада локальных механизмов регуляции кровотока у лиц с АГ, что, в конечном счете, приводит к преобладанию констрикторных влияний и повышению тонуса прекапиллярных артериол [20]. Имеющиеся различия в регуляции микрокровотока между здоровыми лицами и с пациентами с АГ подтверждаются результатами корреляционного анализа: в группе контроля более тесные связи были получены с амплитудой колебаний пассивных регуляторных факторов, тогда как в группе лиц с АГ – с показателями активных механизмов регуляции. Эти результаты свидетельствуют о важной роли локальных факторов модуляции кровотока в достижении максимальных значений перфузии в период постокклюзионной гиперемии у лиц с АГ, а снижение их активности, которое было зарегистрировано в нашем исследовании, может быть одной из причин уменьшения ПМмакс. у лиц с АГ.

В группе лиц с АГ было установлено значимое повышение Анадн по сравнению с данными практически здоровых испытуемых. Изменение концентрации и, следовательно, амплитуды флуоресценции кофермента НАДН связано, как правило, с изменением окислительного метаболизма в тканях, причем, обычно имеется обратная зависимость: уменьшение Анадн происходит при активации окислительных процессов, а увеличение – при замедлении [12, 29]. Таким образом, более высокие значения Анадн в группе лиц с АГ указывают на повышенную

концентрацию субстрата и коферментов в ткани, что свидетельствует о снижении их утилизации и, следовательно, замедлении окислительного метаболизма [12]. Уменьшение интенсивности потребления кислорода клетками может быть вызвано нарушением его доставки или ослаблением метаболических процессов, связанных с аэробным энергопотреблением [30]. Это согласуется с выраженным снижением амплитуды миогенных и нейрогенных колебаний и несогласованностью регуляторных процессов в группе лиц с АГ, о которой свидетельствует уменьшение тесноты корреляционных взаимосвязей показателя Анадн с ПМисх., ПМмакс. и амплитудно-частотными характеристиками микрокровоотока.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют замедление поток-зависимой вазодилатации и сокращение постокклюзионного гиперемического периода у лиц с АГ по сравнению со здоровыми испытуемыми. Установлены связи этих изменений со снижением активности местных механизмов модуляции микрокровоотока, нарушением НО-зависимых регуляторных процессов и замедлением окислительного метаболизма у лиц с АГ.

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 Российского научного фонда (грант № 25-15-00172). / The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (Grant № 25-15-00172).

Литература / References

1. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015. 928 с. [Chazova IY, Martynuk TV. Pulmonary hypertension. Hand book. Moscow: Practice, 2015. 928 p. (In Russ.)].
2. Santoro L, Falsetti L, Zacccone V, et al. On behalf of gemelli against COVID-post-acute care study group. Impaired endothelial function in convalescent phase of COVID-19: a 3 month follow up observational prospective study. *J Clin Med*. 2022;11(7):1774. <https://doi.org/10.3390/jcm11071774>.
3. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur. Heart J*. 2019;40:2534-2547. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>.
4. Higashi Y. Assessment of endothelial function. *International heart journal*. 2015;56(2):125-134. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-385>.
5. Барсуков А. В., Щербакова К. А., Мальцев Д. С., и др. Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26? №4. С. 410-420. [Barsukov AV, Shcherbakova KA, Maltsev DS, et al. The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension. *Arterial*

Hypertension. 2020;26(4):410-420. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420>.

6. Seitz A, Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: A potential predictor of long-COVID? *Int. J. Cardiol*. 2022;349:155-156. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.051>.

7. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Т. 9, № 1. С. 49-60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Reg. Circ. Microcirc*. 2010;9(1):49-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60>.

8. Jekell A, Kalani M, Kahan T. The interrelation of endothelial function and microvascular reactivity in different vascular beds, and risk assessment in hypertension: results from the Doxazosin-ramipril study. *Heart Vessels*. 2019;34(3):484-495. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1265-7>.

9. Сагайдачный А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17. № 3. С. 5-22. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22>. [Sagaydachny AA. Occlusion test: methods of analysis, reaction mechanisms, application prospects. *Reg. Circ. Microcirc*. 2018;17(3):5-22. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22>. (In Russ.)].

10. Joannides R, Haefeli WE, Linder L., et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-1319. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1314>.

11. Georgakoudi I, Quinn KP. Optical imaging using endogenous contrast to assess metabolic state. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:351-367. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150108>.

12. Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM. A device for comprehensive noninvasive diagnostics of the tissue microcirculation system of human skin. *Biomedical Engineering*. 2021;55(4):232-235. <https://doi.org/10.1007/s10527-021-10108-9>.

13. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 256 с. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation / ed. by AI Krupatkin, VV Sidorov: A guide for doctors. Moscow: JSC "Publishing House "Medicine", 2005. 256 p. (In Russ.)].

14. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, №4. С. 44-52. [Vasiliev AP, Streltsova NN. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes mellitus. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):44-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52>.

15. Михайлов П. В., Муравьев А. В., Осетров И. А., Муравьев А. А. Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, №3. С. 82-91. [Mikhailov PV, Muravyov AV, Osetrov IA, et al. Age-related changes in microcirculation: the role of regular physical activity. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(3):82-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-9>.

16. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, №2. С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2020;17(2):76-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84>.
17. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. А., и др. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, №2. С. 211–218. [Vasina EYu, Malakhova ZL, Anosov IA, et al. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying? *Arterial hypertension*. 2020;26(2):211-218. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218>.
18. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: new therapeutic targets? // *Pharmacological Research*. 2004;49(6):565–580. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.10.017>.
19. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow // *Circulation*. 2001;103(23):2773–2775. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.23.2773>.
20. Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 2 (74). С. 4–10. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. *Reg. Circ. Microcirc.* 2020;19(2):4-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10>.
21. Salazar Vázquez BY, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):29-36. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1454>.
22. Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Михайлов П. В., и др. Взаимосвязь параметров гемореологического профиля и микроциркуляции у лиц с повышенным артериальным давлением // Физиология человека. 2018. Т. 44, №5. С. 57–65. [Muravyov AV, Tikhomirova IA, Mikhaylov PV, Akharkina AA, Ostroumov RS. Interrelations of hemorheological parameters and microcirculation in subjects with an increased blood pressure. *Human Physiology*. 2018; 44(5):541-548. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0131164618050107>.
23. Volkova E., Zamyshlyayev A., Mikhailov P., et al. The relationship between the non-newtonian properties of blood, its fluidity and transport potential in patients with arterial hypertension. *Series on Biomechanics*. 2023;37(3): 11-18. <https://doi.org/10.7546/SB.02.03.2023>.
24. Sriram K, Salazar Vázquez BY, Tsai AG, et al. Auto-regulation and mechanotransduction control the arteriolar response to small changes in hematocrit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Nov 1;303(9):H1096-106. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00438.2012>.
25. Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES. The content of nitric oxide in blood plasma of health persons depending on age. *Klin Lab Diagn*. 2016;61(11):760-765. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-11-760-765>.
26. Чеботарева А. А., Комаревцева И. А., Юсуф Р. М. С., и др. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016. № 2. С. 90–95. [Chebotareva AA, Komarevtseva IA, Yusuf RM, et al. Nitric oxide metabolites in tissues, blood serum, mononuclear and mesenchymal stem cells / *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his health*. 2016;2;90-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/17>.
27. Muravyov AV, Tikhomirova IA, Avdonin PV, et al. Comparative efficiency of three gasotransmitters (nitric Oxide, Hydrogen Sulfide and Carbon Monoxide): Analysis on the model of red blood cell microrheological responses. *Journal of Cellular Biotechnology*. 2021;7(1):1-9. <https://doi.org/10.3233/JCB-200023>.
28. Antonova N, Volkova E, Zamyshlyayev A, et al. Contribution of red blood cell microrheological characteristics to impaired blood fluidity in peripheral arterial occlusive disease (PAOD) and their correction with gasotransmitters. *Series on Biomechanics*. 2024;38(2):3-10. <https://doi.org/10.7546/SB.01.02.2024>.
29. Luo X, Li R, Yan L-Jun. Roles of Pyruvate, NADH, and Mitochondrial Complex I in Redox Balance and Imbalance in β Cell Function and Dysfunction. *J Diabetes Res*. 2015;2015:512618. <https://doi.org/10.1155/2015/512618>.
30. Салмин В. В., Салмина А. Б., Фурсов А. А., и др. Использование флуоресцентной спектроскопии для оценки ишемического повреждения миокарда // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология. 2011. Т. 4, № 2. С. 142–157. [Salmin VV, Salmina AB, Fursov AA, et al. Application of fluorescence spectroscopy for assesment of myocardial ischemic injury. *Journal of Siberian Federal University. Biology* 2. 2011;4:142-157. (In Russ.)].

Информация об авторах

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

Замышляев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: dr.avz@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9329-0497.

Артеменко Юлия Юрьевна – аспирант кафедры медико-биологических основ спорта, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, Россия, e-mail: uliaartemenko@mail.ru, ORCID: 0009-0002-8916-4011.

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

Authors information

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

Zamyshlyayev Andrey V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, K. D. Ushinsky Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: dr.avz@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9329-0497.

Artemenko Yulia Yu. – Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Foundations of Sports, K. D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: uliaartemenko@mail.ru, ORCID: 0009-0002-8916-4011.

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

УДК 612.127.2:612.23]:617.7-007.681

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47>В.В.РОМАНЧУК¹, В.В.ЗИНЧУК¹, В.Л.КРАСИЛЬНИКОВА²

Механизмы транспорта кислорода крови и система газотрансмиттеров при первичной открытоугольной глаукоме

¹ Гродненский государственный медицинский университет

230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров в здравоохранении УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83

E-mail: vita8w8@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.10.25 г.; принята к печати 21.11.25 г.

Резюме

Введение. Глаукома представляет собой нейродегенеративное заболевание, при котором происходит медленно прогрессирующая гибель ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов от апоптоза, важной причиной которого являются сосудистые нарушения. **Цель.** Оценить механизмы транспорта кислорода крови и систему газотрансмиттеров при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). **Материалы и методы.** Объектом исследования стали 130 человек, из них 100 пациентов имели диагноз ПОУГ I–IV стадии и 30 относительно здоровых лиц без глаукомы. Для определения параметров кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв и сетчатку, выполнено ультразвуковое исследование глаза и орбиты в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии, измерена толщина хориоидеи при помощи оптической когерентной томографии, также определены уровни газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода), показателей кислородтранспортной функции крови. **Результаты.** Выявлено, что при ПОУГ значительно снизилась максимальная систолическая скорость кровотока в глазной артерии (ГА) – на 26,1 % ($p=0,012$), центральной артерии сетчатки (ЦАС) – на 13,3 % ($p=0,047$), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) – на 21,7 % ($p=0,032$), отмечено снижение конечной диастолической скорости, особенно выраженное в ГА – на 42,9 % ($p<0,001$). Индекс резистентности в ГА повышен на 7,6 % ($p=0,022$), в ЦАС и ЗКЦА – на 4,3 % ($p=0,040$; $p=0,048$ соответственно ($p<0,001$)); выявлено истончение хориоидеи на 14,1 % ($p<0,001$). Установлено нарушение продукции газотрансмиттеров (увеличена концентрация монооксида азота на 47,1 % ($p<0,001$), снижен уровень сероводорода на 28,0 % ($p<0,001$)), увеличилось сродство гемоглобина к кислороду (показатель $p50_{\text{реал}}$ снизился на 5,8 % ($p=0,003$), $p50_{\text{станд}}$ – на 7,9 % ($p<0,001$)). **Заключение.** Изменения сосудистых механизмов транспорта кислорода, уровня газотрансмиттеров и кислородсвязывающих свойств крови способствуют ишемическому повреждению зрительного нерва и прогрессированию глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, скорость кровотока, толщина хориоидеи, газотрансмиттеры, монооксид азота, сероводород, кислород, гемоглобин

Для цитирования: Романчук В. В., Зинчук В. В., Красильникова В. Л. Механизмы транспорта кислорода крови и система газотрансмиттеров при первичной открытоугольной глаукоме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):40–47. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47>.

UDC 612.127.2:612.23]:617.7-007.681

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47>V. V. ROMANCHUK¹, V. V. ZINCHUK¹, V. L. KRASILNIKOVA²

Mechanisms of Blood Oxygen Transport and Gasotransmitters System in Primary Open-angle Glaucoma

¹ Grodno State Medical University

80, Gorkogo str., Grodno, Republic of Belarus, 230009

² Institute for Advanced Studies and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University

83, Dzerzhinskogo str., Minsk, Republic of Belarus, 220083

E-mail: vita8w8@mail.ru

Received 24.10.25; accepted 21.11.25

Summary

Introduction. Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by the gradual loss of retinal ganglion cells and their axons through apoptosis. Vascular disturbances play a significant role as an underlying cause. **Objective.** To evaluate the mechanisms of blood oxygen transport and gasotransmitters system in primary open-angle glaucoma (POAG). **Materials and Methods.** The study included 130 subjects: 100 patients diagnosed with POAG stages I–IV and 30 relatively healthy individuals without glaucoma. Ultrasound examination of the eye and orbit was performed using color Doppler imaging and pulse Doppler velocimetry to assess blood flow parameters in vessels supplying the optic nerve and retina. Choroid thickness was measured by optical coherence tomography. Levels of gasotransmitters (nitric oxide and hydrogen sulfide) and blood oxygen transport function indicators were also determined. **Results.** Significant reductions in maximum systolic blood flow velocity

were observed in POAG: by 26.1% in the ophthalmic artery ($p=0.012$), 13.3% in the central retinal artery ($p=0.047$), and 21.7% in the short posterior ciliary arteries ($p=0.032$). The end-diastolic velocity also decreased, especially in the ophthalmic artery, by 42.9% ($p<0.001$). The resistive index increased by 7.6% in the ophthalmic artery ($p=0.022$), and by 4.3% in the central retinal artery and short posterior ciliary arteries ($p=0.040$ and $p=0.048$, respectively). Choroid thickness decreased by 14.1% ($p<0.001$). Gasotransmitter production was disturbed: nitric oxide levels increased by 47.1% ($p<0.001$) and hydrogen sulfide decreased by 28.0% ($p<0.001$). Hemoglobin's affinity for oxygen increased, with the real $p50$ decreasing by 5.8% ($p=0.003$) and the standard $p50$ by 7.9% ($p<0.001$). **Conclusion:** Changes in vascular oxygen transport mechanisms, gasotransmitter levels, and blood oxygen-binding properties contribute to ischemic damage of the optic nerve and glaucoma progression.

Keywords: primary open-angle glaucoma, blood flow velocity, choroidal thickness, gasotransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, oxygen, hemoglobin

For citation: Romanchuk V. V., Zinchuk V. V., Krasilnikova V. L. Mechanisms of Blood Oxygen Transport and Gasotransmitters System in Primary Open-angle Glaucoma. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):40–47. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47>.

Введение

Глаукома представляет собой нейродегенеративное заболевание, при котором происходит медленно прогрессирующая гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов от апоптоза [1]. Тот факт, что ишемия является важной причиной апоптоза ГКС, не вызывает сомнений [2]. Во многих работах было показано, что именно ишемия лежит в основе дисфункции нейронов, изменяя их цитоскелет [3], а также активизирует глутаматкальциевый каскад, приводя к апоптозу ГКС через эксайтотоксический феномен [4]. Согласно современным представлениям, в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии важная роль принадлежит изменениям в сосудистом кровотоке, особенно дисфункции эндотелия, в результате которой нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [5].

В кровоснабжении глаза играют роль две сосудистые системы, исходящие от ветвей глазной артерии (ГА): ретинальная и увеальная. Собственно сосудистая оболочка, или хориоидея, обеспечивающая питание пигментного эпителия и фоторецепторов, является одной из наиболее васкуляризированных структур и необходима для удовлетворения высоких метаболических потребностей наружных слоев сетчатки и преламинарного отдела зрительного нерва. Внутренние слои получают питание за счет сосудистой сети сетчатки, которая формируется из центральной артерии сетчатки (ЦАС) [6].

Снижение и нестабильность глазного кровотока, приводящие к хронической ишемии и реперфузии глубоких слоев сетчатки и головки зрительного нерва, считаются ключевыми факторами риска возникновения и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [7]. Эти данные показывают важность изучения регионарной гемодинамики при данной патологии.

Цель – оценить механизмы транспорта кислорода крови и систему газотрансмиттеров при первичной открытоугольной глаукоме.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стали 130 пациентов, из них 100 человек имели диагноз ПОУГ I–IV стадий на одном или обоих глазах и 30 человек без данной патологии. В случае асимметричного течения глаукомы во внимание принимались данные хуже видящего глаза.

Диагноз ПОУГ устанавливался на основе комплексного офтальмологического обследования, которое

включало: измерение максимальной скорректированной остроты зрения, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, фотофиксацию глазного дна на фундус-камере, оптическую когерентную томографию (ОКТ) ДЗН и сетчатки, оптическую биометрию и периметрию. Также учитывались жалобы пациента и сбор анамнеза.

В качестве критериев включения учитывали наличие клинически подтвержденного диагноза ПОУГ; соответствие внутриглазного давления (ВГД) «давлению цели»; информированное письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие другой офтальмопатологии (кроме катаракты); аномалии рефракции средней и высокой степени; наличие в анамнезе любого хирургического лечения органа зрения менее 6 месяцев до исследования; сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения; наличие в анамнезе сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии. Контрольная группа формировалась с учетом аналогичных критериев исключения, чтобы обеспечить сопоставимость данных.

Ультразвуковое исследование глаза (УЗИ) и орбиты в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) выполнялось с помощью многофункциональной ультразвуковой диагностической системы Mindray DC8 (Китай). Для количественной оценки кровотока в сосудах использовали три основных показателя: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{syst}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}) и индекс резистентности (RI) [8]. Данные показатели замерялись в ГА, ЦАС и ЗКЦА. Скорость определялась в м/с.

Толщина хориоидеи измерялась с помощью спектрального оптического когерентного томографа SOCT Coremicus+, Optopol (Польша). Она вычислялась как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера/хориоидея. Измерение проводилось в семи точках для вертикального и горизонтального сканов: центральная точка (середина фовеа) и по три точки в направлении верх-низ и назально-темпорально от центральной ямки с равным интервалом [9].

Для определения уровня газотрансмиттеров и исследования кислородсвязывающих свойств крови всем пациентам был выполнен забор крови утром, натощак, из локтевой вены без пережатия жгутом. Оценка показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови выполнялась при температуре 37°C

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the study subjects

Показатель	Группа				
	Контроль	Первичная открытоугольная глаукома			
		I ст.	II ст.	III–IV ст.	Все
n	30	36	29	35	100
Возраст, лет	63,0±6,45	64,58±4,13	64,34±5,75	65,89±8,82	65,0±6,52
Длительность заболевания	–	6,9±6,6	4,8±4,8	6,0±4,2	6,0±5,4
Количество женщин/ мужчин	13/17	24/12	13/16	10/25	47/53
Передне-задняя ось глаза, мм	23,34 (23,02; 23,69)	23,20 (22,73; 23,44)	23,33 (22,68; 23,87)	23,21 (22,98; 23,55)	23,23 (22,76; 23,73)
Комплекс ганглионарных клеток сетчатки (average GCC), мкм	120,0 (119,3; 123,5)	111,5 (103,5; 116,3)	92,0 (84,0; 103,0)	70,0 (65,0; 85,0)	96,0 (74,8; 110,0)
Слой нервных волокон сетчатки (RNFL mean TSNIT), мкм	124,0 (121,0; 128,8)	110,5 (101,5; 117,8)	92,0 (72,0; 100,0)	68,0 (66,0; 74,5)	92,0 (70,8; 108,3)

на анализаторе газов крови Stat Profile pHox plus L., Instrumentation Laboratory (США). Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателю $p50_{\text{станд}}$ (pO_2 крови при 50 % насыщении ее кислородом), а затем рассчитывали $p50$ при реальных условиях ($p50_{\text{реал}}$).

Содержание газотрансмиттера монооксида азота (NO) оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов в плазме крови с помощью реактива Грисса [10]. Концентрацию сероводорода (H_2S) в плазме венозной крови определяли методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором р-фенилендиамина в присутствии хлорного железа [11]. Оценку проводили на спектрофотометре PV1251C «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 540 нм и 670 нм соответственно. Полученные значения выражали в мкмоль/л.

Результаты проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Использовали непараметрические методы статистического анализа, выполненные в программе Jamovi 2.3. Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-демографическая характеристика исследуемых приведена в табл. 1. Для исключения влияния возрастных, гендерных и анатомических особенностей на изучаемые показатели участники групп были сопоставимы по возрасту, полу и длине передне-задней оси глаза. У пациентов с глаукомой ВГД было компенсировано и находилось на целевом уровне.

При выполнении исследования кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства с применением ЦДК и ИД (рис. 1) было обнаружено, что при глаукоме V_{syst} и V_{diast} в ГА, ЦАС и ЗКЦА были значительно снижены, в то время как RI в этих сосудах был увеличен (табл. 2). В сравнении с контролем

V_{syst} в ГА уменьшилась на 26,1 % ($p = 0,012$), в ЦАС – на 13,3 % ($p = 0,047$), в ЗКЦА – на 21,7 % ($p = 0,032$). Также отмечено снижение V_{diast} , особенно выраженное в ГА – на 42,9 % ($p < 0,001$). RI был повышен в ГА на 7,6 % ($p = 0,022$), в ЦАС и ЗКЦА – на 4,3 % ($p = 0,040$; $p = 0,048$ соответственно).

Основное кровоснабжение передней части зрительного нерва осуществляется за счет ЗКЦА, с небольшим вкладом от пиллярных сосудов и ЦАС, внутренние слои сетчатки, в том числе ГКС, в основном питаются из ЦАС [12]. И ЦАС, и ЗКЦА – это ветви ГА, которая является основным источником артериального кровоснабжения глаза, поэтому исследуемые гемодинамические параметры отражают местные условия кровоснабжения в ДЗН и сетчатке. Снижение кровотока и увеличение сопротивления в ретробульбарных сосудах свидетельствуют о сосудистых нарушениях, которые могут играть ведущую роль в развитии и прогрессировании ПОУГ.

Аномальный хориоидальный кровоток также может быть одним из патогенетических механизмов развития ПОУГ [13]. Хориоида представляет собой сосудистый слой, расположенный под сетчаткой, и имеет самую высокую скорость перфузии среди всех кровеносных сосудов в организме человека. Считается, что толщина хориоидеи пропорциональна кровотоку в ее сосудах [14]. Благодаря своему значению для глазного кровотока хориоида может играть важную роль в развитии и прогрессировании глаукомы. Нами были выполнены измерения хориоидеи в глазах, пораженных глаукомой, и в глазах группы контроля (рис. 2). Анализ сканов ОКТ показал, что толщина хориоидеи в глазах с ПОУГ составила 274,5 (225,0; 307,5) мкм, в группе контроля – 319,5 (302,5; 338,3) мкм, т.е. при глаукоме хориоида тоньше на 14,1 % ($p < 0,001$) в сравнении с собственно сосудистой оболочкой относительно здоровых лиц (рис. 3). Снижение хориоидального кровотока может вызывать гемодинамическую недостаточность преламинарной области ДЗН и наружных слоев сетчатки

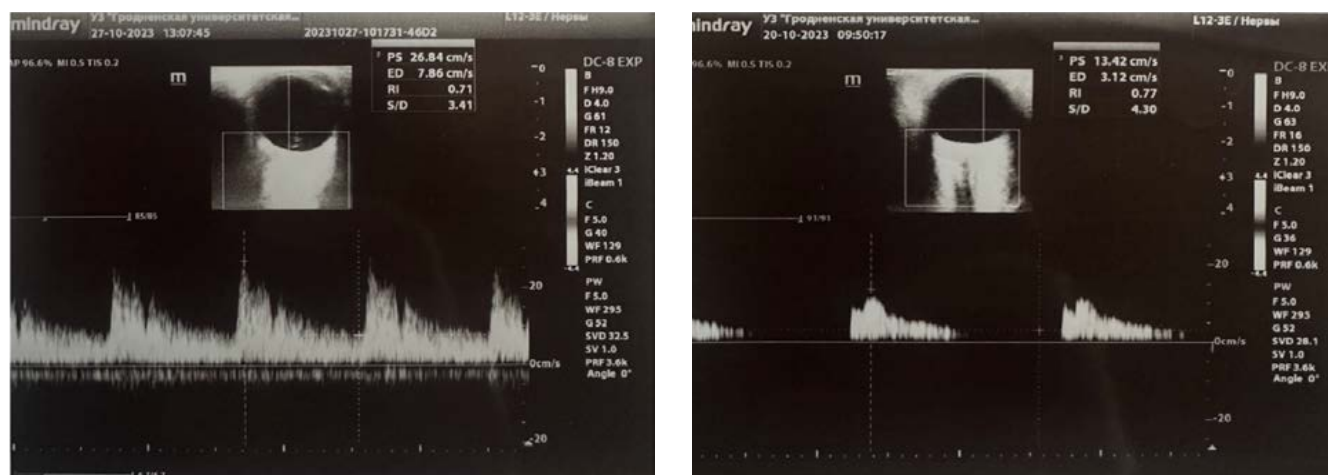


Рис. 1. Допплеровский спектр кровотока в глазной артерии у пациента 64 лет из группы контроля (первый снимок) и пациента 59 лет с III стадией первичной открытоугольной глаукомы (второй снимок)

Fig. 1. Doppler spectrum of blood flow in the ophthalmic artery of a 64-year-old male patient from the control group (first image) and a 59-year-old male patient with stage III primary open-angle glaucoma (second image)

Таблица 2

Характеристика параметров кровотока в основных артериях глазного яблока и орбиты при первичной открытоугольной глаукоме, Me (Q1; Q3)

Table 2

Characteristics of blood flow parameters in the main arteries of the eyeball and orbit in primary open-angle glaucoma, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа		
	Контроль	Первичная открытоугольная глаукома	p-значение
n	30	45	
Глазная артерия, Vsyst, м/с	0,23 (0,19; 0,27)	0,17* (0,11; 0,27)	p=0,012
Глазная артерия, Vdiast, м/с	0,07 (0,06; 0,08)	0,04* (0,03; 0,07)	p<0,001
Глазная артерия, RI	0,66 (0,64; 0,71)	0,71* (0,66; 0,76)	p=0,022
Центральная артерия сетчатки, Vsyst, м/с	0,15 (0,13; 0,17)	0,13* (0,11; 0,17)	p=0,047
Центральная артерия сетчатки, Vdiast, м/с	0,04 (0,04; 0,05)	0,04 (0,03; 0,05)	p=0,071
Центральная артерия сетчатки, RI	0,69 (0,67; 0,73)	0,72* (0,69; 0,77)	p=0,040
Задние короткие цилиарные артерии, Vsyst, м/с	0,23 (0,21; 0,25)	0,18* (0,15; 0,25)	p=0,032
Задние короткие цилиарные артерии, Vdiast, м/с	0,06 (0,05; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	p=0,103
Задние короткие цилиарные артерии, RI	0,70 (0,67; 0,74)	0,73* (0,69; 0,78)	p=0,048

* – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль».

и может играть важную роль в развитии глаукомного повреждения ДЗН [15].

Сосудистая теория патогенеза глаукомы предполагает, что заболевание является следствием недостаточного внутриглазного кровотока. Аномальная глазная перфузия и последующая ишемия вызывают гибель ганглиозных клеток сетчатки [16, 17]. Снижение скорости кровотока, повышение индекса резистентности в ретробульбарных сосудах и истончение хориоидеи при глаукоме обусловлены нарушениями сосудистого тонуса и микроциркуляции. Основные причины включают дисфункцию эндотелия, микроциркуляторные нарушения, атеросклеротические изменения, механическое давление высокого ВГД, дисбаланс вазоактивных веществ и нейроваскулярные механизмы. Эти факторы приводят к спазму сосудов, ухудшению кровоснабжения зрительного нерва и его

ишемии, способствуя прогрессированию заболевания [18]. Учитывая, что в нашем исследовании принимали участие пациенты с компенсированным ВГД и сопоставимые по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, на первый план причин гемодинамических нарушений выходят метаболические факторы и повреждение нейроваскулярной регуляции.

Хориоидальное и ретиальное кровообращение отличаются не только морфологически, но и физиологически из-за различий в их вегетативной иннервации и способности к саморегуляции. Хороидальные сосуды иннервируются и регулируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, при этом их саморегуляция менее выражена. В отличие от них, сосуды сетчатки лишены вегетативной иннервации и контролируются исключительно ауторегуляционными механизмами, включающими

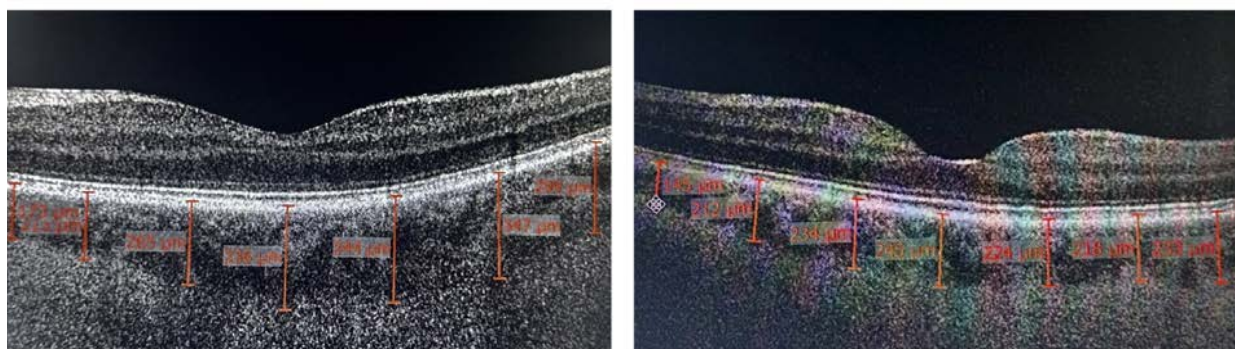


Рис. 2. Протокол ОКТ-исследования макулярной области 65-летней пациентки из группы контроля (первый снимок) и 66-летней пациентки со II стадией первичной открытоугольной глаукомы (второй снимок)

Fig. 2. Protocol of OCT imaging of the macular area in a 65-year-old female patient from the control group (first image) and a 66-year-old female patient with stage II primary open-angle glaucoma (second image)

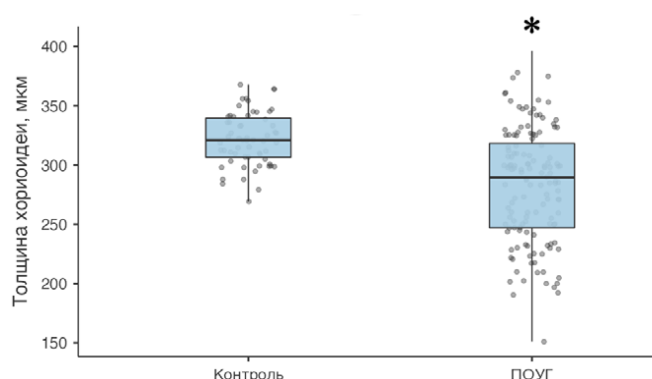


Рис. 3. Толщина хориоидеи при первичной открытоугольной глаукоме: * – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль» ($p < 0,001$)

Fig. 3. Choroidal thickness in primary open-angle glaucoma: * – the changes were statistically significant in relation to the Control group ($p < 0,001$)

астроциты, перициты, клетки гладкой мускулатуры сосудов и эндотелиальные клетки [19]. Дисфункция сосудов и, следовательно, изменения в ауторегуляции в ответ на изменения перфузионного давления, могут вызвать нестабильное кровоснабжение и, как следствие, легкое, но повторяющееся ишемическое повреждение зрительного нерва [20, 21]. Недостаточный приток крови к структурам сетчатки может сопровождаться гипоксией, клеточным дефицитом питательных веществ и неэффективным удалением отходов, что приводит к клеточному апоптозу. Изменения в ауторегуляции при глаукоме, по-видимому, связаны с дисфункцией эндотелия сосудов [22].

Важными вазоактивными факторами, влияющими на ауторегуляцию кровотока, являются газотрансмиттеры: монооксид азота (NO) и сероводород (H_2S). Физиологический эффект NO в глазу зависит от дозы. Невысокие внутриглазные концентрации NO имеют различные клеточные эффекты, включая расширение сосудов, регуляцию ВГД и нейрозащиту. Повышенные же концентрации NO в среде опосредуют воспаление тканей, апоптоз ГКС и нейродегенерацию [23]. Гипоксия является фактором, изменяющим активность различных изоформ NO-синтазы: активирует индуцибельную, но ингибирует эндотелиальную изоформы фермента [24].

Исследования последних лет позволяют предположить значительное внутриклеточное кросс-общение

между сигнальными путями NO и сигнальными путями H_2S , демонстрирующие, что вазодилатирующие, спазмолитические, противовоспалительные и цитопротективные свойства этих газов взаимозависимы и взаимодополняемы [25]. В ходе нашего исследования обнаружен дисбаланс уровня этих субстанций при ПОУГ (рис. 4). Выявлено значительное увеличение уровня нитрит/нитратов на 47,1 % ($p < 0,001$) и снижение уровня H_2S на 28,0 % ($p < 0,001$) в плазме крови у пациентов с ПОУГ в сравнении с лицами, не страдающими данным заболеванием. Изменение продукции этих газотрансмиттеров может нарушить баланс вазодилатации и вазоконстрикции, вызывая либо чрезмерное расширение сосудов с повреждением стенки, либо их сужение и ишемию тканей. Такой дисбаланс способствует развитию микроциркуляторных нарушений, ухудшает обмен веществ в тканях и может иметь значение в патогенезе глаукомы.

Известно, что газотрансмиттеры (NO и H_2S) играют роль аллостерического эффектора функциональных свойств гемоглобина, которые изменяют его сродство к кислороду и таким образом влияют на транспорт O_2 [26]. Наблюдаемое изменение содержания данных газотрансмиттеров (повышение концентрации нитрат/нитритов и снижение уровня H_2S) вносит вклад в изменение сродства гемоглобина к кислороду. Наряду с состоянием кровеносного русла способность гемоглобина связывать и высвобождать кислород имеет решающее значение для доставки этого газа в ткани. Отсутствие в клетке кислорода – конечного акцептора электронов – полностью тормозит активность окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи, приводя к естественному в этих условиях падению синтеза АТФ [27].

В нашем исследовании выявлено значительные отклонения в параметрах газового состава крови у пациентов с глаукомой по сравнению со здоровой контрольной группой (табл. 3).

У пациентов с ПОУГ наблюдается снижение уровня SO_2 и pO_2 на 12,4 % ($p < 0,001$) и 17,1 % ($p < 0,001$) соответственно, что указывает на системную гипоксию. Одновременно с этим уровень pCO_2 был повышен на 5,1 % ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о нарушении газообмена или компенсаторных механизмах. Эти данные подчеркивают наличие хронического дефицита кисло-

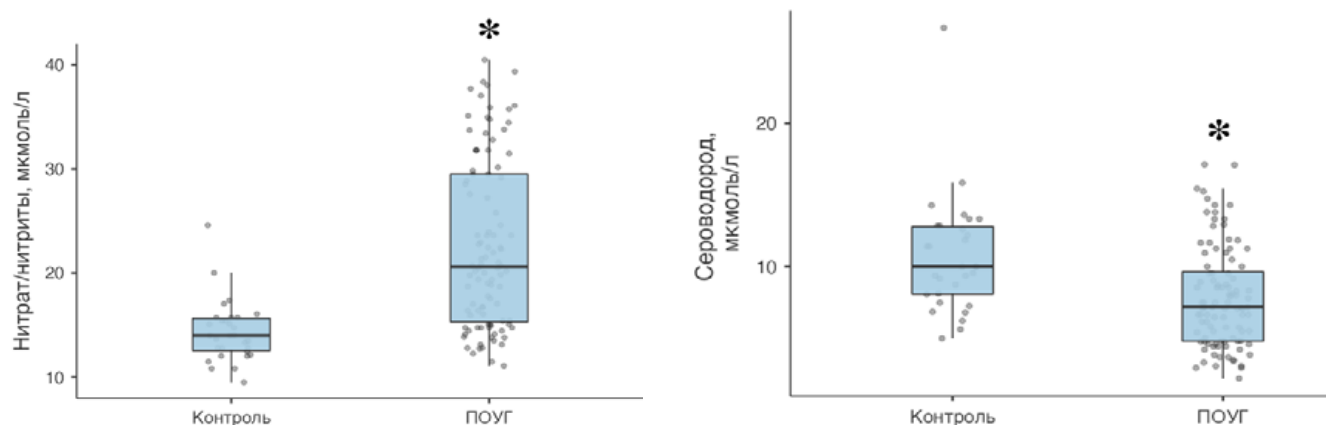


Рис 4. Концентрация нитрат/нитритов и сероводорода в плазме при первичной открытоугольной глаукоме: * – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль» ($p < 0,001$)

Fig. 4. Concentrations of nitrate/nitrite and hydrogen sulfide in plasma in primary open-angle glaucoma: * – the changes were statistically significant in relation to the Control group ($p < 0.001$)

Таблица 3

Кислородтранспортная функция крови при первичной открытоугольной глаукоме, Me (Q1; Q3)

Table 3

Oxygen transport function of blood in primary open-angle glaucoma, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа		
	Контроль	Первичная открытоугольная глаукома	p-значение
n	30	100	
SO ₂ , %	61,5 (55,8; 66,3)	53,9 (48,3; 58,6)*	$p < 0,001$
pO ₂ , мм рт. ст.	37,4 (33,4; 41,3)	31,0 (27,9; 34,5)*	$p < 0,001$
pH, ед.	7,454 (7,432; 7,483)	7,463 (7,421; 7,486)	$p = 0,607$
pCO ₂ , мм рт. ст.	41,4 (40,6; 42,1)	43,5 (42,0; 44,9)*	$p < 0,001$
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	30,8 (29,5; 31,4)	30,8 (29,3; 31,8)	$p = 0,687$
ABE, ммоль/л	6,70 (6,00; 7,45)	6,65 (3,80; 8,03)	$p = 0,905$
p50 _{реал} , мм рт. ст.	30,8 (29,7; 33,0)	29,0 (26,9; 31,7)*	$p = 0,003$
p50 _{станд} , мм рт. ст.	32,9 (31,3; 35,0)	30,3 (28,5; 32,6)*	$p < 0,001$

* – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль».

рода на системном уровне у пациентов с глаукомой, что потенциально может усугублять патологические изменения в зрительном нерве. pH, HCO₃⁻ и ABE не показали различий, что исключает ацидоз или алкалоз как первичный фактор.

Одним из значимых результатов нашего исследования является обнаружение снижения показателя сродства гемоглобина к кислороду, выраженного через p50_{реал} и p50_{станд}, у пациентов с глаукомой. Так, в контрольной группе медиана уровня p50_{реал} снизилась на 5,8 % ($p = 0,003$), p50_{станд} снизился на 7,9 % ($p < 0,001$). Соответственно, наблюдается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево (рис. 5).

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево отражает то, что гемоглобин хуже отдает кислород к тканям, снижая доставку кислорода. Увеличение сродства гемоглобина к кислороду способствует развитию хронической тканевой гипоксии. Для зрительного нерва, который является метаболически активной тканью, это усугубляет ишемические повреждения, развивающиеся при глаукоме. Взаимодействие доно-

ров монооксида азота и сероводорода может иметь значение для модификации сродства гемоглобина к кислороду через образование различных дериватов гемоглобина [28]. Наблюдаемый в нашем исследовании у пациентов с глаукомой рост газотрансмиттера монооксида азота, очевидно, является следствием дисбаланса в его образовании, а именно, снижением экспрессии эндотелиальной изоформы NO-синтазы и увеличением активности индуцибельной изоформы данного фермента [29], что в итоге приводит к росту концентрации нитрат/нитритов в крови. Препараты, стимулирующие эндотелиальную NO-синтазу, обладают потенциалом восстановления физиологического баланса NO, компенсирующего негативные эффекты чрезмерной экспрессии индуцибельной изоформы, характерной при воспалительных и нейродеструктивных процессах, таких как глаукома. Активно исследуются ингибиторы Rho-киназы, которые опосредованно увеличивают экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы, повышая синтез NO [30]. Также перспективным препаратом является латанопростена бунод,

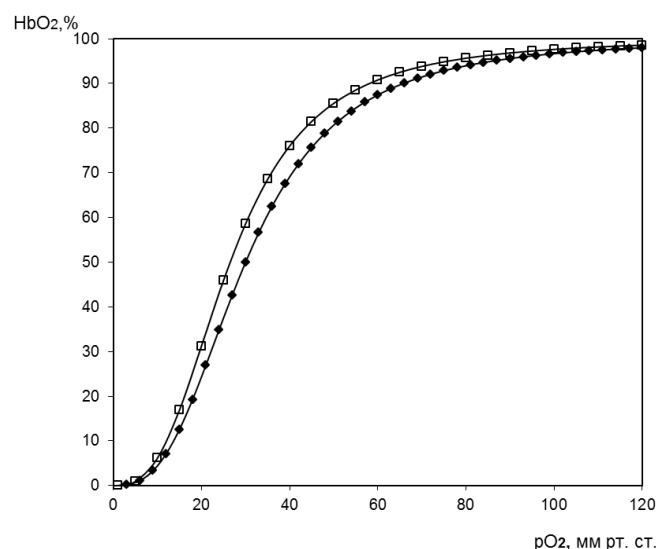


Рис. 5. Кривая диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH и $p\text{CO}_2$ при первичной открытоугольной глаукоме (\square), здоровые (\blacksquare)

Fig. 5. Oxyhemoglobin dissociation curve at actual pH and $p\text{CO}_2$ values in primary open-angle glaucoma (\square) and healthy subjects (\blacksquare)

который наряду со снижением ВГД и высвобождением NO непосредственно в тканях глаза, способствует увеличению оттока внутриглазной жидкости и улучшению микроциркуляции [29], что снижает проявление воспаления и окислительного стресса, а также экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы. Активно исследуются эффекты различных соединений, способных высвобождать или имитировать действие H_2S для улучшения микроциркуляции, нейропротекции и снижения ВГД [31]. Антиоксидантные свойства H_2S при глаукоме реализуются через следующие механизмы: уменьшается активность симпатической иннервации, снижающая выработку водянистой влаги, вызывая расслабление гладких мышц сосудов, стабилизирующее внутриглазную перфузию и уменьшающее ишемия-реперфузионное повреждение, регулируя функцию митохондрий и снижая токсичность глутамата, что снижает выработку активных форм кислорода и предотвращает дегенеративные изменения нервов [32].

Изменения кровотока, кислородсвязывающих свойств крови и уровня газотрансмиттеров могут служить важными показателями для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования глаукомы. Полученные данные открывают новые пути для диагностических методов и разработки целенаправленных нейропротективных стратегий, направленных на коррекцию кислородного баланса и снижение окислительного повреждения.

Выводы

1. В результате проведенного исследования выявлено, что при ПОУГ происходит ухудшение механизма транспорта кислорода, а именно, снижение скорости кровотока, повышение индекса резистентности в основных сосудах, питающих зрительный нерв и сетчатку (ГА, ЦАС и ЗКЦА) и истончение хориоидеи, что ведет к ухудшению кислородного снабжения тканей сетчатки и зрительного нерва и способствует хронической ишемии и нарушению их функций.

2. Установлен характер изменения уровня газотрансмиттеров (увеличение концентрации NO и снижение уровня H_2S) в плазме крови у пациентов с ПОУГ в сравнении с лицами, не страдающими данным заболеванием, что оказывает влияние на регуляцию сосудистого тонуса и кровотока, усугубляя нарушение микроциркуляции.

3. Выявлено снижение основных показателей кислородсвязывающих свойств крови, таких как $p\text{O}_2$, SO_2 , и снижение $p50$ при ПОУГ. Повышение сродства гемоглобина к кислороду, обусловленное изменением содержания газотрансмиттеров NO и H_2S , способствует ишемическому повреждению зрительного нерва и прогрессированию глаукомы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № M24-083. / The research was performed using funds from the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) (Grant № M24-083).

Литература / References

- Engin K., Yemişçi B., Bayramoğlu S. et al. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5 T MR imaging: a pilot study. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014;5(3):341. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000341>.
- Kyhn MV, Warfvinge K, Scherfig E, et al. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. *Electrophysiological and histological characterization*. *Exp Eye Res*. 2009;88(6):1100-1106. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.01.016>.
- Balaratnasingam C, Morgan WH, Bass L, et al. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3019-3028. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4692>.
- Romano C, Price MT, Almlı T, Olney JW. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):416-423.
- Горишнова Н. К., Мауер С. С. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения // *Успехи геронтологии*. 2012. Т. 25, №3. С. 461–467. [Gorshunova NK, Mauer SS. Interaction of vasotonic bioeffectors in endothelial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension on aging. *Advances in gerontology*. 2012;25(3):461-467. (In Russ.)].
- Kornfield TE, Newman EA. Regulation of blood flow in the retinal trilateral vascular network. *J Neurosci*. 2014;34(34):11504-11513. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1971-14.2014>.
- Weinreb R, Harris A. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association. Amsterdam: Kugler Publications; 2009. 159 p.
- Modrzejewska M. Guidelines for ultrasound examination in ophthalmology. Part III: Color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound*. 2019;19(77):128-136. <https://doi.org/10.15557/jou.2019.0019>.
- Курьшова Н. И., Арджеевичевы Т. Д., Шаталова Е. О., и др. Исследование толщины хориоидеи и регионарной гемодинамики у больных глаукомой в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией // *Национальный журнал глаукома*.

2014. T. 13, № 2. С. 30–39. [Kuryshcheva NI, Ardzhvishvili TD, Shatalova EO, et al. The choroid and ocular blood flow in primary open-angle glaucoma associated with age macular degeneration. *National Journal glaucoma*. 2014;13(2):30-39. (In Russ.)].
10. Guevara I, Iwanejko J, Dembińska-Kieć A, et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 1998;274(2):177-88. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(98\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00060-6).
11. Norris EJ, Culbertson CR, Narasimhan S, Clemens MG. The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. *Shock*. 2011;36(3):242-250. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3182252ee7>.
12. Jonas JB, Wang N, Yang D, et al. Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2015;46:67-83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.01.002>.
13. Li F, Huo Y, Ma L, Tang G. Correlation Analysis between Macular Choroidal Thickness and Visual Field Mean Defect in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2021;2021(3):5574950. <https://doi.org/10.1155/2021/5574950>.
14. Dayanir V, Topaloglu A, Ozsunar Y, et al. Orbital blood flow parameters in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol*. 2009;29(1):27-32. <https://doi.org/10.1007/s10792-008-9193-7>.
15. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am. J. Ophthalmol*. 1976;82(3):405-423. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90489-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90489-x).
16. Wang X, Wang M, Liu H, et al. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma-What Comes First? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13211. <https://doi.org/10.3390/ijms241713211>.
17. Fan X, Ying Y, Zhai R, et al. The Characteristics of Fundus Microvascular Alterations in the Course of Glaucoma: A Narrative Review. *Ann Transl Med*. 2022;10(9):527. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5695>.
18. Banou L, Dastiridou A, Giannoukas A, et al. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):588. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040588>.
19. Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(11):1685-1695. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.145>.
20. Costa VP, Harris A, Anderson D, et al. Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):e252-e266. <https://doi.org/10.1111/aos.12298>.
21. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, et al. Distribution of Ocular Perfusion Pressure and Its Relationship with Open-Angle Glaucoma: The Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3399-3404. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4867>.
22. Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Eliasdóttir TS, et al. Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain. *Prog Retin Eye Res*. 2019;70:1-22. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.04.001>.
23. Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res*. 2021;83:100922. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100922>.
24. Зинчук В. В., Глуткина Н. В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2023. Т. 109, №12. С. 1780–1798. [Zinchuk VV, Glutkina NV. Hemoglobin affinity to oxygen during coronavirus infection: new faces of a known problem. *Russian journal of physiology*. 2023;109(12):1780-1798. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813923120178>.
25. Wang R, Li K, Wang H, et al. Endogenous CSE/Hydrogen Sulfide System Regulates the Effects of Glucocorticoids and Insulin on Muscle Protein Synthesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9752698. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.006>.
26. Kolluru GK, Prasai PK, Kaskas AM, et al. Oxygen tension, H₂S, and NO bioavailability: is there an interaction? *J Appl Physiol*. 2016;120(2):263-270. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00365.2015>.
27. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы гипоксии: Научные обзоры и сообщения, по материалам 2-й Всероссийской конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 11. С. 3–12. [Lukjanova LD. Sovremennye problemy gipoksii: Nauchnye obzory i soobshheniya, po materialam 2-j Vserossijskoj konferencii "Gipoksija: mehanizmy, adaptacija, korrekcija". *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2000;11:3-12. (In Russ.)].
28. Зинчук В. В., Билецкая Е. С. Особенности влияния озона на кислородзависимые процессы крови при гипоксических условиях // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20, № 3. С. 70–76. [Zinchuk VV, Bileckaja ES. Osobennosti vlijaniya ozona na kislorodzavisimye processy krovi pri gipoksicheskikh uslovijah. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2021;20(3):70-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-3-70-76>.
29. Lee S, Park CY. Nitric oxide: an old drug but with new horizons in ophthalmology-a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023;11(10):352. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5634>.
30. Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase Inhibitors as a Novel Treatment for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1741–1756. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.04.040>.
31. Bush L, Robinson J, Okolie A, et al. Neuroprotective Actions of Hydrogen Sulfide-Releasing Compounds in Isolated Bovine Retinae. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(10):1311. <https://doi.org/10.3390/ph17101311>.
32. Feng Y, Prokosch V, Liu H. Current Perspective of Hydrogen Sulfide as a Novel Gaseous Modulator of Oxidative Stress in Glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):671. <https://doi.org/10.3390/antiox10050671>.

Информация об авторах

Романчук Вита Вальдемаровна – старший преподаватель кафедры оториноларингологии и глазных болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: vita8w8@mail.ru.

Зинчук Виктор Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474.

Красильникова Виктория Леонидовна – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: krasilnikova_vik@mail.ru.

Authors information

Romanchuk Vita V. – Senior Lecturer, Department of Otorhinolaryngology and Eye Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: vita8w8@mail.ru.

Zinchuk Viktor V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Normal Physiology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474.

Krasilnikova Victoria L. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Ophthalmology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, e-mail: krasilnikova_vik@mail.ru.

УДК 616-092.9:616.1:616.61-008.64

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>

Е. О. БОГДАНОВА¹, А. М. САДЫКОВ¹, Г. Т. ИВАНОВА²,
И. М. ЗУБИНА¹, О. Н. БЕРЕСНЕВА¹, О. В. ГАЛКИНА¹,
В. В. ШАРОЙКО¹, В. А. ДОБРОНРАВОВ¹

Ремоделирование внутримиекардиальных артерий и миокарда как мишень ранних минерально-костных нарушений при хронической дисфункции почек: экспериментальное исследование

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова
Российской академии наук»
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.10.25 г.; принята к печати 14.11.25 г.

Резюме

Введение. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) являются важным фактором формирования сердечно-сосудистых осложнений и смертности при ХБП. МКН-ХБП преимущественно исследованы на поздних стадиях при выраженных нарушениях обмена неорганического фосфата (Pi) и его гормональной регуляции. Вклад МКН-ХБП в ремоделирование сердечно-сосудистой системы на ранних этапах заболевания недостаточно изучен. **Цель** – исследовать молекулярные и структурные изменения миокарда и внутримиекардиальных артерий в модели ранних стадий МКН-ХБП. **Материалы и методы.** Для моделирования МКН-ХБП выполняли 3/4 нефрэктомию у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Контрольную группу составили ложнопериоперированные животные. Через 2 и 6 месяцев оценивали функцию почек, параметры обмена Pi, гистологию и гистоморфометрию костной ткани, миокарда и сосудов, профили экспрессии генов Pi-зависимых, прогипертрофических и профибротических сигнальных путей в миокарде. **Результаты.** Хроническое повреждение почек в полученных моделях соответствовало 1–2 стадиям ХБП у человека и сопровождалось сниженным костным обменом без повышения концентрации фактора роста фибробластов 23 и паратиреоидного гормона в сыворотке. Ремоделирование миокарда характеризовалось интерстициальным и периваскулярным фиброзом, утолщением меди внутримиекардиальных артерий, гипертрофией кардиомиоцитов и тканевой ретенцией фосфора. Изменения профилей экспрессии включали гены, ассоциированные с регуляцией клеточной дифференцировки (*Lgr4*, *Dkk1*, *Sfrp2*), васкуляризации (*Jag1*, *Fzd2*, *Ptch1*, *Bmp4*), фиброза (*Hes1*, *Jag1*, *Mapk1/3*, *Ctnnb1*), гипертрофии (*Mapk1/3*, *Hes1*, *Jag1*, *Ctnnb1*, *PPP3ca*) и обмена Pi (*Ankh*, *Mapk1/3*, *PPP3ca*). **Заключение.** Ранние этапы ремоделирования миокарда и сосудов при МКН-ХБП ассоциированы со сниженным костным обменом и накоплением фосфора в миокарде параллельно с изменениями экспрессии генов, регулирующих обмен Pi-содержащих соединений, васкуляризацию, фиброз и гипертрофию.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ремоделирование миокарда, внутримиекардиальные артерии, неорганический фосфат, ERK1/2, PiT-2, Ankh, Jagged1, Hes1, Lgr4

Для цитирования: Богданова Е. О., Садыков А. М., Иванова Г. Т., Зубина И. М., Береснева О. Н., Галкина О. В., Шаройко В. В., Добронравов В. А. Ремоделирование внутримиекардиальных артерий и миокарда как мишень ранних минерально-костных нарушений при хронической дисфункции почек: экспериментальное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):48–58. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>.

E. O. BOGDANOVA¹, A. M. SADYKOV¹, G. T. IVANOVA²,
I. M. ZUBINA¹, O. N. BERESNEVA¹, O. V. GALKINA¹,
V. V. SHAROYKO¹, V. A. DOBRONRAVOV¹

Remodeling of Intramyocardial Arteries and Myocardium as a Target of Early Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: an Experimental Study

¹ Pavlov University

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

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences

6, Makarova embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Received 16.10.25; accepted 14.11.25

Summary

Introduction. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) plays a significant role in causing cardiovascular morbidity and mortality related to CKD. CKD-MBD has been studied during advanced stages when changes in inorganic phosphate (Pi) and its hormonal regulation are obvious. The initial phases of myocardial remodeling (MR) in early CKD-MBD remain poorly understood. **Aim.** To investigate the molecular and structural alterations in the myocardium and intramyocardial arteries in early-stage CKD-MBD model. **Materials and methods.** CKD-MBD was modeled using 3/4 nephrectomy in spontaneously hypertensive rats (SHR). Sham-operated rats served as a control. After 2 or 6 months, we assessed renal function, inorganic phosphate (Pi) metabolism, bone, myocardial and vascular histology and histomorphometry and gene profiles for Pi-dependent, pro-hypertrophic and pro-fibrotic signaling pathways in the myocardium. **Results.** The chronic kidney injury in the applied models corresponded to human CKD grade 1–2 and was accompanied by lower bone turnover with no increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone levels. Myocardial remodeling was characterized by interstitial and perivascular fibrosis, thickening of the intramyocardial artery media, cardiomyocyte hypertrophy and tissue retention of phosphorus. The differences in the expression profiles included genes related to cell differentiation (*Lgr4*, *Dkk1*, *Sfrp2*), vascularization (*Jag1*, *Fzd2*, *Ptch1*, *Bmp4*) and fibrosis (*Hes1*, *Jag1*, *Mapk1/3*, *Ctnnb1*), hypertrophy (*Mapk1/3*, *Hes1*, *Jag1*, *Ctnnb1*, *Ppp3ca*) and Pi balance (*Ankh*, *Mapk1/3*, *Ppp3ca*). **Conclusion.** The early stages of myocardial and vascular remodeling in CKD-MBD are associated with lower bone turnover and myocardial phosphorus accumulation concurrently with altered myocardial gene expression of pathways related to Pi metabolism, vascularization, fibrosis and hypertrophy.

Keywords: chronic kidney disease, myocardial remodeling, intramyocardial arteries, inorganic phosphate, ERK1/2, PiT-2, *Ankh*, *Jagged1*, *Hes1*, *Lgr4*

For citation: Bogdanova E. O., Sadykov A. M., Ivanova G. T., Zubina I. M., Beresneva O. N., Galkina O. V., Sharoyko V. V., Dobronravov V. A. Remodeling of Intramyocardial Arteries and Myocardium as a Target of Early Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: an Experimental Study. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):48–58. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>.

Введение

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) демонстрируют значительное повышение кардиоваскулярных рисков [1–3]. Минерально-костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП) являются важным фактором, способствующим прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, дополняя другие связанные с ХБП механизмы [4–6].

Исследования МКН-ХБП в основном сосредоточены на поздних стадиях заболевания, когда высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и системное снижение Klotho напрямую влияют на ремоделирование сердечно-сосудистой системы и костный обмен [7–11]. Гипертрофия левого желудочка является наиболее характерным и изученным признаком сердечно-сосудистого ремоделирования при ХБП [12–14], и вероятно сопровождается интерстициальным фиброзом и изменениями микроциркуляторного русла, как было показано на поздних стадиях [15–18].

Патогенез ранних стадий МКН-ХБП до возникновения гиперпаратиреоза и повышения уровня FGF23 в сыворотке остается в значительной степени неисследованным. Понимание ранних механизмов кардиоваскулярного ремоделирования и сосудов необходимо для разработки превентивных подходов к терапии потенциально необратимых структурных изменений миокарда и сосудов на поздних стадиях МКН-ХБП.

Цель исследования – анализ молекулярных и гистологических характеристик ремоделирования миокарда и сосудов на ранних стадиях экспериментальной МКН-ХБП до повышения системных регуляторов фосфатного обмена (ПТГ, FGF23).

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные. Животные были получены из Института физиологии имени И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия). Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 06/03 от 6 марта 2023 г.). Все

процедуры соответствовали директиве Совета Европейского сообщества (2010/63EU) и рекомендациям Национального института здравоохранения (Руководство по уходу и использованию лабораторных животных).

Взрослых самцов спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс линии Wistar Kyoto (WKY) весом 190–230 г содержали в условиях 12-часового светового/12-часового темного цикла при комнатной температуре (20–22 °C) со свободным доступом к воде и корму, содержащему 0,6 % фосфора.

Ранние стадии хронической дисфункции почек (ДП) моделировали у крыс SHR при комбинировании артериальной гипертензии (АГ) с ложной операцией (ЛО) или 3/4 нефрэктомией (НЭ). Были получены три экспериментальные группы начальных стадий хронической ДП: (I) АГ у ЛО SHR с шестимесячным сроком наблюдения (ЛО6); (II) сочетание АГ и НЭ с двухмесячным сроком наблюдения (НЭ2); (III) АГ и НЭ с шестимесячным сроком наблюдения (НЭ6) (табл. 1). Ложнооперированные крысы Wistar Kyoto (K2) и SHR (ЛО2) с двухмесячным периодом наблюдения служили контролем.

Систолическое артериальное давление измеряли за день до выведения из эксперимента методом «хвостовой манжеты» с использованием электроманометра (ELEMA, Швеция).

Образцы крови, левой почки и большеберцовой кости забирали немедленно после эвтаназии. Индекс массы миокарда (ИММ) рассчитывали как отношение массы миокарда (мг) к массе крысы (г). Накануне завершения эксперимента крыс помещали на 24 ч в индивидуальные метаболические камеры для сбора суточной мочи.

Биохимические исследования. Образцы крови и суточной мочи центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Концентрации креатинина, неорганического фосфата (Pi) измеряли с использованием соответствующих наборов реагентов на анализаторе SYNCHRON CX DELTA (Beckman Coulter, США). Рассчитывали фракционную (FEPi) и абсолютную экскрецию Pi с мочой (Pi/Cr мочи). Концентрацию альбумина в моче определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов реагентов (Vital, Санкт-Петербург, Россия) на анализаторе CA-90 (Furuno, Нагасаки, Япония). Альбуминурию рассчитывали как отношение содержания альбумина к креатинину в моче.

Иммуноферментный анализ. Уровни интактного ПТГ и интактного FGF23 измеряли с использованием набора MILLIPLEX MAP „Rat Bone Magnetic Bead Panel 1“ (EDM Millipore Corporation, США) на анализаторе Bio-Plex 200 (BioRad, США). Концентрацию Klotho в сыворотке определяли с помощью набора α -Klotho ELISA Kit for Rat (Cloud-Clone Corp., США) и планшетного ридера Immunochem 2100 (High Technology, США).

Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Содержание фосфора в миокарде, костной и почечной ткани измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой [19]. Содержание

фосфора в почке и миокарде рассчитывали с учетом массы органа.

ПЦР в реальном времени. Образцы диафиза большеберцовой кости и миокарда промывали фосфатно-солевым буфером и инкубировали в течение ночи при 4 °C в RNeasy (Евроген, Россия) и хранили при –80 °C. Общую РНК выделяли с использованием набора TriZ Reagent RNA Kit (Иноген, Россия). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Мультиплексную ПЦР в реальном времени выполняли для генов интереса и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы по протоколу производителя (Синтол, Россия) на амплификаторе BioRad CFX 96 (BioRad, США). Уровень относительной экспрессии генов рассчитывали методом Δ Ct. Исследуемые гены были проанализированы с использованием базы данных Search Tool for Recurring Instances of Neighboring Genes (STRING) (<https://string-db.org/>; дата обращения: 29 августа 2025 г.).

Гистологическое исследование. Фрагменты почки, миокарда и большеберцовой кости фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (pH 7,4) в течение 24 (почка, миокард) и 48 (кость) часов. Деминерализацию образцов кости выполняли в 10 % растворе ЭДТА (pH 7,4) в течение двух месяцев. Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартному протоколу с использованием процессора Excelsior AS (Thermo Scientific, США) в растворе IsoPREP (Биовитрум, Россия) и парафиновой среде HISTOMIX (Биовитрум, Россия). Серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм изготавливали на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Scientific, США), окрашивали гематоксилином и эозином, PAS (Лабико, Россия), по Массону (Биовитрум, Россия), толуидиновым синим и Fast green (Лабико, Россия), TRAP (Servicebio, Китай).

Количественная морфометрия. Для количественной морфометрии использовали программное обеспечение Orbit Image Analysis 3.64 и Panoramic Viewer 1.15.4. Площадь интерстициального фиброза (ИФ) почек, статические гистоморфометрические показатели костной ткани и гистологические изменения миокарда и внутримиекардиальных артерий измеряли два исследователя, не имевшие информации о принадлежности образцов к экспериментальным группам. Для каждого среза анализировали десять полей зрения или оцифрованное изображение всего среза. Статические параметры гистоморфометрии костной ткани измеряли в соответствии с руководством Bone Research Protocols, Methods in Molecular Biology (Histomorphometry in Rodents) [20] и рекомендациями Комитета по номенклатуре Американского общества по изучению кости и минерального обмена (American Society for Bone and Mineral Research) [21].

Статистический анализ. Для анализа данных использовали программное обеспечение SAS версии 9.4 (SAS Institute Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [IQR]. Сравнение групп выполняли с помощью двусторон-

Таблица 1

Характеристика групп исследования, основные показатели функции почек, сердечно-сосудистой системы и метаболизма фосфата

Table 1

Characteristics of study groups, main indices of renal function, cardiovascular system and phosphate metabolism

Группа	K2 (1)	ЛО2 (2)	ЛО6 (3)	НЭ2 (4)	НЭ6 (5)
Продолжительность эксперимента, мес	2	2	6	2	6
Количество, n	8	8	8	8	8
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74 (69; 79) ^{3-5#}	73 (68; 77) ^{3-5‡}	83 (81; 86) ^{4, 5#}	93 (91; 97) ^{5#}	107 (102; 110)
Альбумин/креатинин мочи, мг/мг	0,026 (0,017; 0,035) ^{3-5#}	0,043 (0,031; 0,065) ^{3-5‡}	0,288 (0,237; 0,336)	0,327 (0,153; 0,370)	0,543 (0,345; 1,114)
Интерстициальный фиброз почки, %	2,5 (1,6; 3,1) ^{3-5#}	1,9 (0,1; 3,3) ^{3-5#}	5,8 (3,5; 7,2) ^{5#}	6,9 (3,9; 7,7) ^{5#}	14,5 (13,2; 17,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135 (130; 142) ^{2-5#}	170 (160; 182) ^{3, 4*5#}	195 (183; 200)	195 (180; 205)	208 (195; 223)
Индекс массы миокарда, мг/г	2,5 (2,1; 2,8) ^{3, 4*5‡}	2,8 (2,8; 3,1) ^{5*}	3,0 (2,9; 3,4)	3,3 (2,8; 3,5)	3,4 (3,2; 3,6)
Толщина стенки миокарда, мм	2,1 (2,0; 2,2) ^{3‡4*5#}	2,3 (2,2; 2,5) ^{5‡}	2,5 (2,4; 2,7) ^{5*}	2,4 (2,2; 2,5) ^{5‡}	2,9 (2,8; 2,9)
Фосфор почки, мг/кг	818 (770; 877)	872 (606; 1241)	822 (637; 1024)	699 (668; 825)	734 (671; 862)
Фосфор кости, г/кг	59 (33; 63)	63 (58; 64)	63 (61; 64)	63 (55; 65)	60 (59; 64)
Фосфор миокарда, мг/кг	506 (374; 839)	629 (593; 726) ^{4*}	578 (546; 607) ^{5*}	859 (683; 920)	675 (588; 837)
Pi сыворотки, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,60) ^{3-5#}	1,9 (1,7; 1,9) ^{5*}	1,9 (1,8; 2,0) ^{5‡}	1,6 (1,5; 1,8) ^{5*}	2,2 (2,1; 2,3)
Фракционная экскреция Pi, %	29 (23; 33) ^{4,5‡}	32 (27; 42) ^{4,5‡}	38 (32; 44) ^{4,5‡}	63 (47; 65)	56 (45; 59)
Pi/креатинин мочи, мг/мг	5,6 (4,5; 6,5) ^{2-5*}	8,9 (6,9; 10,1)	8,6 (7,9; 9,8)	10,1 (7,6; 12,7)	9,3 (8,9; 11,2)
ПТГ, пг/мл	55,1 (12,7; 112,9)	76,6 (18,4; 111,0)	45,5 (12,6; 67,1)	45,9 (21,2; 76,6)	33,5 (9,6; 84,9)
FGF 23, пг/мл	351 (290; 836)	361 (330; 1530)	468 (326; 694)	676 (330; 793)	630 (330; 953)
Klotho сыворотки, пг/мл	2698 (2413; 2831)	2916 (2520; 5374) ^{3-5*}	2043 (1676; 2663)	2304 (2074; 2524)	2259 (1428; 2696)

Примечание: Надстрочные индексы соответствуют уровню статистической значимости межгрупповых различий с обозначением номера группы сравнения; * – $p < 0,05$; † – $p < 0,01$; ‡ – $p < 0,005$; # – $p < 0,001$.

него U-критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Модели минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. У крыс SHR контрольной группы (ЛО2) показатели хронического повреждения почек не отличались от таковых у нормотензивных крыс WKY (K2) (табл. 1). Во всех экспериментальных группах (ЛО6, НЭ2, НЭ6) отмечали более высокие уровни сывороточного креатинина (Cr), альбуминурии, площади ИФ почки и сниженные уровни Klotho (табл. 1). В группах ЛО6, НЭ2, НЭ6

альбуминурия была выше в 6–12 раз, в то время как повышение сывороточного Cr и распространенности ИФ почек не превышало 30 % по сравнению с контрольной группой ЛО2, что указывает на соответствие полученных экспериментальных моделей ХБП С1–2 у человека.

В моделях ХБП наблюдали сниженные значения площади трабекулярной кости и количества остеоцитов (группы ЛО6, НЭ2, НЭ6), остеобластов (НЭ2, НЭ6), периметра резорбции (НЭ6) (рис. 1). Гистологические изменения сопровождалась сниженной экспрессией генов, связанных с формированием костной ткани (*Bmp4*, *Sp7*, *Ctnnb1*) (рис. 1). В совокупности эти данные свидетельствовали о сниженном костном обмене в моделях ранних стадий ХБП.

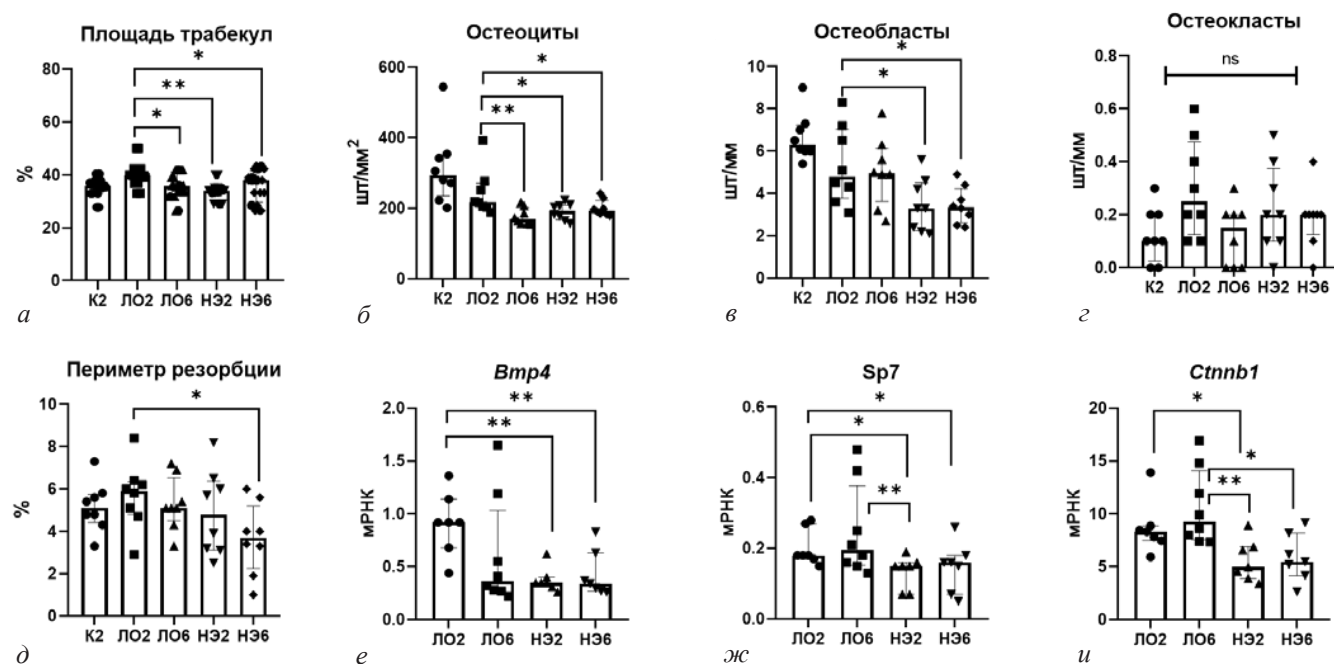


Рис. 1. Ремоделирование костной ткани в моделях ранних стадий хронической дисфункции почек по данным статической гистоморфометрии кости и анализа экспрессии генов: а – площадь трабекулярной костной ткани (B.Ar/T.Ar, %); б – количество остеоцитов в диафизарном отделе (N.Ot/T.Ar, шт/мм²); в – количество остеобластов в метафизарном отделе (N.Ob/B.Pm, шт/мм); г – количество остеокластов (N.Oc/B.Pm, шт/мм); д – эродированный периметр (E.Pm/B.Pm, %); е – относительная экспрессия генов Bmp4; ж – Sp7; и – Ctnnb1; n. s. – различия статистически незначимы ($p \geq 0,05$); ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – нефрэктомизированные крысы

Fig. 1. Bone remodeling in models of early-stage chronic kidney dysfunction according to static bone histomorphometry and gene expression analysis: а – trabecular bone area (B.Ar/T.Ar, %); б – number of osteocytes in the diaphyseal section (N.Ot/T.Ar, pcs/mm²); в – number of osteoblasts in the metaphyseal section (N.Ob/B.Pm, pcs/mm); г – number of osteoclasts (N.Oc/B.Pm, pcs/mm); д – eroded perimeter (E.Pm/B.Pm, %); е – relative expression of Bmp4 genes; ж – Sp7; и – Ctnnb1; n. s. – differences are not statistically significant ($p \geq 0.05$); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Концентрация P_i в сыворотке крови была выше в группе НЭ6 по сравнению с контролем ЛО2 и экспериментальными группами ЛО6 и НЭ2 (табл. 1). Р в миокарде и уровень FER_i были выше в группах НЭ2, НЭ6 (табл. 1). Концентрация Р в почке и костной ткани, абсолютная экскреция P_i с мочой, уровни ПТГ и FGF23 в сыворотке крови не различались (табл. 1).

Ремоделирование миокарда в моделях МКН-ХБП. ИММ и гистологические параметры ремоделирования миокарда и сосудов не различались между гипертензивным (ЛО2) и нормотензивным (K2) контролями (табл. 1, рис. 2). ИММ, толщина стенки левого желудочка и диаметр кардиомиоцитов были выше в группе НЭ6 (табл. 1, рис. 2, а, е). Площадь ИФ миокарда была выше во всех моделях ХБП со сниженным костным обменом (МКН-ХБП: ЛО6, НЭ2, НЭ6) (рис. 2, б, ж). Индекс Керногана был повышен в группах с нефрэктомией НЭ2 и НЭ6 (рис. 2, д). Толщина меди и адвентиции внутримиекардиальных артерий были выше в группах ЛО6 и НЭ6; гипертрофия миокарда в группе НЭ6 сопровождалась более высокими значениями толщины меди и адвентиции по сравнению с остальными группами (табл. 1, рис. 2, в, г, и). Ремоделирование меди на структурном уровне включало гипертрофию гладкомышечных клеток и отложение коллагена без признаков кальцификации (рис. 2, к); увеличение толщины адвентиции происходило за счет отложения коллагена (рис. 2, и).

При анализе объединенной группы SHR показатели патологического ремоделирования миокарда и сосудов положительно коррелировали с уровнем P_i в сыворотке крови, содержанием фосфора в миокарде, фракционной экскрецией фосфата (табл. 2).

Профиль экспрессии генов гипертрофии и интерстициального фиброза миокарда в моделях МКН-ХБП. При МКН-ХБП в миокарде наблюдали повышение экспрессии генов *Hes1* и *Lgr4* на фоне сниженной экспрессии *Jag1* и генов внутриклеточных сигнальных путей Wnt и Bmp – *Wnt5a*, *Ctnnb1*, *Bmp4*, *Tgfb1* (рис. 3, б–г), ассоциированных с дифференцировкой мезенхимальных, эндотелиальных и мышечных клеток сердца (рис. 3, е). В группе НЭ6, с более выраженными костными и сердечно-сосудистыми изменениями и повышенным уровнем P_i в сыворотке крови, наблюдали повышенную экспрессию P_i -регулируемых генов *Ankh*, *Mapk1*, *Dkk1*, *Sfrp2* в миокарде (рис. 3, д).

При анализе всей группы SHR толщина стенки левого желудочка положительно коррелировала с экспрессией *Ppp3ca* и *Mapk1* и отрицательно – с *Jag1*, *Numb* и *Bmp4* (табл. 3). Относительная экспрессия *Jag1* была обратно пропорциональна уровню интерстициального и периваскулярного фиброза и гипертрофии меди внутримиекардиальных артерий (табл. 3). *Lgr4* и *Bmp4* коррелировали с ремоделированием внутримиекардиальных артерий (табл. 3) и уровнем P_i в сыворотке крови (*Lgr4*: $r=0,48$, $p=0,040$; *Bmp4*: $r=-0,52$, $p=0,037$). Экспрессия *Mapk1* коррелировала с *Slc20a2* ($r=0,60$, $p=0,015$); экспрессия *Numb* – с *Ctnnb1* ($r=0,63$, $p=0,019$); *Hes1* – с экспрессией *Ptch1* ($r=-0,52$, $p=0,035$) и *Bmp4* ($r=0,66$, $p=0,005$).

В настоящем исследовании впервые был выполнен комплексный анализ гистологических и молекулярных изменений миокарда на стадиях экспериментальной МКН-ХБП, сопоставимых с ХБП С1–2 у человека.

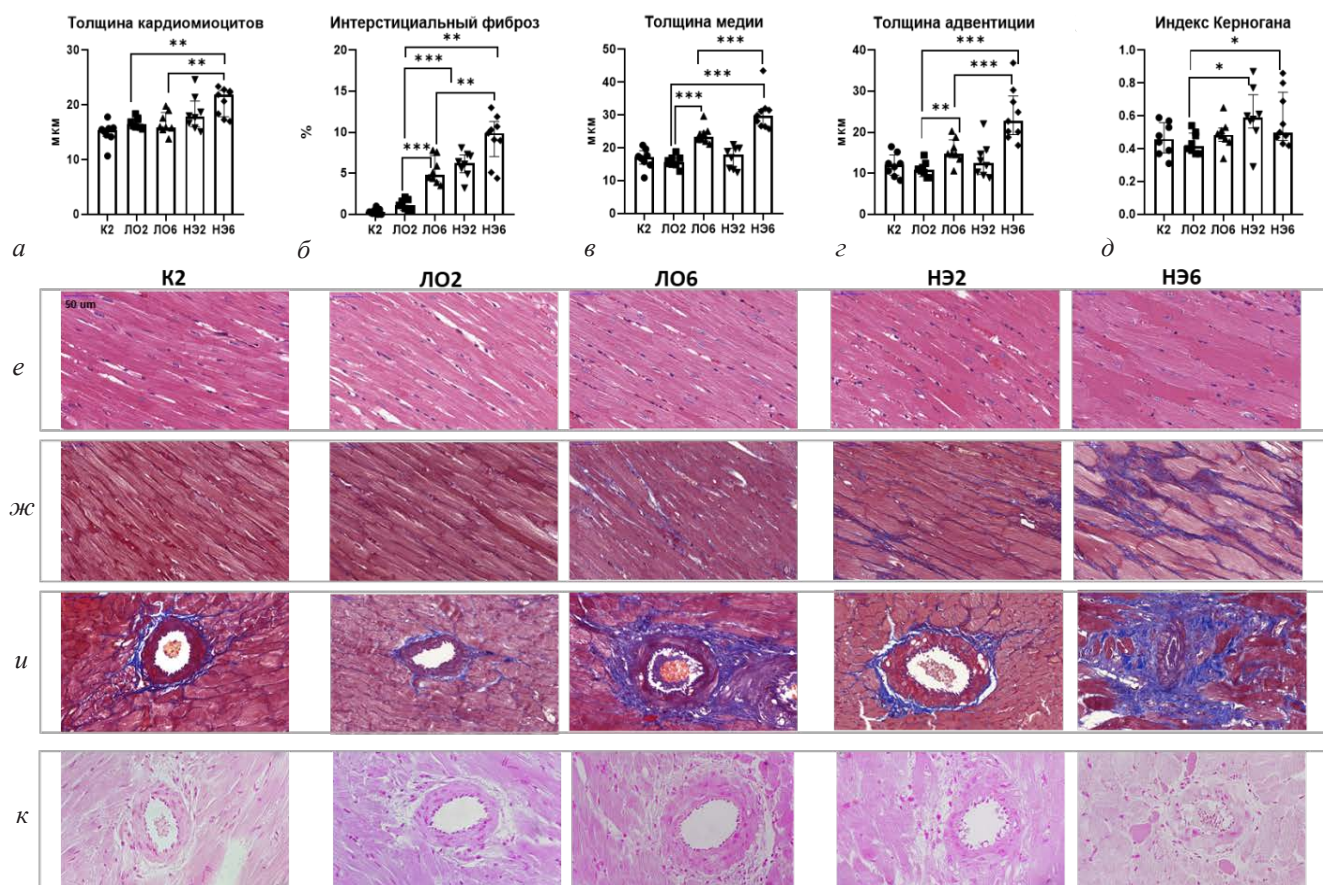


Рис 2. Гистология и гистоморфометрия миокарда: *а* – толщина кардиомиоцитов; *б* – доля интерстициального фиброза миокарда; *в* – толщины меди внутримышечных артерий; *г* – толщина адвентиции внутримышечных артерий (периваскулярный фиброз); *д* – индекс Керногана; *е–и* – репрезентативные микрофотографии морфометрических параметров миокарда; *е* – кардиомиоциты (окраска гематоксилином и эозином); *ж* – интерстициальный фиброз (трихромная окраска по Массону); *и* – ремоделирование внутримышечных артерий (трихромная окраска по Массону); *к* – отсутствие признаков кальцификации внутримышечных артерий (окраска по Коссу) в группах нормотензивного контроля Вистар Киото (K2), контроля SHR (ЛО2), и группах ранних стадий МХН-ХБП, сопоставимых с C1 человека (ЛО6), C1–2 (НЭ2), C2 (НЭ6)

Fig. 2. Histology and histomorphometry of the myocardium: *a* – cardiomyocyte thickness; *б* – fraction of interstitial myocardial fibrosis; *в* – media thickness of intramyocardial arteries; *г* – adventitia thickness of intramyocardial arteries (perivascular fibrosis); *д* – Kernohan's index; *е–и* – representative micrographs of myocardial morphometric parameters: *е* – cardiomyocytes (hematoxylin and eosin staining); *ж* – interstitial fibrosis (Masson's trichrome staining); *и* – remodeling of intramyocardial arteries (Masson's trichrome staining); *к* – absence of signs of intramyocardial artery calcification (Koss staining) in Wistar Kyoto normotensive control groups (K2), SHR control (ЛО2), and early CKD-MBD groups comparable to human C1 (ЛО6), C1–2 (НЭ2), C2 (НЭ6); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Таблица 2

Анализ корреляции между гистологическими показателями ремоделирования миокарда и параметрами фосфатного баланса

Table 2

Correlation analysis between the histology indices of myocardial remodeling and the parameters of phosphate balance

Параметр	Диаметр кардио-миоцита, мкм	Толщина меди, мкм	Периваскулярный фиброз, мкм	Интерстициальный фиброз миокарда, %
P миокарда, мг/кг	–0,34, p=0,17	0,52, p=0,029	–0,41, p=0,09	0,13, p=0,60
Pi сыворотки, ммоль/л	0,58, p=0,012	0,68, p=0,002	0,65, p=0,003	0,50, p=0,026
Фракционная экскреция Pi, %	0,21, p=0,38	0,14, p=0,59	0,38, p=0,041	0,35, p=0,16

Несмотря на ранние стадии без повышения уровней ПТГ и FGF23, в полученных моделях наблюдали признаки дисбаланса Pi, сниженного костного обмена и ремоделирования миокарда. Обнаруженные изменения миокарда (периваскулярный и интерстициальный фиброз, гипертрофия левого желудочка) согласуются с результатами других исследований, в основном выполненных на поздних стадиях ХБП [2, 4, 5, 22–28].

Мы впервые продемонстрировали, что ремоделирование стенки внутримышечных артерий, происходящее за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, отложения коллагена в меди и адвентиции без признаков сосудистой кальцификации и умеренное, но достоверное повышение распространенности интерстициального фиброза миокарда являются ранними событиями в условиях МХН-ХБП

Профиль анализируемых генов в миокарде

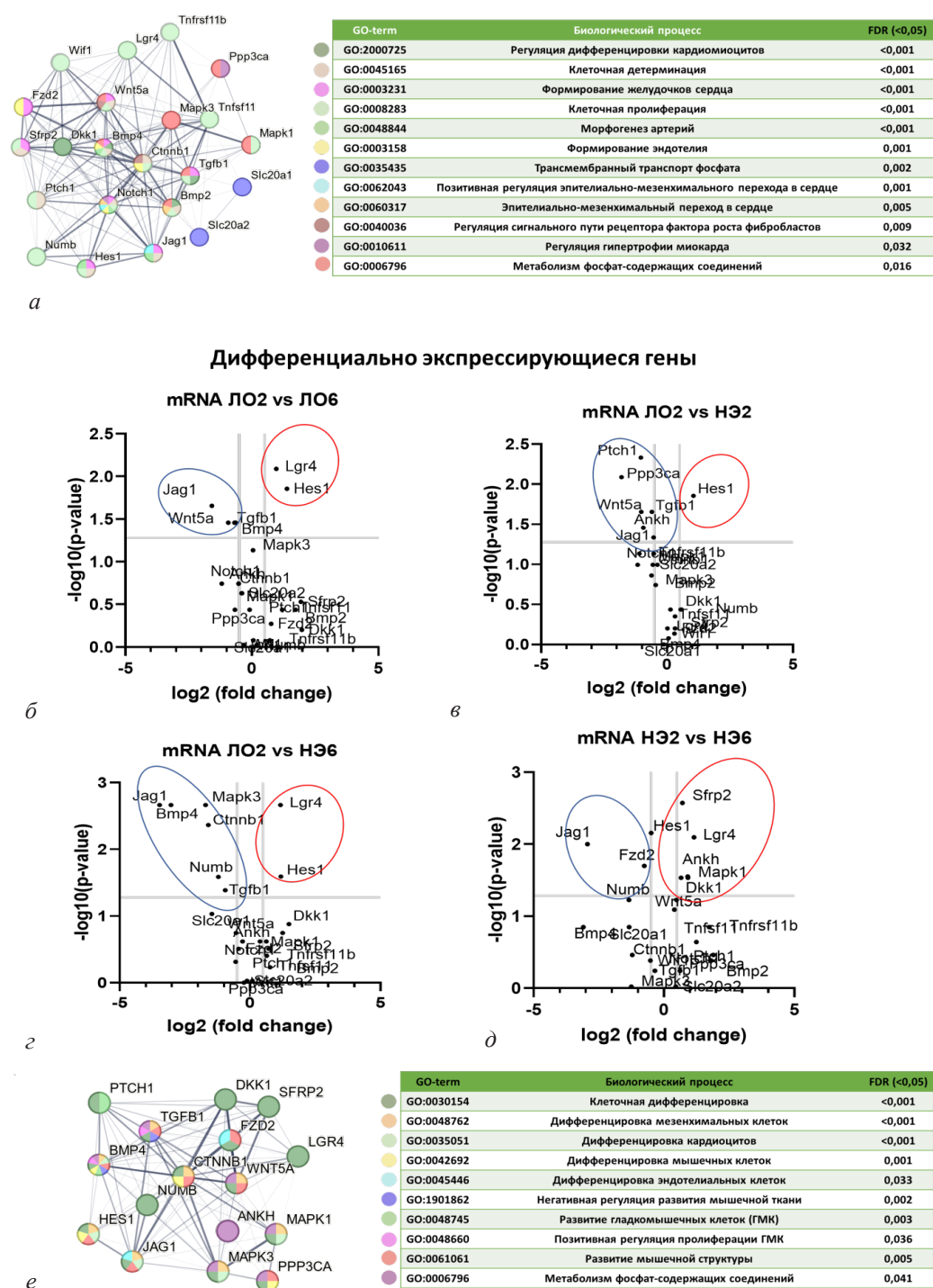


Рис. 3. Профиль экспрессии генов в миокарде на начальных стадиях МКН-ХБП: *a* – прогнозируемые взаимодействия между изучаемыми генными продуктами (База данных STRING: <https://string-db.org/> (дата обращения: 29 августа 2025 г.)); Volcano plot для экспрессии генов в миокарде: *б* – в группе ЛО2 vs ЛО6; *в* – группе ЛО2 vs НЭ6; *г* – группе ЛО2 vs НЭ6; *д* – группе НЭ2 vs НЭ6; FDR – false discovery rate (доля ложноположительных результатов); *Ppp3ca*, кальциневрин A; *Mapk1*, митоген-активируемая протеинкиназа 1 (Erk2); *Mapk3*, митоген-активируемая протеинкиназа 3 (Erk1); *Slc20a1*, член 1 семейства переносчиков растворенных веществ 20 (PiT-1); *Slc20a2*, член 1 семейства переносчиков растворенных веществ 20 (PiT-2); *Notch1*, рецептор notch 1; *Numb*, эндоцитарный адаптерный белок NUMB; *Jag1*, канонический лиганд Notch 1; *Hes1*, фактор транскрипции bHLH семейства hes; *Ptch1*, patched 1; *Tgfb1*, трансформирующий фактор роста бета 1; *Lgr4*, рецептор 4, сопряженный с G-белком, содержащий богатые лейцином повторы; *Bmp4*, костный морфогенетический белок 4; *Bmp2*, костный морфогенетический белок 2; *Ctnnb1* – катенин бета 1; *Dkk1*, диккопф 1; *Fzd2*, рецептор класса frizzled 2; *Sfrp2*, секретрируемый белок, родственник frizzled 2; *Wnt5a*, член семейства Wnt 5A; *Wif1*, фактор ингибирования Wnt 1; *Tnfrsf11B*, член суперсемейства рецепторов TNF 11 B (OPG); *Tnfsf11*, член суперсемейства TNF 11 (RANKL); ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – нефрэктомизированные крысы

Fig. 3. Myocardial gene expression profile in mild CKD-MBD: *a* – predicted interactions between the studied gene products (STRING database: <https://string-db.org/> (accessed: August 29, 2025)); Volcano plots for gene expression in the myocardium: *б* – in the ЛО2 vs ЛО6 group; *в* – in the ЛО2 vs НЭ2 group; *г* – in the ЛО2 vs НЭ6 group; *д* – in the НЭ2 vs НЭ6 group. FDR – false discovery rate; *Ppp3ca* – calcineurin A; *Mapk1* – mitogen-activated protein kinase 1 (Erk2); *Mapk3* – mitogen-activated protein kinase 3 (Erk1); *Slc20a1* – solute carrier family 20 member 1 (PiT-1); *Slc20a2* – solute carrier family 20 member 2 (PiT-2); *Notch1* – notch receptor 1; *Numb* – endocytic adapter protein NUMB; *Jag1* – canonical Notch ligand 1; *Hes1* – bHLH family transcription factor hes; *Ptch1* – patched 1; *Tgfb1* – transforming growth factor beta 1; *Lgr4* – leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4; *Bmp4* – bone morphogenetic protein 4; *Bmp2* – bone morphogenetic protein 2; *Ctnnb1* – catenin beta 1; *Dkk1* – dickkopf 1; *Fzd2* – frizzled class receptor 2; *Sfrp2* – secreted frizzled-related protein 2; *Wnt5a* – Wnt family member 5A; *Wif1* – Wnt inhibitory factor 1; *Tnfrsf11B* – TNF receptor superfamily member 11 B (OPG); *Tnfsf11* – TNF superfamily member 11 (RANKL); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Корреляционный анализ профиля генов и гистологии миокарда в объединенной группе SHR

Table 3

Correlation analysis of the gene expression profile and myocardial histology in the pooled SHR group

	Толщина стенки левого желудочка	Интерстициальный фиброз миокарда	Толщина меди	Периваскулярный фиброз
<i>Mapk1</i>	0,43*	0,33	0,39*	0,33
<i>Numb</i>	–0,45*	–0,49*	–0,51*	–0,54*
<i>Ppp3ca</i>	0,44*	0,02	0,14	0,05
<i>Jag1</i>	–0,46*	–0,71*	–0,70*	–0,72*
<i>Lgr4</i>	–0,12	0,18	0,71*	0,52*
<i>Bmp4</i>	–0,36*	–0,34	–0,69*	–0,57*

* – $p < 0,05$.

со сниженным костным обменом. Эти структурные изменения, вероятно, предшествуют гипертрофии миокарда, поскольку гипотрофия кардиомиоцитов была выявлена в группе НЭб, соответствующей наиболее поздней из моделируемых стадий МКН-ХБП.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование миокарда и сосудов возникает в условиях раннего дисбаланса P_i параллельно со снижением функции почек и костного обмена. Системные изменения баланса P_i , обусловленные почками, на данном этапе характеризуются снижением *Klotho* и повышением *FERi*, без изменений абсолютной экскреции фосфата с мочой, концентраций ПТГ, FGF23 (ЛОб, НЭ2, НЭ6) и P_i (ЛОб и НЭ2) в сыворотке. Несмотря на увеличенную *FERi*, которая вероятно поддерживала стабильную абсолютную экскрецию P_i , его концентрация в сыворотке при НЭб была повышена. В данном случае следует учитывать особенности сниженного костного обмена, обнаруженные во всех примененных моделях и усугубляющиеся по мере прогрессирования ХБП.

Гидроксиапатит трубчатых костей служит основным естественным резервуаром для P_i , и сниженный костный обмен способствует его перераспределению во внескелетные компартменты [29]. Мышечные клетки склонны к аккумуляции фосфата, необходимого для поддержания их высокоэнергетического метаболизма [30]. Результаты недавнего исследования ХБП свидетельствуют о том, что мышечные ткани могут служить одним из компартментов буферизации фосфора наряду с костной тканью и плазмой крови [31].

В соответствии с этими данными мы обнаружили более высокое содержание фосфора в миокарде у нефрэктомизированных животных, как с гиперфосфатемией (НЭ6), так и без нее (НЭ2). Тот факт, что содержание фосфора в миокарде коррелировало с толщиной меди внутримиекардиальных артерий, может указывать на то, что этот компартмент миокарда более уязвим к задержке фосфата при МКН-ХБП, поскольку первым контактирует с P_i сыворотки крови. Результаты нашего исследования предполагают, что в условиях неспособности почки повысить абсолютное выведение, а кости оперативно аккумулять P_i , его перераспределение в миокард может

являться одним из потенциальных триггеров тканевого ремоделирования, и в первую очередь сосудов. На основе анализа молекулярных профилей экспрессии генов в миокарде нами была установлена вероятная патогенетическая основа его патологического ремоделирования на начальных стадиях МКН-ХБП.

Молекулярные механизмы выявленных изменений имеют комплексный характер. Общим для всех моделей МКН-ХБП являлось снижение экспрессии гена *Jag1* в миокарде, лиганда пути Notch, что может лежать в основе дезадаптивного ответа сердца на системную ретенцию P_i на начальных стадиях МКН-ХБП [32–35]. Наряду с этим выявлено повышение альтернативных активаторов сигнальных путей. Ремоделирование сосудов, вероятно, ассоциировано с повышенной экспрессией *Lgr4*, рецептора, участвующего в провоспалительных процессах и фиброзе [36]. Обнаруженные перекрестные взаимодействия – положительная корреляция *Hes1* (эффektor Notch) с *Bmp4* и отрицательная с *Ptch1* (Hedgehog) – указывают на неканоническую активацию сигнальных каскадов в условиях подавления *Jag1* [37–43].

Существенную роль в патогенезе ремоделирования сердца и сосудов играет подавление Wnt-пути, о чем свидетельствует снижение экспрессии компонентов как канонического (*Ctnnb1*), так и неканонического (*Wnt5a*, *Fzd2*) Wnt путей. Обнаруженная прямая ассоциация *Ctnnb1* с *Numb* (антагонистом Notch) позволяет предположить существование механизма, связывающего подавление Wnt с дестабилизацией регуляции пути Notch [44, 45]. Это создает патологическую сеть сигналинга, способствующую фиброзу.

При сравнении более поздних групп МКН-ХБП (НЭ2 vs НЭ6) было показано, что появление гипертрофии кардиомиоцитов в НЭ6 сопровождается активацией прогипертрофических сигналов (*Mapk1/ERK2*) [46] и генов, связанных с метаболизмом фосфата (*Ankh*). Корреляция уровня неорганического фосфата в сыворотке с экспрессией *Mapk1* и *Slc20a2* (кодирующего транспортер-сенсор P_i , P_iT-2), корреляция между *Mapk1* и *Slc20a2* согласуются с концепцией прямой фосфат-индуцированной активации ERK1/2 MAPK пути гипертрофии через его транспортеры-сенсоры $P_iT1/2$ [33–35, 46].

Таким образом, проведенное исследование раскрывает сложную патогенетическую картину раннего ремоделирования миокарда при МХН-ХБП, предположительно инициируемую тканевой ретенцией фосфата и реализуемую через альтерации сети взаимодействующих сигнальных путей (Notch, Wnt, BMP, ERK1/2) еще до развития системных гормональных изменений (FGF23, ПТГ). Полученные данные могут служить основой для поиска новых мишеней доклинической диагностики и профилактики кардиомиопатии при ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств государственного задания № 121061700145-2 «Создание метода предиктивной диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек для применения в системе здравоохранения и разработки профилактических стратегий, направленных на снижение рисков неблагоприятных исходов» / The study was supported by the State Assignment No. 121061700145-2, titled: «Development of a predictive diagnostic method for mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease to use in healthcare systems and designing preventive strategies aimed at reducing adverse outcome risks».

Литература / References

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18(4):4. PMID: 15385656.
2. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.
3. Blecker S, Matsushita K, Köttgen A, et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jul;58(1):47-55. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.391>. Epub 2011 May 6. PMID: 21549463; PMCID: PMC3119712.
4. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1996 Dec;28(6):811-821. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90380-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90380-7). PMID: 8957032.
5. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1989 Aug;36(2):286-290. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.192>. PMID: 2528654.
6. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:29-36. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_1.29. PMID: 11812909.
7. Williams MJ, White SC, Joseph Z, Hruska KA. Updates in the chronic kidney disease-mineral bone disorder

show the role of osteocytic proteins, a potential mechanism of the bone-Vascular paradox, a therapeutic target, and a biomarker. *Front Physiol*. 2023 Jan 26;14:1120308. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1120308>. PMID: 36776982; PMCID: PMC9909112.

8. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016 Feb;89(2):289-302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.004>. PMID: 26806832.

9. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR, et al. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease--role of sclerostin? *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e79721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079721>. PMID: 24236156; PMCID: PMC3827459.

10. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1760-1773. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080818>. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24578135; PMCID: PMC4116062.

11. Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):728-739. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044195>. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707860.

12. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res*. 2011 Jun;26(6):1368-1376. <https://doi.org/10.1002/jbmr.309>. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2793. PMID: 21611975; PMCID: PMC3312761.

13. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):559-566. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26321176.

14. El-Husseini A, Abdalbary M, Lima F, et al. Low Turnover Renal Osteodystrophy With Abnormal Bone Quality and Vascular Calcification in Patients With Mild-to-Moderate CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Mar 6;7(5):1016-1026. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.022>. PMID: 35570986; PMCID: PMC9091581.

15. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, et al. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1998-2006. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1998>. PMID: 8322930.

16. Maulik SK, Mishra S. Hypertrophy to failure: what goes wrong with the fibers of the heart? *Indian Heart J*. 2015 Jan-Feb;67(1):66-69. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.02.012>. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25820056; PMCID: PMC4382541.

17. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3 Pt 2):581-587. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.096249>. PMID: 11566935.

18. Korsgaard N, Mulvany MJ. Cellular hypertrophy in mesenteric resistance vessels from renal hypertensive rats. *Hypertension*. 1988 Aug;12(2):162-167. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.12.2.162>. PMID: 3410524.

19. Fleischer H, Vorberg E, Thurow K, et al. Determination of Calcium and Phosphorus in Bones Using Microwave Digestion and ICP-MS. In Imeko Tc19 Symp. 5th ed.; International Measurement Confederation (IMEKO): Lecce, Italy, 2014.

20. Erben RG, Glösmann M. Histomorphometry in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1914:411-435. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8997-3_24. PMID: 30729480.

21. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013 Jan;28(1):2-17. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>. PMID: 23197339; PMCID: PMC3672237.
22. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron.* 1990;55(2):114-120. <https://doi.org/10.1159/000185937>. PMID: 2141918.
23. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):347-354. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90357-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90357-1). PMID: 8604703.
24. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2015 May;26(5):1150-1160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040325>. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25475745; PMCID: PMC4413766.
25. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2015 Jan;29(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36>. Epub 2014 May 8. PMID: 24804791.
26. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):333-340. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00086.x>. PMID: 15610259.
27. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens.* 2023 Jan;37(1):1-19. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00751-4>. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36138105; PMCID: PMC9831930.
28. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1839-1845. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000249>. PMID: 16508657.
29. Wang M, Zhang J, Kalantar-Zadeh K, Chen J. Focusing on Phosphorus Loads: From Healthy People to Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1236. <https://doi.org/10.3390/nu15051236>. PMID: 36904234; PMCID: PMC10004810.
30. Bevington A, Mundy KI, Yates AJ, et al. A study of intracellular orthophosphate concentration in human muscle and erythrocytes by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy and selective chemical assay. *Clin Sci (Lond).* 1986 Dec;71(6):729-735. <https://doi.org/10.1042/cs0710729>. PMID: 3024899.
31. Chazot G, Lemoine S, Kocivar G, et al. Intracellular Phosphate and ATP Depletion Measured by Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):229-237. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050716>. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33093193; PMCID: PMC7894675.
32. Половкова О. Г., Makeeva О. А., Лежнев А. А., и др. Уровень экспрессии генов сигнального пути кальцинейрина в миокарде: связь с ишемическим ремоделированием сердца у человека // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 3. С. 433–440. [Polovlkova OG, Makeeva OA, Lezhnev AA, et al. Expression profile of calcineurin pathway genes in myocardium tissues in relation to ischemic heart remodeling in humans. *Mol Biol (Mosk).* 2013 May-Jun;47(3):433-440. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/s0026898413030117>. PMID: 23888774.
33. Ha SW, Park J, Habib MM, Beck GR Jr. Nano-Hydroxyapatite Stimulation of Gene Expression Requires Fgf Receptor, Phosphate Transporter, and Erk1/2 Signaling. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017 Nov 15;9(45):39185-39196. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b12029>. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29045789; PMCID: PMC10336561.
34. Bon N, Couasnay G, Bourguin A, et al. Phosphate (P_i)-regulated heterodimerization of the high-affinity sodium-dependent P_i transporters PiT1/Slc20a1 and PiT2/Slc20a2 underlies extracellular P_i sensing independently of P_i uptake. *J Biol Chem.* 2018 Feb 9;293(6):2102-2114. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.807339>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29233890; PMCID: PMC5808770.
35. Szeri F, Niaziorimi F, Donnelly S, et al. The Mineralization Regulator ANKH Mediates Cellular Efflux of ATP, Not Pyrophosphate. *J Bone Miner Res.* 2022 May;37(5):1024-1031. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4528>. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35147247; PMCID: PMC9098669.
36. Huang CK, Dai D, Xie H, et al. Lgr4 Governs a Pro-Inflammatory Program in Macrophages to Antagonize Post-Infarction Cardiac Repair. *Circ Res.* 2020 Sep 25;127(8):953-973. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315807>. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32600176.
37. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jul;26(7):1423-1430. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000220441.42041.20>. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16601233.
38. Rathinavel A, Sankar J, Mohammed Sadullah SS, Niranjali Devaraj S. Oligomeric proanthocyanidins protect myocardium by mitigating left ventricular remodeling in isoproterenol-induced postmyocardial infarction. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Feb;32(1):51-59. <https://doi.org/10.1111/fcp.12325>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29059499.
39. Sun B, Huo R, Sheng Y, et al. Bone morphogenetic protein-4 mediates cardiac hypertrophy, apoptosis, and fibrosis in experimentally pathological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2013 Feb;61(2):352-360. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00562>. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23248151.
40. Dave RK, Ellis T, Toumpas MC, et al. Sonic hedgehog and notch signaling can cooperate to regulate neurogenic divisions of neocortical progenitors. *PLoS One.* 2011 Feb 17;6(2):e14680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014680>. PMID: 21379383; PMCID: PMC3040755.
41. Zhang K, Zhang YQ, Ai WB, et al. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF-β/BMP signaling. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 21;21(3):878-887. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.878>. PMID: 25624721; PMCID: PMC4299340.
42. Ingram WJ, McCue KI, Tran TH, et al. Sonic Hedgehog regulates Hes1 through a novel mechanism that is independent of canonical Notch pathway signalling. *Oncogene.* 2008 Feb 28;27(10):1489-1500. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210767>. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17873912.
43. Wang G, Zhang Z, Xu Z, et al. Activation of the sonic hedgehog signaling controls human pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in response to hypoxia. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Dec;1803(12):1359-1367. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.09.002>. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20840857; PMCID: PMC2956789.
44. Katoh M, Katoh M. NUMB is a break of WNT-Notch signaling cycle. *Int J Mol Med.* 2006 Sep;18(3):517-521. PMID: 16865239.
45. Ortega-Campos SM, García-Heredia JM. The Multitasker Protein: A Look at the Multiple Capabilities of NUMB. *Cells.* 2023 Jan 15;12(2):333. <https://doi.org/10.3390/cells12020333>. PMID: 36672267; PMCID: PMC9856935.
46. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Aug;97:245-262. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.06.001>. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27262674.

Информация об авторах

Богданова Евдокия Олеговна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959. SPIN: 8426-8033.

Садиков Айрат Маратович – биолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bmt-director@1spbmgmu.ru, ORCID: 0009-0006-8516-9666, SPIN: 4295-6103.

Иванова Галина Тажимовна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173. SPIN: 5398-7584.

Зубина Ирина Михайловна – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016. SPIN: 9355-0705.

Береснева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405. SPIN: 2131-2450.

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, доцент, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7265-7392. SPIN: 4251-6056.

Шаройко Владимир Владимирович – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kafedrachemistry@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3717-0471. SPIN-код: 6671-4680.

Добронравов Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ нефрологии НКИЦ, Первый

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0002-7179-5520, SPIN: 4293-0789.

Authors information

Bogdanova Evdokia O. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959, SPIN: 8426-8033.

Sadykov Airat M. – Biologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bmt-director@1spbmgmu.ru, ORCID: 0009-0006-8516-9666, SPIN: 4295-6103.

Ivanova Galina T. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Leading, Laboratory of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 5398-7584.

Zubina Irina M. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016, SPIN: 9355-0705.

Beresneva Olga N. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Renal Physiology, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405, SPIN: 2131-2450.

Galkina Olga V. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 4251-6056.

Sharoyko Vladimir V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kafedrachemistry@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3717-0471, SPIN: 6671-4680.

Dobronravov Vladimir A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0002-7179-5520, SPIN: 4293-0789.

УДК 616-092: 616-002.2: 616.31-085
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>

А. А. САВКИНА, Е. В. ЛЕНГЕРТ, А. В. ЕРМАКОВ,
Т. С. КИРИЯЗИ, В. В. НИКИТИНА, А. Н. ИВАНОВ

Влияние соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов на эффективность гелей в коррекции нарушений микрокровотока десен у животных с экспериментальным пародонтитом

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

Статья поступила в редакцию 13.06.25 г.; принята к печати 12.09.25 г.

Резюме

Введение. Нарушения микроциркуляции, которые сопровождают воспалительную реакцию, возникающую на пародонтопатогенную микрофлору, представляют собой ключевой элемент патогенеза пародонтита. Комплексная терапия пародонтита включает назначение антибактериальных и противовоспалительных препаратов и может быть оптимизирована за счет современных технологий микрокапсулирования, позволяющих создавать лекарственные формы, сочетающие в себе разные классы препаратов. В этой связи оптимизация соотношения антибактериальных и противовоспалительных агентов в мультитаргетных препаратах представляет не только научный, но и практический интерес. **Цель** – изучить влияние эффективности линейки экспериментальных образцов гелей с различным соотношением микрокапсул, содержащих противовоспалительные и антибактериальные вещества, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. **Материалы и методы.** Исследования проводились на 50 белых крысах. Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных на несколько групп: контрольная – крысы с интактной десной; группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом; опытные группы № 1, № 2, № 3 – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP, загруженные равным соотношением таниновой кислоты и метронидазола (1:1), с преобладанием капсул с таниновой кислотой (2:1) и преобладанием капсул с метронидазолом (1:2) соответственно. Пародонтит моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** Установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, эффективно снижают повышенный показатель перфузии на 30 % и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов снижает перфузионный показатель на 23 %, но не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом. Применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен у животных с пародонтитом. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов превосходит аналог с равным соотношением капсул с активными веществами в коррекции сердечных колебаний на 39 %, а также аналог с преобладанием антибактериальных компонентов в эффективности коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза. **Выводы.** Гели, содержащие микрокапсулы с таниновой кислотой и метронидазолом, выраженно корректируют нарушения перфузии десен и механизмов ее модуляции у крыс с экспериментальным пародонтитом. Эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений у животных с пародонтитом зависит от соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в составе геля. Применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

Ключевые слова: микроциркуляция, метронидазол, таниновая кислота, пародонтит, наночастицы серебра

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Кириязи Т. С., Никитина В. В., Иванов А. Н. Влияние соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов на эффективность гелей в коррекции нарушений микрокровотока десен у животных с экспериментальным пародонтитом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):59–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>.

A. A. SAVKINA, E. V. LENGERT, A. V. ERMAKOV,
T. S. KIRIYAZI, V. V. NIKITINA, A. N. IVANOV

Influence of the Ratio of Antibacterial and Anti-Inflammatory Components on the Effectiveness of Gels in Correcting Gingival Microcirculation Disorders in Animals with Experimental Periodontitis

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

Received 13.06.25; accepted 12.09.25

Summary

Introduction. Microcirculation disorders accompanying the inflammatory response to periodontopathogenic microflora are a key element in the pathogenesis of periodontitis. The complex therapy of periodontitis includes the administration of antibacterial and anti-inflammatory drugs, which can be optimized through modern microencapsulation technologies that allow creating dosage forms combining different classes of drugs. In this regard, optimization of the ratio of antibacterial and anti-inflammatory agents in multi-target drugs is of not only scientific but also practical interest. *The aim* of the study was to investigate the effect of a range of experimental gel samples with different ratios of microcapsules containing anti-inflammatory and antibacterial substances on the state of the gingival microcirculatory bed in animals with experimental periodontitis. *Materials and methods.* The studies were carried out on 50 white rats. The experimental design involved dividing all animals into several groups: control (rats with intact gingiva); comparison group (animals with experimental periodontitis); experimental groups № 1, № 2, № 3 (rats with experimental periodontitis treated with a gel containing microcapsules with AgNPs loaded with an equal ratio of tannic acid and metronidazole (1:1), a predominance of capsules with tannic acid (2:1) and a predominance of metronidazole capsules (1:2), respectively). Periodontitis was modeled using the ligature method by suturing a polyfilament non-absorbable thread into the gums in the area of the lower jaw incisors. The state of the microcirculation in all presented groups was assessed using laser Doppler flowmetry after removal of the ligature on the 21st day of the experiment. *Results.* It has been established that gel applications containing an equal amount of active substances effectively reduce the increased perfusion rate by 30% and partially correct the parameters of active and passive blood flow modulation in rats with experimental periodontitis. A gel with a predominance of antibacterial components reduces the perfusion index by 23%, but does not ensure the restoration of active and passive modulation of gingival blood flow in white rats with experimental periodontitis. The use of the gel, in which the anti-inflammatory component predominates ensures complete restoration of gingival microcirculation in animals with periodontitis. The gel with a predominance of anti-inflammatory components exceeds the analogue with an equal ratio of capsules with active substances in the correction of cardiac oscillations by 39%, as well as the analogue with a predominance of antibacterial components in the effectiveness of perfusion correction by 4%, myogenic by 38%, neurogenic by 27%, respiratory by 1.3 times and cardiac oscillations by 1.4 times. *Conclusions.* Gels containing microcapsules with tannic acid and metronidazole significantly correct gingival perfusion disorders and its modulation mechanisms in rats with experimental periodontitis. The efficiency of correction of microcirculatory disorders in animals with periodontitis depends on the ratio of antibacterial and anti-inflammatory components in the gel. The use of a gel sample containing capsules with tannic acid and metronidazole in a ratio of 2:1 in rats with experimental periodontitis ensures complete restoration of gingival microcirculation.

Keywords: microcirculation, metronidazole, tannic acid, periodontitis, silver nanoparticles

For citation: Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V., Kiriya T. S., Nikitina V. V., Ivanov A. N. Influence of the Ratio of Antibacterial and Anti-Inflammatory Components on the Effectiveness of Gels in Correcting Gingival Microcirculation Disorders in Animals with Experimental Periodontitis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):59–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>.

Введение

Одной из наиболее распространенных проблем стоматологии являются воспалительные заболевания поддерживающего аппарата зубочелюстной системы. К таковым по принятой в России классификации болезней пародонта относят гингивит и пародонтит. Представленные заболевания характеризуются воспалительным поражением десны, но в случае пародонтита в процесс вовлекается также зубодесневое соединение, периодонт и костная ткань. Нарушения баланса микрофлоры полости рта, местные неблагоприятные факторы, наследственность являются

основными причинами, которые влияют на возникновение и прогрессирование пародонтита.

Согласно проведенным исследованиям научного сообщества ВОЗ, заболевания пародонта находятся на высоком уровне и имеют тенденцию к быстрому прогрессированию, особенно это зависит от возраста. Так, распространенность заболеваний пародонта в России у лиц молодого возраста колеблется от 48 % до 86 %, а среди людей в возрасте 60–65 лет достигает 100 % [1].

Нарушения, происходящие в сосудах микроциркуляторного русла, характерны для всех стадий развития воспалительных заболеваний пародонта.

Некоторые авторы указывают, что ранними нарушениями микроциркуляции являются спазм артериол и венозный застой, которые сопровождаются снижением интенсивности микрокровотока [2]. В этой связи патогенетическая коррекция указанных нарушений позволит существенно увеличить эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта и их осложнений, а оценка нормализации микрокровотока может послужить одним из критериев эффективности применяемого лечебного воздействия.

Современные препараты, применяемые для коррекции нарушений, возникающих при пародонтите, не обладают должным уровнем эффективности, что подтверждает актуальность поиска новых способов и методов лечения. Причинами низкой эффективности терапевтического лечения заболеваний пародонта являются длительное воздействие на патогенную микрофлору полости рта, а также возникновение с ее стороны резистентности к применяемым антибактериальным препаратам. В этой связи технологии инкапсуляции различных веществ открывают новые возможности для усовершенствования схем лечения заболеваний пародонта. Инкапсуляция представляет собой перспективную технологию, которая позволит обеспечить локальную доставку активных агентов на поверхность воспаленной десны, а также реализовать их пролонгированное воздействие.

Ранее были продемонстрированы гели, содержащие альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра (AgNP). В качестве активных компонентов были использованы таниновая кислота и метронидазол в одной лекарственной форме [3–5].

Цель – изучить влияние эффективности линейки экспериментальных образцов гелей с различным соотношением микрокапсул, содержащих противовоспалительные и антибактериальные вещества, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 50 белых крысах-самцах, массой 180–240 грамм. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского (протокол № 11 от 04.06.2024 г.).

Дизайн эксперимента предполагал деление животных методом простой рандомизации на 5 групп, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа – крысы с интактной десной.
2. Группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом.
3. Опытная группа № 1 – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов.

4. Опытная группа № 2 – животные с пародонтитом, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, с преобладанием противовоспалительных компонентов.

5. Опытная группа № 3 – крысы, которым выполняли нанесение на воспаленный пародонт геля, содержащего в составе микрокапсулы AgNP, с преобладанием антибактериальных компонентов.

Методы ослепления (маскировки) при проведении исследования не применялись.

За 10–15 минут до проведения диагностических и хирургических манипуляций (моделирование ЭП и мониторинг микроциркуляторных нарушений) всех животных наркотизировали с помощью «Телазол» («ZoetisInc», Испания) из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела.

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти, как описано в работе А. Ionel [6]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась.

Гели, содержащие микрокапсулы с AgNP, были приготовлены в соответствии с протоколом, опубликованным ранее [7]. В образцах гелей капсулы смешивали в следующих соотношениях:

- 1) гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:1;
- 2) гель с преобладанием противовоспалительных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 2:1;
- 3) гель с преобладанием антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:2.

Аппликации гелей на поверхность десен у крыс опытных групп выполнялись ежедневно в период с 14-х по 20-е сутки эксперимента.

Микроциркуляторное русло исследовали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия) и программы LDF 3.0.2.395. Для регистрации ЛДФ датчик ЛАКК устанавливали на десну в точке, между двумя передними резцами нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента. Длительность регистрации сигнала составляла 8 мин. Учитывая видовые особенности крыс и проведение исследования под наркозом, оценка спектра ЛДФ-грамм была расширена в диапазоне частот от 0 до 5 Гц. С помощью вейвлет-анализа определяли нормированные по среднеквадратическому отклонению амплитуды эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц), миогенных (0,2–0,74 Гц), дыхательных (0,74–2,0 Гц) и пульсовых (2,0–5,0 Гц) колебаний [8]. Указанные спектральные характеристики применимы для анализа микроциркуляции с помощью анализаторов НПП «Лазма» [9].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения полученных показателей нескольких независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения независимых групп применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что при аппликации на десну геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов, у животных на 3-й неделе отмечалось статистически значимое, по сравнению с группой с экспериментальным пародонтитом, снижение показателя перфузии на 30 %. При этом под влиянием активных компонентов представленного геля происходит изменение активных и пассивных механизмов регуляции кровотока. Так, у животных представленной группы на 3-й неделе эксперимента происходило статистически значимое снижение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний на 28 % и 45 % соответственно относительно значений животных группы сравнения. Вместе с этим изменения параметров пассивных механизмов модуляции кровотока проявлялись снижением амплитуд дыхательных колебаний на 23 % и повышением нормированных амплитуд сердечных колебаний на 18 % по сравнению с животными с пародонтитом, которым не проводились аппликации геля.

Перфузия десен у крыс опытной группы № 1 не имела статистически значимых отличий от показателя перфузии у интактных животных. Относительно интактного контроля у крыс, которым наносился гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов, отличия параметров активной модуляции, проявлялись только снижением нормированных амплитуд миогенных колебаний на 27 %. При этом нормированные амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах у крыс опытной группы № 1 не имели значимых отличий от контрольных значений. Пассивная модуляция перфузии десен у крыс опытной группы № 1 отличалась от интактного контроля повышенной на 52 % амплитудой сердечных колебаний на фоне нормальной величины дыхательных колебаний (таблица).

Таким образом, аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ эффективно снижают повышенный показатель перфузии и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока у крыс с экспериментальным пародонтитом.

Согласно полученным данным, представленным в таблице, у крыс с экспериментальным пародонтитом, которым наносили на десну гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, на 3-й неделе

исследования снижается перфузионный показатель на 26 % по сравнению с животными с пародонтитом, которым не проводили лечебное воздействие.

При вейвлет-анализе переменной составляющей перфузии у животных, которым производили нанесение геля, содержащего в большем количестве противовоспалительный компонент, обнаружено уменьшение нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний относительно показателей у крыс группы сравнения на 28 % и 34 % соответственно, что отражало эффективную коррекцию нарушений нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, характерных для пародонтита. При этом у животных опытной группы № 2 отмечалось снижение амплитуд дыхательных на 25 % и сердечных колебаний на 28 % относительно группы сравнения. Одновременно с этим у представленной группы не выявлено значимых изменений параметров активных и пассивных механизмов модуляции микроциркуляции по сравнению с животными с интактным пародонтом (таблица).

Таким образом, применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен у животных с пародонтитом.

Данные таблицы свидетельствуют, что после аппликаций геля с преобладанием в составе антибактериальных компонентов, у крыс с пародонтитом перфузионный показатель значимо снижался относительно животных группы сравнения на 23 %, которым коррекция микроциркуляторных нарушений не проводилась.

Анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм свидетельствует, что у крыс опытной группы № 3 отмечались изменения активной модуляции кровотока, которые проявлялись снижением относительно группы сравнения амплитуды эндотелиальных колебаний на 12 %. Следует отметить, что все остальные параметры активной и пассивной модуляции кровотока при аппликации представленного геля не имели различий с таковыми у животных сравнительной группы (таблица).

Относительно интактного контроля у крыс опытной группы № 3 перфузионный показатель был значимо увеличен на 7,5 %. При этом в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм у крыс опытной группы № 3 отмечалось увеличение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, как индикаторов активной модуляции, на 13 % и 20 % соответственно, а также – сердечных и дыхательных колебаний, характеризующих пассивную модуляцию кровотока, на 31 и 25 % (таблица).

Таким образом, гель, применяемый у животных опытной группы № 3, снижает перфузионный показатель по сравнению с крысами с пародонтитом. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса свидетельствуют, что соотношение антибактериальных и противовоспа-

Изменения параметров микроциркуляции десны у животных с пародонтитом после аппликации геля с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов**Changes in the parameters of gingival microcirculation in animals with periodontitis after application of a gel with an equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components**

Параметр	Группа контроля	Группа сравнения	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2	Опытная группа № 3
Показатель перфузии, перф. ед.	20 (19; 21)	28 (27,1; 28,2), $p_1=0,000001$	19,7 (19; 20,8), $p_1=0,898895$, $p_2=0,000026$	20,7 (19,3; 21), $p_1=0,235256$, $p_2=0,000021$, $p_3=0,480585$	21,5 (20,2; 21,9), $p_1=0,001064$, $p_2=0,000020$, $p_3=0,027648$, $p_4=0,007899$
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед.	9,3 (7,7; 13,3)	12,3 (10,9; 15,2), $p_1=0,014428$	12,5 (8,7; 14,6), $p_1=0,127445$, $p_2=0,640429$	11,7 (8; 13,6), $p_1=0,182295$, $p_2=0,146170$, $p_3=0,561448$	10,8 (8,1; 12), $p_1=0,309548$, $p_2=0,022396$, $p_3=0,575469$, $p_4=0,198507$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед.	10,9 (8,5; 12,5)	13,4 (12,1; 14,4), $p_1=0,000894$	9,7 (6,8; 11,7), $p_1=0,498122$, $p_2=0,006959$	9,7 (7,6; 10,9), $p_1=0,270962$, $p_2=0,000507$, $p_3=1,000000$	12,3 (10,8; 14,9), $p_1=0,030823$, $p_2=0,275759$, $p_3=0,011401$, $p_4=0,038089$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед.	10,3 (7,9; 12)	13,7 (12,7; 14,9), $p_1=0,000030$	7,5 (5,1; 8,8), $p_1=0,001495$, $p_2=0,000021$	9 (6,2; 11,3), $p_1=0,280273$, $p_2=0,000052$, $p_3=0,089019$	12,4 (10,9; 13,9), $p_1=0,008661$, $p_2=0,161126$, $p_3=0,004210$, $p_4=0,000057$
Амплитуда дыхательных колебаний, усл. ед.	7,9 (5,8; 9,1)	10,1 (9,4; 10,8), $p_1=0,000053$	7,8 (6,2; 8,3), $p_1=0,898923$, $p_2=0,002198$	7,6 (4,8; 9,5), $p_1=0,750824$, $p_2=0,004311$, $p_3=0,520237$	9,9 (8,7; 11,5), $p_1=0,000581$, $p_2=0,755497$, $p_3=0,003691$, $p_4=0,002823$
Амплитуда сердечных колебаний, усл. ед.	5,2 (3,6; 6,3)	6,7 (5,9; 7,2), $p_1=0,003328$	7,9 (6,5; 9,5), $p_1=0,000019$, $p_2=0,033346$	4,8 (3,1; 6), $p_1=0,718927$, $p_2=0,008124$, $p_3=0,000262$	6,8 (5,8; 7,2), $p_1=0,004264$, $p_2=0,958608$, $p_3=0,011401$, $p_4=0,046488$

Примечание: p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с животными с экспериментальным пародонтитом; p_3 – уровень значимости различий со значениями опытной группы № 1; p_4 – уровень значимости различий со значениями опытной группы № 2.

лительных компонентов в геле оказывает влияние на перфузию десен ($p=0,0011$), активные механизмы ее модуляции, включая нейрогенный ($p=0,0260$) и миогенный контроль ($p=0,0001$), а также пассивные ритмы дыхательных ($p=0,0024$) и сердечных колебаний ($p=0,0003$). Тест Краскела–Уоллиса свидетельствует, что соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле не оказывает значимого влияния на эндотелиальный контроль микроциркуляции десен ($p=0,4453$).

Результаты попарных сравнений между группами свидетельствуют, что у животных с экспериментальным пародонтитом, которым на десну наносили гель, содержащий равное соотношение активных компонентов и с преобладанием противовоспалительных веществ, не обнаружено отличий в показателях перфузии десен. Однако при аппликациях геля с преобладанием в составе антибактериальных компонентов у животных с пародонтитом перфузионный показатель остается значимо выше, чем у крыс опытных групп № 1 и № 2, на 9 % и 4 % соответственно (таблица).

Вместе с этим у животных опытных групп № 1 и № 2 не выявлено значимых отличий в показателях пассивной и активной модуляции кровотока, кроме амплитуд сердечных колебаний, которые у крыс, получавших гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, был значимо ниже на 39 %. В амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм у крыс опытной группы № 3 амплитуды нейрогенных увеличены в 1,3 раза, как по сравнению с опытной группой № 1, так и опытной группой № 2. Кроме того, у крыс опытной группы № 3 амплитуды миогенных колебаний в 1,7 и 1,4 раза выше, чем у животных, которым проводили нанесение на десну геля с равным соотношением активных веществ и с преобладанием в составе противовоспалительного компонента (таблица).

У крыс, которым на воспаленный пародонт проводили аппликации геля с преобладанием антибактериальных веществ, дыхательные колебания были выше таковых у животных опытных групп № 1 и № 2 в 1,3 раза. Однако параметры амплитуд сердечных колебаний при сравнении с животными опытной

группы № 1 были статистически значимо снижены на 14 %. По сравнению с животными опытной группы № 2 амплитуды сердечных колебаний у животных, которым применяли нанесение геля с преобладанием антибактериальных веществ остаются повышенными в 1,4 раза (таблица).

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле оказывает выраженное влияние на параметры микроциркуляции десен у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов превосходит аналог с равным соотношением капсул с активными веществами в коррекции сердечных колебаний на 39 %, а также аналог с преобладанием антибактериальных компонентов в эффективности коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза.

В ходе работы установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, эффективно снижают повышенный показатель перфузии и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока, что сопровождается выраженным снижением деструктивных процессов как в твердых, так и в мягких тканях пародонтального комплекса. По своему эффекту данный экспериментальный образец геля эквивалентен, ранее созданному и описанному в публикациях [4], в котором метронидазол и таниновая кислота загружались в одну капсулу в равной пропорции. Полученные данные свидетельствуют, что комбинация равных пропорций таниновой кислоты и метронидазола вне зависимости от способа загрузки (в одну или отдельные капсулы) эффективно корректирует нарушенные функциональные параметры при экспериментальном пародонтите у белых крыс.

Таким образом, аппликации геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в равном соотношении, у крыс с пародонтитом полностью нормализуют показатель перфузии. Применение данного экспериментального образца у крыс с пародонтитом не обеспечивает восстановления сердечных колебаний в спектре ЛДФ-грамм, которые повышались относительно группы сравнения на 18 %.

Полученные данные свидетельствуют, что применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микрокровотока десен у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, превосходит аналог с равным соотношением капсул по своей эффективности в коррекции сердечных колебаний на 39 %.

Полифенольные соединения способны воздействовать на патогенную микрофлору полости рта, в частности на *P. Gingivalis*. При этом они вызывают снижение уровня воспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-1-бета и ФНО-альфа. Вместе с этим полифенолы способствуют снижению инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками, что в свою очередь способствует уменьшению вторичной воспалительной альтерации [10]. Кроме того, были продемон-

стрированы антиоксидантные свойства, характерные для таниновой кислоты [11]. Капсулирование полифенолов способствует усилению их эффекта при воспалительных заболеваниях пародонта [12]. Вероятно, что эффективность геля, содержащего в составе преобладающую долю капсул с таниновой кислотой, повышается в связи с ее противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что позволяет предотвратить альтерирующее воздействие на эндотелий бактериями, медиаторами воспалительного ответа, а также продуктами нарушения метаболизма в тканях пародонтального комплекса.

Таким образом, применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

В ходе выполнения работы установлено, что гель с преобладанием антибактериальных компонентов способствует снижению перфузионного показателя у крыс с пародонтитом. Однако представленный гель не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 1:2, уступает аналогу с преобладанием противовоспалительных компонентов в коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза.

Метронидазол является эффективным средством для подавления пародонтопатогенной микрофлоры, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антибактериальными агентами [13]. В литературных источниках указывают, что комбинация с наночастицами серебра позволяет увеличить эффективность антибактериальных препаратов за счет понижения устойчивости микрофлоры, а также за счет лучшего проникновения в бактериальные биопленки [14]. Исследования других авторов, демонстрирующих использование наночастиц серебра, как средство доставки метронидазола, указывают на снижение продукции ИЛ-6 и ФНО-альфа [15]. Вместе с тем собственные данные свидетельствуют, что увеличение доли микрокапсул с метронидазолом и уменьшение доли микрокапсул с таниновой кислотой снижает эффективность геля в коррекции микроциркуляции. Это может быть обусловлено тем, что даже в относительно небольшой дозировке метронидазол в сочетании с AgNP развивает выраженный антибактериальный эффект, дальнейшее увеличение которого невозможно. Следовательно, даже при смеси капсул с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1 антибактериальное действие является достаточным для подавления микрофлоры, а изменение соотношения капсул к 1:2 в пользу преобладания метронидазола нецелесообразно и ведет к выраженному дефициту противовоспалительного эффекта.

Таким образом, применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 1:2, у крыс с экспериментальным пародонтитом вызывает снижение перфузион-

ного показателя десен на 23 % относительно группы сравнения. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает коррекции механизмов активной и пассивной модуляции кровотока.

Ограничения исследования. Настоящее исследование отражает только функциональные сосудистые изменения, возникающие при воздействии применяемой системы доставки лекарственных средств на воспалительные изменения при пародонтите. Для преодоления данного ограничения необходимы дальнейшие исследования, включая морфологическую верификацию воспалительных изменений, а также биохимическую оценку системных проявлений воспалительного ответа.

Заключение

Представленные данные позволяют заключить, что мультитаргетные гели, содержащие микрокапсулы с таниновой кислотой и метронидазолом, выраженно корректируют нарушения перфузии десен и механизмов ее модуляции у крыс с экспериментальным пародонтитом. Эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений у животных с пародонтитом зависит от соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в составе геля. Применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка геля, обеспечивающего доставку нескольких активных компонентов с параллельным пролонгированным высвобождением, для мультитаргетной коррекции нарушений поддерживающего аппарата зубов при пародонтите» (регистрационный номер 124020300003-3) / The study was performed in the framework of the state assignment of the V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, titled: «Development of a gel providing delivery of several active components with parallel prolonged release for multi-target correction of disorders of the supporting apparatus of teeth in periodontitis» (registration number 124020300003-3).

Литература / References

1. Гимранова И. А., Хакимова Л. Р., Акмалова Г. М., Газизуллина Г. Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68, № 9. С. 570–577. [Gimranova IA, Khakimova LR, Akmalova GM, Gazizullina GR. Modern methods of diagnosis of periodontal diseases: opportunities and prospects (review of literature). *Klinicheskaya Labora-*

tornaya Diagnostika. 2023;68(9):570-577. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-570-577>.

2. Алиева М. С., Расулов И. М., Магомедов М. А., Мейланова Р. Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2013. Т. 1, № 22. С. 25–29. [Alieva MS, Rasulov IM, Magomedov MA, Meylanova RD. Modern aspects of etiology and pathogenesis of parodontitis. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki*. 2013;1(22):25-29. (In Russ.)].

3. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., и др. Изменение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции и костной резорбции при лечении экспериментального пародонтита с использованием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра, загруженные метронидазолом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. Т. 31, № 3. С. 130–133. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. Changes in the concentration of markers of endothelial dysfunction and bone resorption in the treatment of experimental periodontitis using a gel containing metronidazole-loaded silver alginate microcapsules. *Journal of new medical technologies*. 2024;31(3):130-133. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-3-130-133>.

4. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние сочетанной загрузки антибактериальных и противовоспалительных компонентов в микрокапсулы с наночастицами серебра на эффективность геля в коррекции ключевых звеньев патогенеза пародонтита // Патогенез. 2024. Т. 22, № 2. С. 13–20. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. The influence of combined loading of antibacterial and anti-inflammatory components into microcapsules with silver nanoparticles on the effectiveness of the gel in correcting key links in the pathogenesis of periodontitis. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024;22(2):13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>.

5. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т. 22, № 3(87). С. 78–85. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. Effects of the gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the state of the gingival microcirculation in animals with experimental periodontitis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):78-85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>.

6. Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats - experimental study. *HVM Bioflux*. 2015;7(2):90-95.

7. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;126:112144. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112144>.

8. Humeau A, Koitka A, Abraham P, et al. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anesthetized healthy rats. *Phys Med Biol*. 2004;49(5):843-857. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/5/014>.

9. Ravaeva MY, Chuyan EN, Cheretaev IV, et al. Tissue microhemodynamic indices in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates. *J Evol Biochem Phys*. 2021;57:75-87. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010075>.

10. Curuțiu C, Dițu LM, Grumezescu AM, Holban AM. Polyphenols of Honeybee Origin with Applications in Dental

Medicine. Antibiotics (Basel). 2020;9(12):856. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120856>.

11. Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2013; 720(1-3):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.047>.

12. Jayusman PA, Nasruddin NS, Mahamad Apandi NI, et al. Therapeutic Potential of Polyphenol and Nanoparticles Mediated Delivery in Periodontal Inflammation: A Review of Current Trends and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:847702. Published 2022 Jul 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847702>.

13. Muthuraj MSA, Janakiram S, Chithresan K. Systemic Metronidazole in the Treatment of Periodontitis. *SunText Rev Dental Sci*. 2020;1(4):124. <https://doi.org/10.51737/2766-4996.2020.024>.

14. Martinez-Gutierrez F, Boegli L, Agostinho A, et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013;29(6):651-660. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.794225>.

15. Steckiewicz KP, Ciecioriski P, Barcińska E, et al. Silver Nanoparticles as Chlorhexidine and Metronidazole Drug Delivery Platforms: Their Potential Use in Treating Periodontitis. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:495-517. <https://doi.org/10.2147/IJN.S339046>.

Информация об авторах

Савкина Ангелина Альбертовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Ленгерт Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: lengertkatrin@mail.ru

Ермаков Алексей Вадимович – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Кириязи Татьяна Святославовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследова-

тельской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: fev.6171@yandex.ru.

Никитина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: vik-nik72@mail.ru.

Иванов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувского, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Authors information

Savkina Angelina A. – Research Assistant, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Lengert Ekaterina V. – Research Assistant, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lengertkatrin@mail.ru.

Ermakov Alexey V. – Candidate (PhD) of Physico-Mathematical Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Kiriyazi Tat'jana S. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu.@mail.ru.

Nikitina Viktorija V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: vik-nik72@mail.ru.

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

А. В. КРИВЕНЦОВ^{1, 2}, В. Н. АЛЕКСАНДРОВ³,
П. В. ПОПРЯДУХИН^{4, 5}, Г. Ю. ЮКИНА^{1, 2, 4},
Е. М. ИВАНЬКОВА⁵, В. Е. ЮДИН^{4, 5}, В. В. МАТРОСОВ¹,
Г. Г. ХУБУЛАВА^{1, 2}

Протезирование сосудов малого диаметра с использованием полиимидных сосудистых протезов

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук»
199004, Россия, Санкт-Петербург, Большой пр., д. 31
E-mail: sascha_jiembet@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.25 г.; принята к печати 28.11.25 г.

Резюме

Цель – изучение биосовместимости, удобства имплантации, механических свойств сосудистого протеза из полиимида в условиях эксперимента на крысах породы Wistar. **Материалы и методы.** Нами было выполнено 9 экспериментов. В ходе экспериментов полиимидные сосудистые протезы, полученные с помощью метода электроформирования, имплантировались в брюшную аорту крыс. После операции оценивались двигательная активность, температура, цвет кожных покровов задних конечностей экспериментальных животных. По прошествии одного, трех, шести месяцев животные выводились из эксперимента. Проводилась макроскопическая оценка в области имплантации протеза на предмет формирования капсулы, расширения на участке протезирования. Далее проводилось морфологическое исследование кондуита, оценивались нарастание соединительно-тканной капсулы, формирование неоинтимы, выраженность воспалительной реакции. **Результаты.** В ходе операции протез показал себя удобным для наложения швов (отсутствие прорезывания, оптимальное затягивание нитей), анастомозы герметичны. Во всех девяти случаях двигательная активность, температура, цвет нижних конечностей экспериментальных животных не отличались от таковых у здоровых крыс. Во всех случаях при морфологическом исследовании отмечалось формирование неоинтимы. Имплантированные протезы на протяжении всего времени наблюдения оставались проходимы, не наблюдались аневризматического расширения. У одного животного, выведенного из эксперимента через месяц, и у двух, выведенных через 3 месяца, отмечалось появление кальцинатов на границе протеза и неоинтимы, что может говорить о низкой скорости врастания тканей нативной аорты в стенку протеза. Отмечалось умеренное развитие иммунной реакции в ответ на имплантацию. Снаружи протеза формировалась соединительнотканная капсула, представленная коллагеновыми волокнами, в которой определялись кровеносные сосуды. **Заключение.** Полиимидные протезы перспективны для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сосудистая хирургия, протезирование кровеносных сосудов, полимерные протезы

Для цитирования: Кривенцов А. В., Александров В. Н., Попрядухин П. В., Юкина Г. Ю., Иванькова Е. М., Юдин В. Е., Матросов В. В., Хубулава Г. Г. Протезирование сосудов малого диаметра с использованием полиимидных сосудистых протезов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):67–72. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-67-72>.

A. V. KRIVENCOV^{1, 2}, V. N. ALEKSANDROV³,
P. V. POPRYADUKHIN^{4, 5}, G. YU. YUKINA^{1, 2, 4},
E. M. IVANKOVA⁵, V. E. YUDIN^{4, 5}, V. V. MATROSOV¹,
G. G. KHUBULAVA^{1, 2}

Implantation of Polyimide Vascular Grafts in Small-Diameter Blood Vessels

¹ Pavlov University

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

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

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

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100

⁴ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

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

⁵ Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences

31, Bol'shoj pr., Saint Petersburg, Russia, 199004

E-mail: sascha_jiembet@mail.ru

Received 03.11.25; accepted 28.11.25

Summary

Objective. To study the biocompatibility, ease of implantation, and mechanical properties of polyimide vascular grafts under experimental conditions on Wistar rats. **Materials and methods.** We performed nine experiments. Polyimide vascular grafts obtained using electroforming were implanted into the abdominal aorta of rats. Postoperatively, motor activity, temperature, and skin color of the hind limbs of the experimental animals were assessed. After one, three, and six months, the animals were removed from the experiment. A macroscopic assessment of the implantation site was performed to assess capsule formation and expansion at the graft site. A morphological examination of the conduit was then performed, assessing connective tissue capsule growth, neointimal formation, and the severity of the inflammatory response. **Results.** During surgery, the graft proved easy to suture (no cutting through, optimal suture tightening), and the anastomoses were leak-tight. In all nine cases, motor activity, temperature, and skin color of the lower limbs of the experimental animals were consistent with those of healthy rats. Morphological examination revealed neointimal formation in all cases. The implanted grafts remained patent throughout the observation period, and no aneurysmal dilation was observed. One animal, withdrawn after one month, and two animals, withdrawn after three months, showed the appearance of calcifications at the border of the prosthesis and neointima, which may indicate a low rate of native aortic tissue ingrowth into the graft wall. A moderate immune reaction to implantation was observed. A connective tissue capsule consisting of collagen fibers formed outside the graft, within which blood vessels were visible. **Conclusion.** Polyimide grafts appear promising and warrant further investigation.

Keywords: vascular surgery, vascular grafts, polymer grafts

For citation: Krivencov A. V., Aleksandrov V. N., Popryadukhin P. V., Yukina G. Yu., Ivankova E. M., Yudin V. E., Matrosov V. V., Khubulava G. G. Implantation of Polyimide Vascular Grafts in Small-Diameter Blood Vessels. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):67–72. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-67-72>.

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной смертности в мире. Несмотря на постоянно совершенствующиеся методы консервативной терапии, большое количество хирургических способов лечения сердечно-сосудистой патологии остаются в области, где еще не введены в клиническую практику оптимальные решения. Одной из таких проблем является протезирование артерий малого диаметра (менее 5 мм). Использование широко распространенных тканых протезов, протезов из политетрафторэтилена (ПТФЭ) показывает плохие результаты в первую очередь из-за гиперплазии неинтимы в области формирования анастомозов, раннего стенозирования, тромбообразования. Это объясняется тем, что в сосудах с большим внутренним диаметром артериальное давление крови достаточно

для омывания стенки сосуда, предотвращая агрегацию тромбоцитов и, следовательно, дальнейшее образование тромба и, как следствие, стеноз. Однако в сосудах с малым внутренним диаметром артериальное давление в стенке сосуда, как правило, ниже, и поэтому тромбоциты склонны агрегировать в зоне анастомоза без интактного эндотелиального слоя, что в дальнейшем приводит к тромбозу и стенозу [1, 2].

Областями, в которых актуально использование протезов малого диаметра, являются реваскуляризация коронарных артерий, артерий нижних конечностей, формирование артериовенозных фистул, случаи, когда традиционные аутографты невозможно использовать ввиду атеросклеротического поражения, недостаточных размеров артериальных графтов, варикозного расширения, тромбофлебита большой подкожной вены. Помимо этого следует отметить,

что забор аутологичного материала сопряжен с нарушением кровоснабжения в соответствующем регионе, а также с дополнительной травматизацией.

В настоящее время множество групп ученых ведут работы по созданию полимерного трубчатого протеза. Такие протезы после имплантации в сосуд заселяются фибробластами, макрофагами, покрываются изнутри неоинтимой и со временем приобретают стенку, схожую со стенкой нативного сосуда [3].

Существуют полимеры, которые со временем резорбируются, а на их месте остается кровеносный сосуд. В выборе материала такого протеза очень важно, чтобы время резорбции полимера и время ремоделирования были сопряжены. При слишком быстрой резорбции происходит гиперплазия неоинтимы, наблюдается иммунный ответ организма на продукты резорбции, а также нарушаются механические свойства, что может привести к формированию аневризмы протезированного участка [4]. Помимо резорбируемых полимерных протезов, разрабатываются нерезорбируемые, которые во многом лишены описанных недостатков.

Полиимид широко распространен в медицине в качестве компонента мембран-оксигенаторов, имплантируемых микроэлектронных устройств, используется при создании искусственных костей, мышц [5]. Этот материал имеет оптимальные механические свойства, обладает биосовместимостью, что позволяет его рассматривать в качестве перспективного материала для изготовления сосудистого протеза.

Целью данного исследования является изучение биосовместимости, удобства имплантации, механических свойств сосудистого протеза из полиимида в условиях эксперимента на крысах породы Wistar.

Материалы и методы исследования

Для изготовления полимерных протезов использовали триэтиламмонийную соль полиамидокислоты на основе пиромеллитового диангидрида и 4,4'-диаминодифенилового эфира (Sigma-Aldrich, Германия). Трубчатый протез получали с помощью метода электроформирования на установке Nanop-01A (Месс Со., Япония).

Была проведена серия экспериментов на 9 крысах породы Wistar массой 200–250 г. Работа с животными выполнена в соответствии с правилами использования экспериментальных животных (согласно принципам Европейской конвенции, Страсбург, 1986 г., и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996 г.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; протокол № 291 от 21.05.2024 г.

Под общей анестезией (0,2 ml Zoletili+0.025 ml Rometar) выполнен доступ: полная срединная лапаротомия. Под 7–10 кратном увеличении операционного микроскопа OPMI PICO (Carl Zeiss, Германия) выделяли интрааортальный отдел аорты. Через 3–5 мин

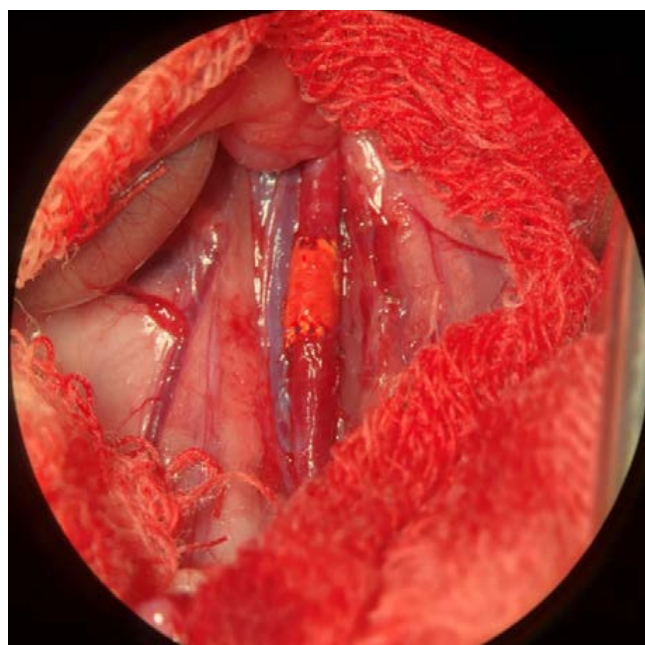


Рис. 1. Интраоперационная фотография имплантированного полиимидного протеза. Операционный микроскоп, увеличение $\times 7$

Fig. 1. Intraoperative photograph of the implanted polyimide graft. Surgical microscope, magnification $\times 7$

после введения внутривенно 300 Ед/кг гепарина пережимали поперек участок аорты ниже почечных артерий и над ее бифуркацией. Аорту между клипсами-зажимами поперечно рассекали. Нитью Prolen 10/0 одиночными швами накладывали анастомозы по типу «конец в конец», между образцом протеза и проксимальным, дистальным отделами брюшной аорты. Длина трансплантата составляла 5–8 мм, внутренний диаметр протеза – 1,2 мм. Время ишемии нижних конечностей составляло 30 ± 5 минут (рис. 1). Переднюю брюшную стенку послойно ушивали атравматическими иглами с нитью Prolen 5/0. После операции крыс содержали в индивидуальных клетках, животные получали свободный доступ к воде и стандартную диету. В послеоперационном периоде оценивали двигательную активность, цвет, температуру задних конечностей.

Для проведения морфологического исследования животных выводили через один, три, шесть месяцев. Оценивали проходимость, клеточный состав стенки полимерного протеза, степень развития соединительной ткани, неоинтимы.

После выведения животного из эксперимента протезы сосудов промывали при помощи инсулинового шприца небольшим количеством физиологического раствора. Протез вместе с анастомозами сутки фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заключали в парафин для последующего анализа. Использовали стандартную гистологическую процедуру, получали парафиновые срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином (BioVitrum, Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

Двигательная активность экспериментальных животных, температура, цвет нижних конечностей не отличались от таковых у неоперированных крыс.

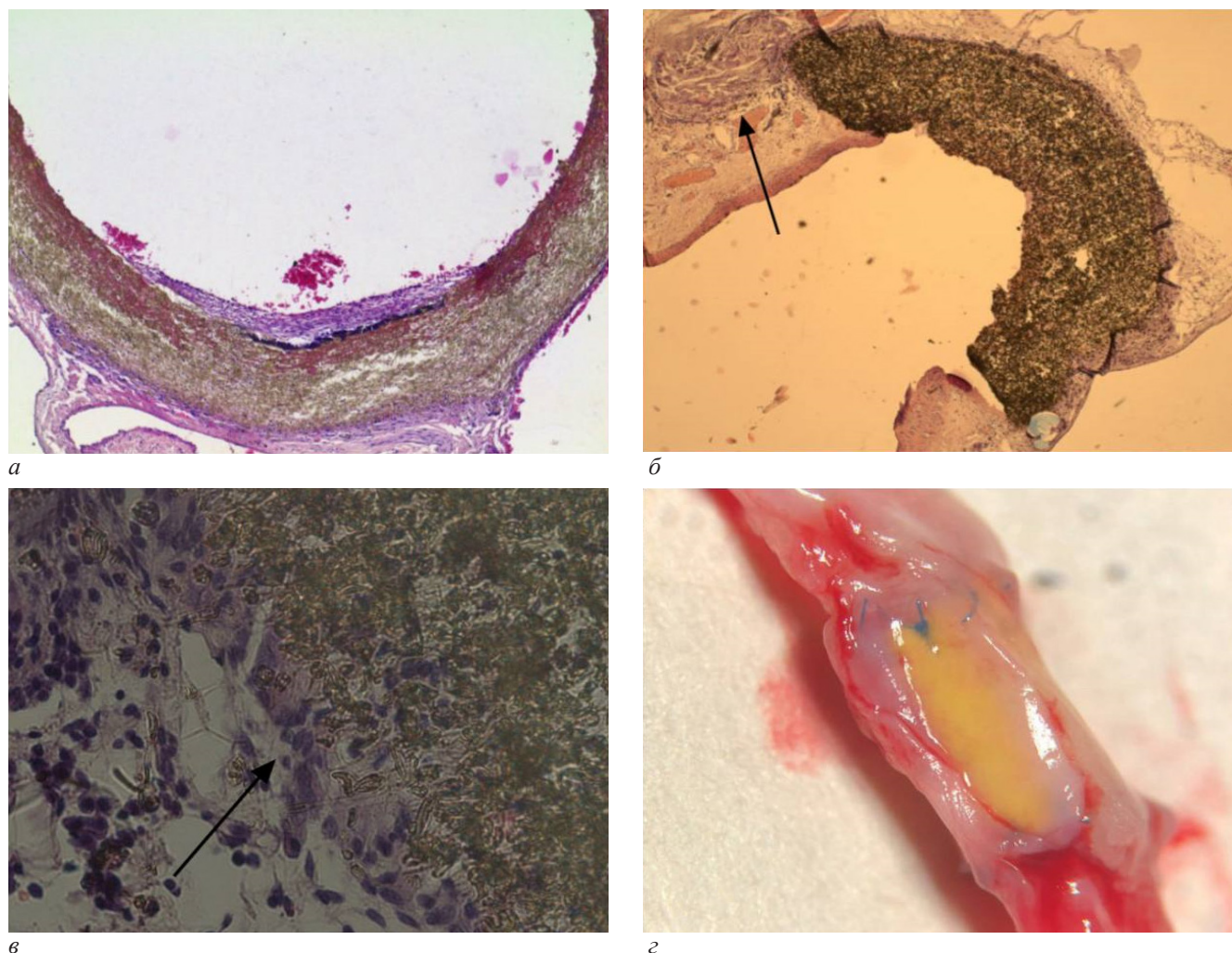


Рис. 2. Данные морфологического исследования: *а–в* – нарастание интимы с нативного сосуда на протез; *а* – гистологический препарат при увеличении 50×, полученный через месяц после имплантации протеза, отмечается пропитывание ткани протеза кровью, нарастание неоинтимы, формирование соединительнотканной капсулы; *б–г* – результаты исследования через 3 месяца; *б* – при увеличении 50× отмечается очаг продуктивного воспаления (указывает стрелка); *в* – при увеличении 600× продемонстрированы эндотелиоциты, выстилающие внутренний просвет протеза; *г* – формирование соединительнотканной капсулы, vasa vasorum

Fig. 2. Morphological examination data: *а–б* – demonstrate the growth of intima from the native vessel to the graft; *а* – histological preparation (magnification ×50) obtained one month after graft implantation, showing blood impregnation of the graft tissue, neo-intimal growth, and connective tissue capsule formation; *б–г* – the study results after 3 months; *б* – (magnification ×50), there is a focus of productive inflammation (indicated by the arrow); *в* – (magnification ×600) demonstrates the endotheliocytes lining the inner lumen of the graft; *г* – formation of a connective tissue capsule, vasa vasorum

Имплантация не сопровождалась значимым кроветечением сквозь стенку протеза, который показал себя удобным для наложения швов (отсутствие прорезывания, оптимальное затягивание нитей); анастомозы герметичны.

По данным морфологического исследования на внутренней поверхности протеза уже через месяц образовывалась неоинтима, что способствовало профилактике тромбообразования. Гиперплазии неоинтимы не наблюдалось. Во всех случаях сохранялась проходимость протезированного участка. В ответ на имплантацию протезов отмечалась типичная иммунная реакция, проявляющаяся в присутствии в стенке протезов макрофагов и гигантских многоядерных клеток инородных тел в умеренном количестве. У одного животного, выведенного из эксперимента через месяц, и у двух, выведенных через 3 месяца, отмечалось появление кальцинатов на границе протеза и неоинтимы, что может говорить о низкой скорости врастания тканей нативной аорты в стенку протеза. Не было замечено признаков появ-

ления аневризматического расширения стенки протеза, что говорит о стабильности упругих свойств материала. Снаружи протеза формировалась соединительнотканная капсула, представленная коллагеновыми волокнами, в которой определялись кровеносные сосуды (рис. 2).

Полученные в ходе экспериментов данные показали перспективность использования полиимидных сосудистых протезов малого диаметра в качестве шунтов для реваскуляризации артерий нижних конечностей, коронарных артерий, ввиду их атромбогенности благодаря быстрому формированию неоинтимы, отсутствию тенденции к ее гиперплазии, а также прочности и биосовместимости. Отсутствие резорбции ткани протеза, формирование соединительнотканной капсулы способствовали профилактике развития аневризм.

В настоящее время ведется активная работа по созданию тканеинженерных полимерных синтетических матриц для протезирования сосудов малого диаметра. Большое количество протезов из раз-

личных материалов проходят этап экспериментов на животных, а некоторые модели – клинические испытания. Фокус исследователей сосредоточен на многослойных полимерных матрицах, перспективно использование децеллюлизованных аллогraftов, в том числе в сочетании с полимерными матрицами [8].

Ведутся клинические эксперименты с использованием тканеинженерного протеза в виде матрицы, заселенной в биореакторе гладкомышечными клетками, в качестве сосудистого доступа для диализа.

По данным Tomasz Jakimowicz и соавторов, полученных в результате пятилетнего наблюдения, у 22 (76 %) из 29 пациентов, включенных в исследование, первичная проходимость была утрачена в течение основной части исследования (на 24-м месяце или ранее). К 60-му месяцу первичная проходимость сохранялась у одного пациента, а вторичная – у 10 [9].

Клинические исследования ведутся по применению тканеинженерных децеллюлизованных сосудов. Herrmann и соавторы в качестве кондуита при коронарном шунтировании (КШ) использовали криоконсервированные вены с предварительно удаленным эндотелием. Перед имплантацией graftы заселялись аутологичными эндотелиальными клетками. Результаты показали, что при 6-месячном и 12-месячном послеоперационном наблюдении проходимость трансплантатов составила 80 % и 50 % соответственно [10].

Помимо описанного graftа для КШ, рассматривается применение шунта на основе полиуретана, заселенного аутологичными мышечными и эндотелиальными клетками, однако на доклиническом этапе была выявлена высокая вероятность формирования тромбоза [11]. Graft из бактериальной целлюлозы, также несмотря на хорошие механические свойства, низкую иммуногенность и атромботичность, отличался очень низкой проходимостью в послеоперационном периоде [12].

На настоящем этапе у разрабатываемого протеза из полиимида не было зафиксировано проблем с долгосрочной проходимостью, что выгодно отличает его от предшественников и создает большие перспективы его применения.

Выводы

В ходе исследования были доказаны биосовместимость, что проявилось в виде формирования неоинтимы и соединительнотканной капсулы, а также хорошие механические свойства полимерных протезов, обуславливающие отсутствие аневризм в области имплантации. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование полимерных протезов малого диаметра из ароматического полиимида для дальнейшего исследования на крупных животных, физиология которых в большей степени схожа с человеческой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financing

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30003). / The study was supported by Russian Science Foundation (project № 19-73-30003).

Литература/ References

1. Drews JD, Miyachi H, Shinoka T. Tissue-engineered vascular grafts for congenital cardiac disease: Clinical experience and current status. *Trends Cardiovasc. Med.* 2017;27(8):521-531. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.013>.
2. Sayers RD, Raptis S, Berce M, Miller JH. Long-term results of femorotibial bypass with vein or polytetrafluoroethylene. *J. Br. Surg.* 1998;85(7):934-938. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00765.x>.
3. Naito Y, Shinoka T, Duncan D, et al. Vascular tissue engineering: Towards the next generation vascular grafts. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2011;30;63(4):312-323. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.001>.
4. Понов Г. И., Вавилов В. Н., Попрыдухин П. В. Оценка тканеинженерного сосудистого имплантата на основе биodeградируемой матрицы и мезенхимных стромальных клеток в хроническом эксперименте in vivo // *Цитология.* 2022. Т. 64, № 6. С. 591–599. [Popov GI, Vavilov VN, Popryadukhin PV. Evaluation of Tissue-Engineered Vascular Grafts Based on the Biodegradable Scaffold and Mesenchymal Stem Cells in the Long-Term in vivo Experiment. *Cytology.* 2022;64(6):591-599. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0041377122060098>.
5. Shu J, Zhou Z, Liang H, Yang X. Polyimide as a biomedical material: advantages and applications. *Nanoscale advances.* 2024;6(17):4309-4324. <https://doi.org/10.1039/d4na00292j>.
6. Popryadukhin PV, Popov GI, Yukina GY, et al. Tissue-Engineered Vascular Graft of Small Diameter Based on Electrospun Polylactide Microfibers. *Int J Biomater.* 2017;2017:9034186. <https://doi.org/10.1155/2017/9034186>.
7. Александров В. Н., Кривенцов А. В., Михайлова Е. В., и др. Протезы из децеллюляризированной аорты и биорезорбируемого материала в эксперименте in vivo // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017. Т. 2, № 58. С. 120-125. [Alexandrov VN, Kriventsov AV, Mikhailova EV, et al. Prostheses from the decellularized aorta and bioresorbable material in vivo, *Bulletin Of The Russian Military Medical Academy.* 2017;2(58):120-125. (In Russ.)].
8. Durko AP, Yacoub MH, Kluin J. Tissue Engineered Materials in Cardiovascular Surgery: The Surgeon's Perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2020;15(7):55. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00055>.
9. Jakimowicz T, Przywara S, Turek J, et al. Five Year Outcomes in Patients with End Stage Renal Disease Who Received a Bioengineered Human Acellular Vessel for Dialysis Access. *EJVES Vasc Forum.* 2022;10(54):58-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsyf.2022.01.003>.
10. Herrmann FEM, Lamm P, Wellmann P, et al. Autologous endothelialized vein allografts in coronary artery bypass surgery – Long term results. *Biomaterials.* 2019;212:87-97. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.05.019>.
11. Desai M, Seifalian AM, Hamilton G. Role of prosthetic conduits in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):394-398. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.050>.
12. Weber C, Reinhardt S, Eghbalzadeh K, et al. Patency and in vivo compatibility of bacterial nanocellulose grafts as small-diameter vascular substitute. *J Vasc Surg.* 2018;68(6S):177S-187S.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.038>.

Информация об авторах

Кривенцов Александр Викторович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, руководитель кардиохирургического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1680-4914.

Александров Виктор Николаевич – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-9229-5293.

Попрядухин Павел Васильевич – канд. техн. наук, старший научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5478-5630.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. наук, доцент, зав. научной лаборатории патоморфологии Научно-клинического центра патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8888-4135.

Иванькова Елена Михайловна – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник лаборатории № 8 механики полимеров и композиционных материалов, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-4823-0695.

Юдин Владимир Евгеньевич – д-р физ.-мат. наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории № 8 механики полимеров и композиционных материалов, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-5517-4767.

Матросов Владимир Владимирович – ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0007-7631-9818.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель НИЦ ССХ, Первый Санкт-

Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

Authors information

Krivencov Alexandr V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Head, Cardiac Surgery Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1680-4914.

Alexandrov Viktor N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-9229-5293.

Popryadukhin Pavel V. – Candidate (PhD) of Technical Sciences, Senior Researcher, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5478-5630.

Yukina Galina Yu. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Associate Professor, Head, Scientific and Clinical Center of Pathomorphology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8888-4135.

Ivankova Elena M. – Candidate (PhD) of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Mechanics of Polymers and Composite Materials № 8, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-4823-0695.

Yudin Vladimir E. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Chief Researcher, Head of Laboratory № 8 Mechanics of Polymers and Composite Materials, Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-5517-4767.

Matrosov Vladimir V. – Resident in Cardiovascular Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0007-7631-9818.

Khubulava Gennady G. – Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head, Research Center for Cardiovascular Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

УДК 612.819.912: 611.141

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-73-81>Е. И. ЧУМАСОВ^{1,2}, Е. С. ПЕТРОВА¹, Д. Э. КОРЖЕВСКИЙ¹

Иммуногистохимическое выявление морфофункциональных особенностей легочных вен у крысы

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12² Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

196084, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5

E-mail: ua1ct@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.10.25 г.; принята к печати 07.11.25 г.

Резюме

Введение. Особенности гистологического строения мелких терминальных венозных сосудов в краниальном и каудальном сегментах левого легкого и их иннервация мало изучены. **Цель работы** – исследование особенностей гистологического и иммуногистохимического строения стенки легочных вен крысы. **Материалы и методы.** Объектом исследования служило левое легкое (ЛЛ) крыс Вистар массой 200–250 г (n=10). Изучали легочную вену (ЛВ) крыс Вистар, начиная от дистальных отделов до впадения в левое предсердие. Материал фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида, заливали в парафин. Парафиновые срезы (5 мкм) были изготовлены с помощью ротационного микротомы. На срезах после депарафинирования проводили иммуногистохимические (ИГХ) реакции для выявления нейральных маркеров: синаптофизина, тирозингидроксилазы и белка PGP 9.5; для выявления мышечных клеток использовали ИГХ-реакцию на актин саркомерный. **Результаты.** Показано, что в средней оболочке ЛВ крысы имеется два типа мышечной ткани: исчерченная сердечная мускулатура и истонченный субэндотелиальный слой гладких мышечных клеток (ГМК). В каудальном отделе ЛЛ большинство боковых ветвей ЛВ имеют мышечную стенку, состоящую из неравномерного тонкого слоя ГМК. В работе описана цитоархитектоника венозных собирательных капилляров, локализующихся в паренхиме респираторного отдела. Изучены строение и топография гладкомышечных сфинктеров, характерных для ветвей тонкостенных легочных вен с диаметром просвета от 25 до 50 мкм. Отмечено преобладание парасимпатической иннервации в краниальном сегменте сердечной мускулатуры стенки сосуда. Симпатическая иннервация ЛВ осуществляется тонким сплетением катехоламинергических постганглионарных терминальных варикозных аксонов, локализующихся между миокардиальным «футляром» и истонченным гладкомышечным слоем интимы сосуда. Протяженность этого слоя в каудальном направлении ограничивается пределами самого футляра. Отмечено отсутствие нервных структур вокруг тонкостенных венозных капилляров, снабженных гладкомышечными сфинктерами, а также в септах и ацинусах. **Заключение.** ИГХ-реакция на актин саркомерный позволяет изучать как кардиомиоциты, так и гладкомышечные клетки легкого. Описаны особенности строения стенки вен краниального и каудального отделов левого легкого крысы и отличия их иннервации. Результаты работы суммированы в виде схемы и могут представлять интерес для физиологов, хирургов и клиницистов при решении вопросов изучения сердечно-легочной патологии.

Ключевые слова: легкое крысы, гистология легочной вены, нервные структуры, иммуногистохимия, синаптофизин, тирозингидроксилаза, актин саркомерный

Для цитирования: Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э. Иммуногистохимическое выявление морфофункциональных особенностей легочных вен у крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):73–81. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-73-81>.

УДК 612.819.912: 611.141

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-73-81>Е. И. CHUMASOV^{1,2}, Е. С. PETROVA¹, Д. Э. KORZHEVSKII¹

Immunohistochemical Detection of Morphofunctional Features of Pulmonary Veins in Rats

¹ Institute of Experimental Medicine

12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine

5, Chernigovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 196084

E-mail: ua1ct@mail.ru

Received 06.10.25; accepted 07.11.25

Summary

Introduction. The histological structure of the small terminal venous vessels in the cranial and caudal segments of the left lung and their innervation remain poorly studied. **The aim** of this study was to investigate the histological and immunohistochemical structure of the pulmonary vein wall in rats. **Materials and Methods.** The object of the study was the left lung (LL) of Wistar rats weighing 200–250 g (n=10). The pulmonary vein (PV) of Wistar rats was examined, from its distal sections to

its entry into the left atrium. The material was fixed in zinc-ethanol-formaldehyde solution and embedded in paraffin. Paraffin sections (5 μm) were made using a rotary microtome. After deparaffinization, immunohistochemical (IHC) reactions were performed on the sections to detect neural markers: synaptophysin, tyrosine hydroxylase, and PGP 9.5 protein. An IHC reaction for sarcomeric actin was used to identify muscle cells. **Results.** The rat PV media was shown to contain two types of muscle tissue: cardiac muscle and a thinned subendothelial layer of smooth muscle cells (SMCs). In the caudal part of the LL, most lateral branches of the PV have a muscular wall consisting of an uneven thin layer of smooth muscle fibers. This work describes the cytoarchitecture of venous capillaries located in the parenchyma of the respiratory region. The structure and topography of smooth muscle sphincters characteristic of branches of thin-walled pulmonary veins with a lumen diameter from 25 to 50 μm were studied. A predominance of parasympathetic innervation in the cranial segment of the cardiac muscle of the vessel wall was noted. Sympathetic innervation of the PV is carried out by a thin plexus of catecholaminergic postganglionic terminal varicose axons localized between the myocardial “sheath” and the thinned smooth muscle layer of the vascular intima. The caudal extent of this layer is limited by the boundaries of the sheath itself. A lack of neural structures was noted around thin-walled venous capillaries equipped with smooth muscle sphincters, as well as in septa and acini. **Conclusion.** IHC reaction for sarcomeric actin allows the study of both cardiomyocytes and smooth muscle cells in the lung. Structural features of the venous wall in the cranial and caudal regions of the rat left lung and differences in their innervation are described. The results are summarized in a diagram and may be of interest to physiologists, surgeons, and clinicians studying cardiopulmonary pathology.

Keywords: rat lung, pulmonary vein histology, nerve structures, immunohistochemistry, synaptophysin, tyrosine hydroxylase, sarcomeric actin

For citation: Chumasov E. I., Petrova E. S., Korzhevskii D. E. Immunohistochemical Detection of Morphofunctional Features of Pulmonary Veins in Rats. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):73–81. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-73-81>.

Введение

Несмотря на имеющиеся в литературе многочисленные работы, посвященные изучению строения и функции венозных сосудов легких человека и животных, остается еще много нерешенных вопросов. Известно, что мышечная оболочка стенки легочной вены (ЛВ) снабжена поперечно-полосатыми мышечными волокнами [1–4]. При исследовании этих структур обнаружены признаки не только ритмических сокращений, но и сложной электрофизиологической активности [5–7], что может свидетельствовать о наличии активного обратного транспорта венозной крови от легких к сердцу. Авторы пришли к мнению, что дисфункция легочных вен играет ключевую роль в развитии легочно-сердечной недостаточности. Большинство работ, посвященных изучению морфологического строения легочных вен выполнены в 1990-е годы. В литературе недостаточно данных, касающихся морфологических особенностей строения двух мышечных тканей в стенке ЛВ (поперечно-полосатой и гладкомышечной) и артериальных сфинктеров в различных отделах левого легкого. Мало внимания уделяется исследованию структурных элементов сосудов малого диаметра (легочных вен и капилляров менее 50 мкм), их гистологии и функции. Практически отсутствуют данные об иннервации различных отделов стенки ЛВ, начиная от альвеолярного отдела и вплоть до вхождения в левое предсердие. На эту тему имеются лишь немногочисленные работы [8–11]. Ранее показано, что легкие хорошо иннервированы [12]. В различных отделах были обнаружены и описаны ганглии, нервные сплетения, нервные волокна парасимпатической и симпатической природы, рецепторные аппараты, параганглии [4, 12, 13]. Известны источники иннервации: нервные стволы и сплетения экстрамуральных и вегетативных ганглиев парасимпатического и симпатического отделов нервной системы, а также интрапульмональные микроганглии. Морфологические особенности строения венозных сосудов и отчасти нервных аппаратов в легких животных и человека описаны с помощью применения гистологических и гистохимических исследований, электронной и кон-

фокальной микроскопии [2, 9, 10, 13, 14]. Но эти описания порой носят противоречивый характер в связи с различиями применяемых методов.

Цель настоящей работы – исследование особенностей гистологического и иммуногистохимического строения стенки легочных вен крысы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на крысах-самцах Вистар массой 200–250 г. ($n=10$). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол 1/25 от 27.01.2025 г.). Объектом исследования служили левые легкие крыс, которые фиксировали в течение 24 ч в растворе цинк-этанол-формальдегида (фиксаторе, хорошо зарекомендовавшем себя при проведении иммуногистохимических реакций на парафиновых срезах) [15]. Материал обезжизняли в спиртах возрастающей крепости и ксилоле и заливали в парафин. Парафиновые срезы были изготовлены с помощью ротационного микро-тома PfmRotary 3003 (PFM, Германия). На срезах толщиной 5 мкм после депарафинирования проводили иммуногистохимические (ИГХ) реакции для выявления нейральных маркеров: синаптофизина (Syn), тирозингидроксилазы (ТН) (для идентификации катехоламинергических структур) и белка PGP 9.5; для выявления мышечных клеток применяли ИГХ-реакцию на актин саркомерный (в разведении 1:150) (SpringBioscience, США). В работе использовали поликлональные кроличьи антитела к белку PGP 9.5 (в разведении 1:400) (SpringBioscience, США); поликлональные кроличьи антитела к Syn (в разведении 1:200) (SpringBioscience, США), поликлональные кроличьи антитела к ТН (в разведении 1:1000) (Abcam, Великобритания). Первичные антитела в нужном разведении наносили на гистологические

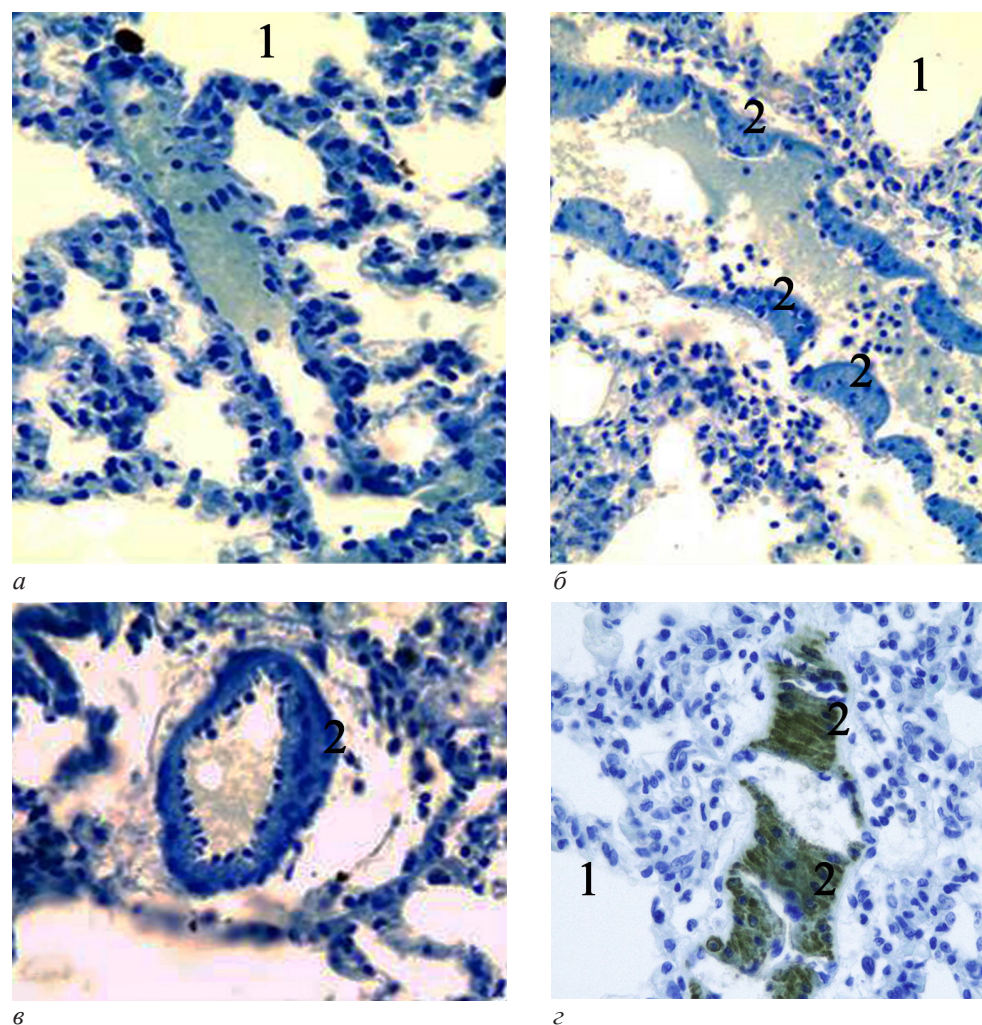


Рис. 1. Фрагменты широких венозных капилляров, окруженных периэндотелиальными сфинктерами, в альвеолярном отделе левого легкого крысы: 1 – альвеола; 2 – сфинктер; окраска толуидиновым синим (а–б); иммуногистохимическая реакция на актин саркомерный с подкраской толуидиновым синим (в). Ув.: $\times 400$

Fig. 1. Fragments of wide venous capillaries surrounded by periendothelial sphincters in the alveolar region of the left lung of a rat: 1 – alveolus; 2 – sphincter; toluidine blue staining (a–б), ICH reaction for sarcomeric actin with toluidine blue staining (в). Magnification $\times 400$

срезы после депарафинирования на 1-е сутки. В качестве вторичных реагентов использовали реактивы из набора RevealPolyvalent HRP/DAB Detection System kit (SpringBioscience, США) (разведение производителя). Для осуществления отрицательного контроля иммуногистохимических реакций на часть срезов вместо р-ра первичных антител наносили их разбавитель (Dako, Дания; сейчас – Agilent, США). Часть срезов окрашивали толуидиновым синим. Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM 750 (Leica, Германия) и цифровой камеры Leica ICC 50 (Leica, Германия). Для обработки изображений использовали программу LAS EZ (Leica, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологический и иммуногистохимический анализ материала показал, что бассейн сосудов легочной вены (ЛВ) левого легкого (ЛЛ) крысы хорошо выражен и представлен стволом и многочисленными ветвями, которые прослеживаются на значительном протяжении вдоль всего органа. При этом наружный ее диаметр заметно изменяется в краниально-каудаль-

ном направлении. В области ворот ЛЛ диаметр сосуда варьирует от 450 до 300 мкм, в проксимальном сегменте – от 280–180 мкм, в дистальном – 170–100 мкм, а в терминальных респираторных сегментах – 25 мкм.

Следует отметить, что средняя оболочка (*tunica media*) ЛВ крысы на всем протяжении имеет разное строение в зависимости от расположения в легком, от диаметра основного ствола и ветвей и от типа мышечной ткани. Установлена важная особенность строения ЛВ. Ее средняя оболочка на значительном протяжении (примерно на $\frac{2}{3}$ доли) покрыта «футляром» из пучков исчерченной сердечной мускулатуры и сильно истонченным субэндотелиальным слоем гладкомышечных клеток (ГМК). В дистальных сегментах ЛЛ, представленных альвеолярной тканью или паренхимой, находятся многочисленные разветвления мелких венозных сосудов диаметром менее 150 мкм, в которых мышечная стенка состоит только из тонкого неравномерного слоя ГМК.

Был проведен анализ цитоархитектоники венозных сосудов альвеолярной паренхимы, которые представляют собой систему собирательных капилляров и для которых характерно наличие специализированных

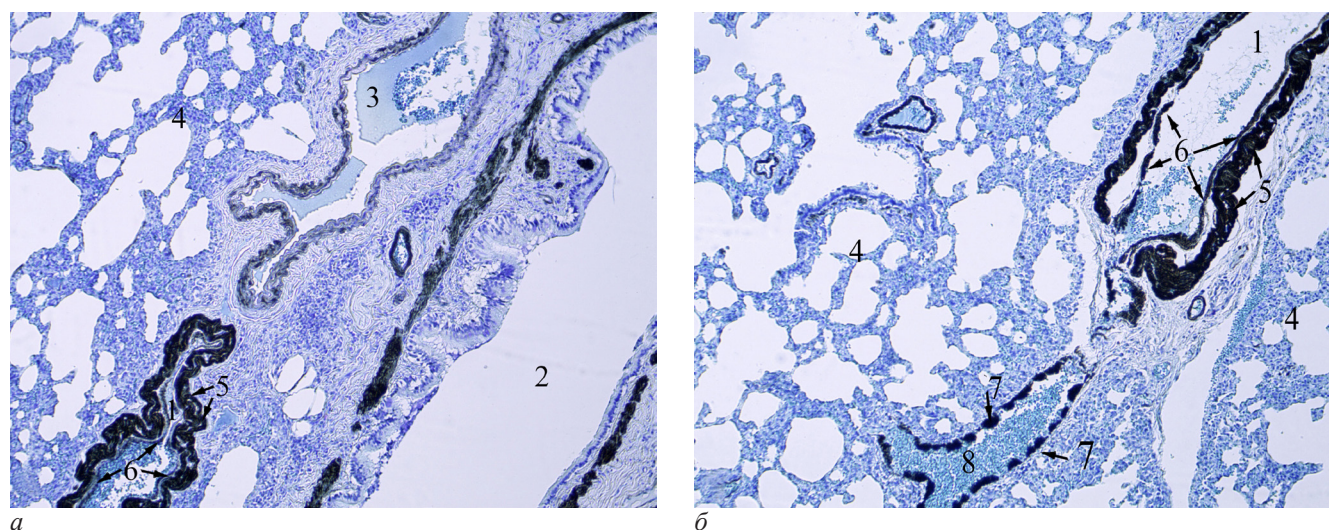


Рис. 2. Мышечные компоненты легочной вены, артерии и крупного бронха в левом легком крысы: 1 – легочная вена; 2 – бронх; 3 – артерия; 4 – паренхима легкого; 5 – наружная оболочка из миокардиоцитов; 6 – внутренний тонкий гладкомышечный слой ЛВ; 7 – «муфты» или сфинктеры вокруг собирающего широкого тонкостенного венозного сосуда (8). Иммуногистохимическая реакция на актин саркомерный. Подкраска толуидиновым синим. Ув.: $\times 100$

Fig. 2. Muscle components of the pulmonary vein, artery, and large bronchus in the left lung of a rat: 1 – pulmonary vein; 2 – bronchus; 3 – artery; 4 – lung parenchyma; 5 – outer sheath of myocytes; 6 – inner thin smooth muscle layer of the pulmonary vein; 7 – “cuffs” or sphincters around the collecting wide thin-walled venous vessel (8). ICH reaction for sarcomeric actin. Toluidine blue staining. Magnification $\times 100$

гладкомышечных сфинктеров. На основании гистологического анализа удалось выяснить, что обогащенная кислородом кровь из альвеолярного отдела дольки собирается в дренажную систему тонкостенных капилляров с широкими просветами (от 25–50 мкм), выстланных однослойным сильно уплощенным эндотелием. Эти сосуды находятся в тесном контакте с эндотелием обменных капилляров межальвеолярных перегородок, стенками эпителия ацинусов: альвеол и альвеолярных мешочков (рис. 1, а).

Характерно, что в том же месте среза нередко обнаруживаются тонкостенные сосуды, снабженные специальными структурными образованиями – сфинктерами (рис. 1, б–г). Они избирательно выявляются с помощью ИГХ-реакции на актин саркомерный (рис. 1, г) и локализуются вокруг капилляров паренхимы альвеолярного отдела дольки. Эти структуры наблюдаются по ходу тонкостенных сосудов и состоят из гипертрофированных, интенсивно иммунореактивных ГМК, ориентированных концентрически по отношению к эндотелию. На продольных срезах через сосуды они выглядят наподобие «муфт» или чередующихся выпуклых концентрических образований из пакетов ГМК – «подушек». Часть сфинктеров прослеживается, не прерываясь, на значительном расстоянии вдоль сосуда (рис. 2, б). По нашему мнению, эти картины отражают признаки проявлений активной мышечной контрактильности – стадий констрикции и дилатации специализированных (гипертрофированных) ГМК.

Капилляры с широкими просветами (35–50 мкм), снабженные ГМК-сфинктерами, направляются вверх (в краниальном направлении), дихотомически делятся на сосуды с диаметром более 50 мкм и образуют сегментарные боковые ветви, впадающие в основной вертикально расположенный осевой ствол ЛВ, как представлено на схеме (рис. 6). В краниальных отделах ЛЛ гистологическое строение стенки ЛВ изменяется. Тонкий гладкомышечный слой стенки дис-

тальных венозных сосудов продолжается. В верхней трети снаружи к нему присоединяется добавочная мышечная оболочка, состоящая из кардиомиоцитов. Вначале толщина ее составляет 20–35 мкм, в области ворот легкого – 100–150 мкм, а в области впадения в левое предсердие достигает 150–300 мкм. Далее клетки сердечной мышцы видны в крупных (диаметром более 100 мкм) легочных венах, где они полностью окружают стенку венозного сосуда. Под сердечной мускулатурой располагается тонкий неравномерный слой ГМК (рис. 3, а). Важно отметить, что в миокардиальной части мышечной стенки сосуда можно видеть поперечно-полосатую исчерченность, характерную для рабочего миокарда сердца (рис. 3, б).

Совершенно отчетливо видна граница, на которой можно видеть, как изменяется тканевой состав строения стенки вены. Эта граница определяется наличием в стенке ЛВ двух типов мышечной ткани: видно, что внутренний слой состоит из ГМК, который снаружи окружен слоем сердечной полосатой мышечной ткани (рис. 3, а).

С применением нейроиммуногистохимических реакций на белок PGP 9.5, Syn и TH была изучена иннервация легочной вены левого легкого крысы. В сердечном миокарде ЛВ были выявлены терминальные синаптические сплетения, состоящие из варикозных аксонов холинергической и катехоламинергической природы (рис. 4, а). Первые контактируют с миокардиоцитами стенки ЛВ и с гладкими миоцитами артериол vasa vasorum (рис. 4, 5).

Следует подчеркнуть, что нервные волокна холинергической парасимпатической природы локализуются повсеместно в миокардиальной стенке ЛВ, в то время как TH-иммунореактивные симпатические – слабо представлены. Немногочисленные TH-иммунопозитивные пучки симпатических постганглионарных волокон присутствуют в основном в соединительной ткани, жировой клетчатке адвен-

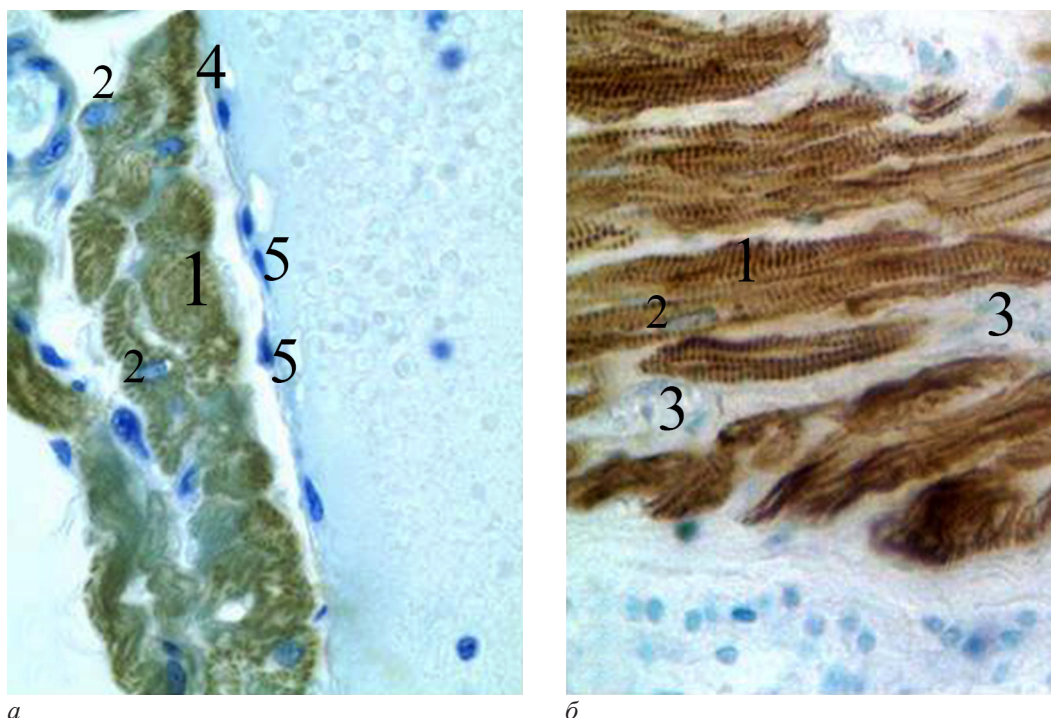


Рис. 3. Тонкое строение стенки легочной вены в краниальном отделе легкого: 1 – кардиомиоциты с поперечно-полосатой исчерченностью; 2 – ядра кардиомиоцитов; 3 – капилляр vasa vasorum; 4 – интима сосуда; 5 – эндотелиальные клетки. Иммуногистохимическая реакция на актин саркомерный. Подкраска толуидиновым синим. Ув.: $\times 400$

Fig. 3. Fine structure of the pulmonary vein wall in the cranial part of the lung: 1 – cardiomyocytes with transverse striation; 2 – cardiomyocyte nuclei; 3 – vasa vasorum capillary; 4 – vessel intima; 5 – endothelial cells. ICH reaction for sarcomeric actin. Toluidine blue staining. Magnification $\times 400$

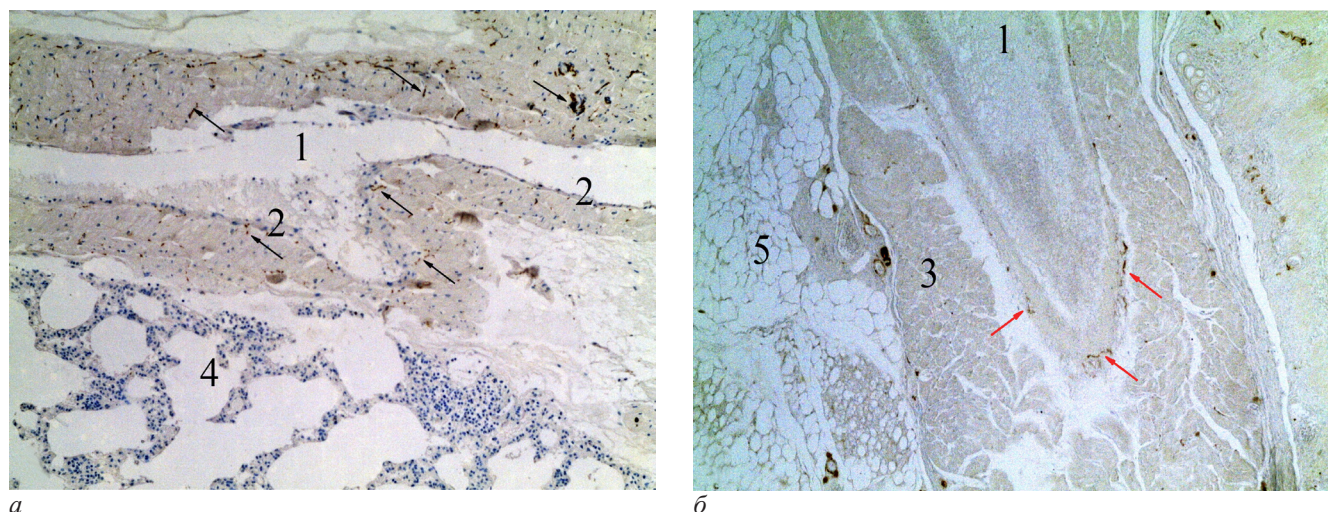


Рис. 4. Общий вид легочной вены половозрелой крысы: а – нейромышечные синаптические связи терминальной сети варикозных аксонов с поперечно-полосатыми пучками миокардиоцитов в стенке сосуда (черные стрелки); б – тонкая сеть симпатических аксонов на поверхности тонкого гладкомышечного слоя (красные стрелки); 1 – просвет легочной вены; 2 – эндотелий; 3 – мышечная оболочка ЛВ; 4 – альвеолярная ткань легкого; 5 – жировая ткань. Иммуногистохимические реакции на синаптофизин (а), на тирозингидроксилазу (б). Ув.: $\times 100$

Fig. 4. General view of the pulmonary vein of a mature rat: а – neuromuscular synaptic connections of the terminal network of varicose axons with striated bundles of cardiomyocytes in the vessel wall (black arrows); б – a thin network of sympathetic axons on the surface of a thin smooth muscle layer (red arrows); 1 – lumen of the pulmonary vein; 2 – endothelium; 3 – muscular membrane of the PV; 4 – alveolar tissue of the lung; 5 – adipose tissue. ICH reactions for synaptophysin (а) and for tyrosine hydroxylase (б). Magnification $\times 100$

тиции, вокруг мелких кровеносных сосудов. В то время как ТН-иммуноположительная терминальная сеть варикозных симпатических аксонов постоянно обнаруживается на серийных срезах между толстым миокардиальным и тонким гладкомышечным слоями мышечной стенки ЛВ (рис. 4, б).

Анализ продольных срезов легочной вены, выполненный на большем увеличении микроскопа, подтвердил, что синаптофизин-позитивные терминалы

тесно связаны как с миокардиоцитами, так и с гладкомышечными клетками vasa vasorum (рис. 5).

Важно отметить, что исследование иннервации ветвей ЛВ в терминальных отделах легкого с помощью отмеченных выше нейроиммуногистохимических методов не дало положительных результатов. Как видно на представленной ниже обобщающей схеме (рис. 6), в каудальном отделе легкого вокруг большинства дистально расположенных боковых ветвей

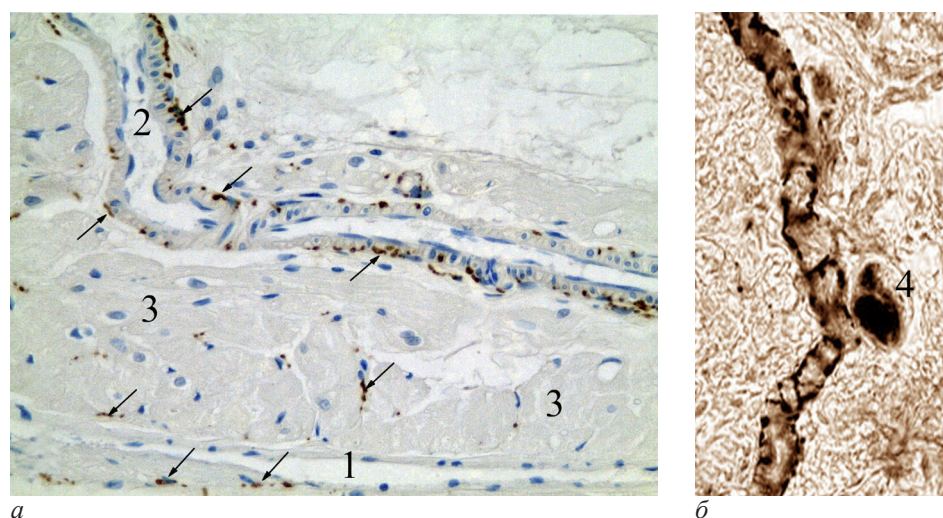


Рис. 5. Фрагмент иннервации легочной вены и артерии левого легкого крысы: *а* – иннервация миокардиальной мышечной оболочки легочной вены и ее vasa vasorum; *б* – нервный аппарат одной из обособленных ветвей грудного отдела аорты, снабжающих кровью ткани легкого; 1 – просвет легочной вены; 2 – артерия; 3 – мышечная оболочка стенки легочной вены, представленная кардиомиоцитами; стрелки – синаптофизин-позитивные терминалы, контактирующие как с клетками поперечно-полосатой мышечной ткани стенки сосуда, так и с ГМК; 4 – нервная клетка. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Подкраска толуидиновым синим (*а*). Ув.: $\times 200$ (*а*); $\times 400$ (*б*)

Fig. 5. Fragment of the innervation of the pulmonary vein and artery of the rat left lung: *a* – innervation of the myocardial muscular layer of the pulmonary vein and its vasa vasorum; *b* – nervous apparatus of one of the isolated branches of the thoracic aorta supplying blood to the lung tissue; 1 – lumen of the pulmonary vein; 2 – artery; 3 – muscular layer of the pulmonary vein wall, represented by cardiomyocytes; arrows – synaptophysin-positive terminals in contact with both striated muscle cells of the vessel wall and SMCs; 4 – nerve cell. ICH reaction for synaptophysin. Toluidine blue staining (*a*). Magnification $\times 200$ (*a*); $\times 400$ (*b*)

альвеолярной сети ЛВ нигде (ни вокруг венозных сосудов, снабженных артериальными сфинктерами, ни вокруг обменных капилляров межальвеолярных септ) не были выявлены нервные структуры.

Настоящая работа выполнена на левом легком крысы. Анатомия легких крысы отличается от других видов млекопитающих [2–4, 13], ЛЛ у крыс состоит только из одной доли, его размер превышает таковой правого легкого, имеет уплощенную форму без междолевой щели. Характеристика ЛЛ приводится в обзорной статье С. В. Зиновьева и др. (2021) [2], где авторы описывают расположение ствола ЛВ от ворот в ростральной четверти дорсомедиальной границы и в каудальном направлении вдоль дорсальной трети и нижней части, где главный ствол разветвляется на шесть первичных боковых ветвей. Общий вид развивающейся доли ЛЛ крысы на продольном гистологическом срезе представлен в одной из недавних работ Е. И. Чумасова и др. (2025) [4]. Результаты настоящей работы подтверждают имеющиеся данные об особом морфологическом строении левого легкого крысы, дополняют и уточняют их. Исследование, выполненное с применением ИГХ-методов, позволило изучить особенности стенки ЛВ. Известно, что разные отделы ЛВ у разных видов животных имеют различное гистологическое строение стенки. Еще в 1970-е годы было показано, что в стенке ЛВ имеются два типа мышечной ткани: сердечная мускулатура и гладкомышечные клетки [1, 17]. Причем отмечено, что кардиомиоциты сердечной мускулатуры, нами названные «футлярами», встречаются исключительно в крупных легочных венах [1, 5, 9]. Вопросы возвратного транспорта оксигенированной крови по легочным венам к левому предсердию крысы

в морфологическом и функциональном отношении остаются не до конца выясненными.

Считается, что система специализированных сосудистых «футляров» или «муфт», локализующихся в краниальной части ЛЛ [9], состоит не только из миокардиальных клеток, аналогичных рабочему миокарду сердца, но частично проводящему. Они окружают ЛВ в зависимости от наружного диаметра сосуда и прослеживаются, не прерываясь вокруг основного ствола (калибра от 400 мкм начала левого предсердия) и его боковых ветвей интрапульмонального отдела. Несмотря на то, что они описаны электронно-микроскопически еще в прошлом веке [1], мнения об их наличии, строении и функции в легких у различных видов млекопитающих дискуссионны [2]. В настоящей работе уточняются детали морфологического строения этих образований. В частности, иммуногистохимически показано сложное строение стенки ЛВ в краниальном отделе ЛЛ. Оказалось, что используемые нами антитела к актину саркомерному позволяют выявлять как кардиомиоциты поперечно-полосатой мышечной ткани, так и гладкомышечные клетки. Благодаря использованию ИГХ-реакции на актин саркомерный нами подтверждены имеющиеся в литературе наблюдения и получены новые факты о тонком строении стенки ЛВ. Показано, что, начиная от ушек левого предсердия основной ствол ЛВ состоит из двух слоев: наружного (из кардиомиоцитов), имеющего вид «футляра», и подлежащего под ним истонченного прерывающегося слоя гладких миоцитов. Оба слоя прослеживаются приблизительно на две-третьи ЛЛ. В этом месте наружный диаметр ЛВ составляет 400–500 мкм и уменьшается в каудальном направлении. Отмечено, в том месте, где

истонченный слой кардиомиоцитов заканчивается, слой гладкомышечной стенки области ветвления ЛВ продолжается и переходит на боковые сосуды диаметром менее 100 мкм. Вокруг многих из них можно видеть сфинктеры, образованные специализированными гладкомышечными клетками.

В нашей работе морфологическое исследование было начато с анализа венозных сосудов альвеолярной области – системы собирательных капилляров, локализующихся в паренхиме самых терминальных отделов органа, а также с изучения строения и топографии гладкомышечных сфинктеров, характерных для ветвей тонкостенных легочных вен, с диаметром просвета от 35 до 50 мкм. Роль этих сосудов, по нашему мнению, чрезвычайно важна. Во-первых, эта область на ранних стадиях эмбрионального развития [16] является источником васкуляризации, осуществляемой клетками мезенхимальной закладки, альвеолярной эпителиальной ткани презумптивного легкого крысы. И, во-вторых, именно в этой области происходит газообмен и складываются условия для осуществления регуляции обратного тока и доставки оксигенированной крови в основной ствол ЛВ и далее в левое предсердие.

Особого внимания заслуживает обсуждение данных, касающихся сфинктероподобных образований в легких.

Ранее с помощью световой, трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии были обнаружены и описаны также сфинктероподобные структуры в виде глубоких кольцевых сужений вокруг мелких легочных венозных сосудов в каудальном отделе [8, 14, 18]. Показано, что «пучки» мышечных волокон располагаются в круговом или наклонном направлении, или полностью окружают стенку сосуда за пределами тонкого непрерывного слоя клеток гладкой мускулатуры. Было сделано предположение, что такая структура отражает механизмы мышечной контрактильности – стадии констрикции и делятации ГМК. Позднее эти наблюдения были подтверждены электрофизиологически, была доказана способность к сужению и расширению легочных артерий и вен при использовании агонистов адренорецепторов, вазопрессина и ангиотензина II [5, 7]. В настоящем исследовании нами подробно описана сеть многочисленных тонкостенных венозных сосудов диаметром менее 100–50 мкм в каудальном отделе ЛЛ крысы; их стенка окружена лишь слоем эндотелия и неравномерно расположенными пучками гладких миоцитов, и, что особенно следует отметить – эти сосуды снабжены «артериальными» сфинктерами. Последние состоят из специализированных гипертрофированных ГМК. Мы предполагаем, что описанные нами сфинктеры имеют важное значение для регуляции кровообращения: с одной стороны их строение показывает, что они способны и выполняют функции тонических механизмов перистальтики (по-видимому, нерегулируемой). И что не менее существенно, эти образования аналогично механизму «помпа-насос» выполняют функции «перекачки» оксигенированной крови через ЛВ в левое предсердие.

Исследование иннервации сосудов бассейна ЛВ являются продолжением наших предыдущих иссле-

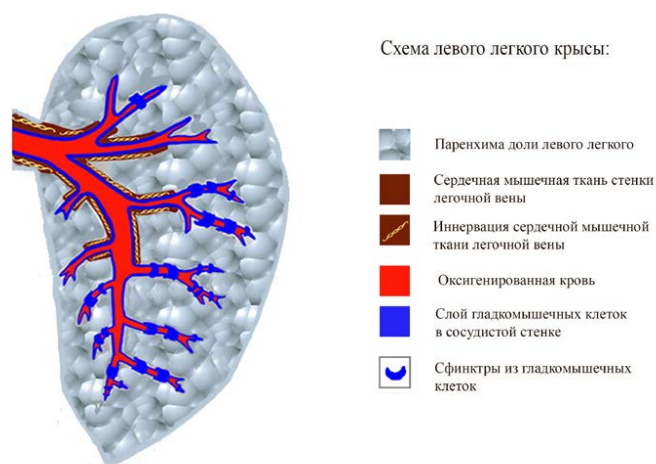


Рис. 6. Схема левого легкого крысы, на которой представлен венозный бассейн легочной вены. Центральное место вдоль всей продольной оси в краниально-каудальном направлении занимает основной главный легочный ствол. От него с противоположных сторон отходят от 4 до 6 боковых ветвей, а дистальнее по всему периметру в зоне альвеолярной паренхимы расположены терминальные веточки сосудов диаметром 25–50 мкм, снабженные ГМК-сфинктерами (оригинальная схема с частичным использованием графического изображения левого легкого крысы из статьи Y. Hosoyamada et al., 2010 [10])

Fig. 6. Schematic diagram of the rat left lung, showing the venous basin of the pulmonary vein. The main pulmonary trunk occupies a central position along the entire longitudinal axis in the cranial-caudal direction. From 4 to 6 lateral branches extend from it on opposite sides, and distally, along the entire perimeter in the alveolar parenchyma zone, terminal branches of vessels with a diameter of 25–50 μ m, equipped with smooth muscle sphincters are located (original diagram with partial use of a graphic image of the rat left lung from the article by Y. Hosoyamada et al., 2010 [10])

дований [11, 12]. Благодаря применению комплекса нейроиммуногистохимических маркеров (PGP 9.5, TH, синаптофизин) показано, что мышечные ткани стенки ЛВ (сердечный миокард и гладкая мускулатура) хорошо иннервированы. Узкопетлистые сплетения парасимпатических варикозных аксонов образуют синаптические контакты повсеместно с миокардиоцитами наружной оболочки ЛВ, а симпатические терминальные аксоны тесно связаны в основном с тонким гладкомышечным слоем сосуда. Они представляют собой не истинные нервно-мышечные синапсы, а контакты дистантного типа en passant. Следует отметить, что в мелких венах дистальных отделов легкого, снабженных сфинктерами, а также в паренхиме респираторного отдела, нервные структуры практически отсутствуют. Стенки интрапульмонарных артерий, приносящих венозную кровь, по нашим данным, не иннервируются.

Заключение

Таким образом, результаты исследования подтверждают имеющиеся в литературе данные об особом морфологическом строении левого легкого крысы, дополняют и уточняют их. Подтверждено, что средняя оболочка легочной вены крысы в краниальном отделе левого легкого имеет сложное строение. С использованием ИГХ-реакции на актин саркомерный было показано, что в ней находятся два типа мышечных клеток: кардиомиоциты и гладкомышечные клетки. Краниальный сегмент наружной части оболочки ЛВ на две трети своего протяжения покрыт

не только «футляром» исчерченной сердечной мускулатуры, но и сильно истонченным субэндотелиальным слоем гладких мышечных клеток. В отличие от краниального в каудальном отделе многочисленные ветви легочной вены имеют мышечную стенку, состоящую только из гладкомышечных миоцитов. В работе описана цитоархитектоника венозных сосудов и в респираторном отделе. Вокруг эндотелия тонких капилляров выявлены сфинктеры, которые состоят из гипертрофированных гладкомышечных клеток, экспрессирующих актин саркомерный.

Установлены иммуноморфологические различия интенсивности иннервации легочных вен в зависимости от диаметра сосудов и типа мышечной ткани в их стенках. Показано, что наиболее интенсивно иннервированы мышечные компоненты стенки стволовой части легочной вены. Отмечено преобладание парасимпатической иннервации в краниальном сегменте сердечной мускулатуры ее стенки. Симпатическая иннервация представлена тонким сплетением постганглионарных терминальных катехоламинергических варикозных аксонов, которое локализуется между миокардиальным «футляром» и истонченным слоем гладкомышечных клеток оболочки магистрального сосуда. Наиболее интенсивная парасимпатическая иннервация наблюдается в миокардиальной оболочке магистрального ствола легочной вены при впадении в левое предсердие и в интрапульмональной части одноименного сосуда. Симпатическая иннервация ЛВ осуществляется тонким сплетением катехоламинергических постганглионарных терминальных варикозных аксонов, локализующихся между миокардиальным «футляром» и истонченным гладкомышечным слоем интимы сосуда. Отмечено отсутствие нервных структур вокруг сети широких тонкостенных капилляров, а также в межальвеолярных септах. Полученные результаты работы суммированы в виде оригинальной схемы и могут представлять интерес для физиологов, хирургов и клиницистов при решении вопросов изучения сердечно-легочной патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financing

Данная работа выполнена в рамках государственного задания федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (FGWG-2025-003). / The work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (FGWG-2025-003).

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 1/25 от 27.01.2025 г.). / The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (Protocol № 1/25, January 27, 2025).

Литература / References

1. Ludatscher RM. Fine structure of the muscular wall of rat pulmonary veins. *J Anat.* 1968; 103(Pt 2):345-357.
2. Зиновьев С. В., Плехова Н. Г., Радков И. В. Морфофункциональные и гистохимические особенности строения левого легкого лабораторных аутбредных крыс-альбиносов // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021. № 4. С. 10–16. [Zinoviev SV, Plekhova NG, Radkov IV. Morphofunctional and histochemical features of the structure of the left lung of laboratory outbred albino rats // *Laboratory animals for scientific research.* 2021;4:10-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-04-02>
3. Кузьмин В. С., Алексеева Н. В., Розенштраух Л. В. Миокардиальная ткань торакальных вен позвоночных животных: происхождение и контроль биоэлектрических свойств // *Успехи физиологических наук.* 2017. Т. 48, № 3. С. 3–28. [Kuzmin VS, Alekseeva NV, Rosenshtaukh LV. Myocardial tissue of the thoracic veins of vertebrates: origin and control of bioelectric properties // *Advances in Physiological Sciences.* 2017;48(3):3-28. (In Russ.)].
4. Туров А. Н., Покушалов Е. А., Шугаев П. Л. Особенности входящей активации устьев легочных вен // *Вестник аритмологии.* 2006. № 45. С. 68–74. [Turov AN, Pokushalov EA, Shugaev PL. Features of incoming activation of the pulmonary vein orifices. *Vestn. arrhythmology.* 2006;45:68-74. (In Russ.)].
5. Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э. Структурные и иммуногистохимические особенности процесса становления иннервации воздухоносных путей и легких крыс // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2025. Т. 61, № 2. С. 97–107. [Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevsky DE. Structural and immunohistochemical features of the process of formation of innervation of the airways and lungs of rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2025;61(2):97-107. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0044452925020033>.
6. Almeida OP, Böhm GM, Carvalho MP, Carvalho AP. The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study. *J Morphol.* 1975;145:409-434. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051450403>.
7. Zhao Y, Packer CS, Rhoades RA. Chronic hypoxia impairs pulmonary venous smooth muscle contraction. *Respir Physiol.* 1995;100(1):75-82. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)00117-i](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)00117-i).
8. Rieg AD, Rossaint R, Uhlig S, Martin C. Cardiovascular agents affect the tone of pulmonary arteries and veins in precision-cut lung slices. *PLoS One.* 2011;6(12):e29698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029698>.
9. Hashizume H, Tango M, Ushiki T. Three-dimensional cytoarchitecture of rat pulmonary venous walls: a light and scanning electron microscopic study. *AnatEmbryol (Berl).* 1998;198(6):473-480. <https://doi.org/10.1007/s004290050197>.
10. Имнадзе Г. Г., Серов Р. А., Ревיוшвили А. Ш. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий // *Вестник аритмии.* 2003. №34. С. 44–49. [Imnadze GG, Serov RA, Revioshvili ASH. Morphology of the pulmonary veins and their muscular couplings, role in the occurrence of atrial fibrillation. *Bulletin of arrhythmia.* 2003;34:44-49. (In Russ.)].
11. Hosoyamada Y, Ichimura K, Koizumi K, Sakai T. Structural organization of pulmonary veins in the rat lung, with special emphasis on the musculature consisting of cardiac and smooth muscles. *AnatSci Int.* 2010;85(3):15215-15219. <https://doi.org/10.1007/s12565-009-0071-9>.
12. Чумасов Е. И., Ворончихин П. А., Коржевский Д. Э. Иннервация сердечной поперечнополосатой мышечной ткани легочных вен крысы // *Морфология.* 2011. Т. 140, № 6. С. 53–55. [Chumasov EI, Voronchikhin PA, Korzhevsky DE. Innervation of cardiac striated muscle tissue of the rat pulmonary veins. *Morphology.* 2011;140(6):53-55. (In Russ.)].

13. Чумасов Е. И., Ворончихин П. А., Коржевский Д. Э. Эфферентная иннервация сосудов и бронхов легкого крысы (иммуногистохимическое исследование) // *Морфология*. 2012. Т. 142. № 4. С. 49–53. [Chumasov EI, Voronchikhin PA, Korzhevsky DE. Efferent innervation of vessels and bronchi of the rat lung (immunohistochemical study). *Morphology*. 2012; 142(4):49-53. (In Russ.)].

14. Филиппова Л. В., Ноздрачев А. Д. Бронхолегочный нервно-рецепторный аппарат // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010 Т. 3, № 3. С. 54–77. [Filipova LV, Nozdrachev AD. Bronchopulmonary nerve-receptor apparatus. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2010;3(3): 54-77. (In Russ.)].

15. Aharinejad S, Bock P, Lametschwandtner A, Firbas W. Scanning and transmission electron microscopy of venous sphincters in the rat lung. *Anat Rec*. 1992;233:555-568. <https://doi.org/10.1002/ar.1092330410>.

16. Grigorev IP, Korzhevskii DE. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2018;10(2):156-165. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.19>.

17. Sparrow MP, Weichselbaum M, McCray PB. Development of the innervation and airway smooth muscle in human fetal lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(4):550-60. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.4.3385>.

18. Klavins JV. Demonstration of striated muscle in the pulmonary veins of the rat. *J. Anat*. 1963;97:239-241.

19. Schraufnagel DE, Patel KR. Sphincters in pulmonary veins. Anatomic study in rats. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:721-726. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.3.721>.

Информация об авторах

Чумасов Евгений Иванович – д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины; профессор кафедры биологии, экологии, гистологии, Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ua1ct@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4859-6766.

Петрова Елена Сергеевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: iempes@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0972-8658.

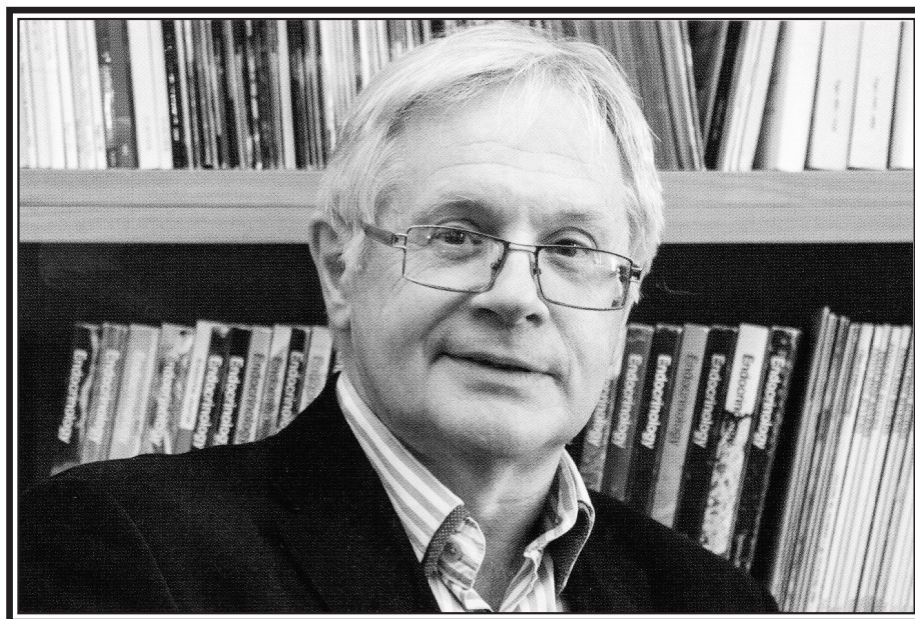
Коржевский Дмитрий Эдуардович – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. лабораторией, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dek2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2456-8165.

Authors information

Chumasov Evgeny I. – Doctor of Sciences in Biology, Professor, Senior Researcher, Institute of Experimental Medicine; Professor of Department of Biology, Ecology and Histology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ua1ct@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4859-6766.

Petrova Elena S. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: iempes@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0972-8658.

Korzhevskii Dmitry E. – MD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dek2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2456-8165.



Редколлегия журнала с прискорбием сообщает о том, что 11 ноября 2025 года ушел из жизни Александр Николаевич Шишкин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, член редакционного совета журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция».

Сотрудники журнала, ученики и все, кто знал Александра Николаевича, скорбят о его неожиданной кончине и выражают соболезнования родным и близким в связи с горькой утратой.

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России, 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 Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* Ф. И. О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как и в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах; 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 ≥ 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., et al. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(7):996-1006. <https://doi.org/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.)]. <https://doi.org/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 языках (Ф. И. О., 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 Ф. И. О. авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылки на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале;

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор *С. Н. Тульцева*
Ответственный секретарь – канд. биол. наук, доцент *В. А. Пугач*

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – А. И. Овчарова

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

From 01.02.2022:

- 1.5.5. – Pathological Physiology (Medical Sciences);
- 1.5.5. – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.1.9. – Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.15. – Cardiovascular Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.18. – Internal Medicine (Medical Sciences);
- 3.1.20. – Cardiology (Biological Sciences);
- 3.1.20. – Cardiology (Medical Sciences);
- 3.1.24. – Neurology (Medical Sciences);
- 3.3.1. – Human Anatomy (Medical Sciences);
- 3.3.3. – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.3.3. – Pathological Physiology (Medical Sciences).

From 28.12.2018 to 16.10.2022 r.:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

From 15.02.2023 r.:

- 3.1.25. – Radiology (Medical Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document. The best format is *.rtf as it excludes conflict between different versions of MS Word program.

2. Length of the manuscript should be about 20,000 typographical units.

3. Text formatting. Lettering should be in Times New Roman (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins from both sides. Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). Repeating blanks and excessive line breaks should be removed from the text in automatic regime through Microsoft word service «find and replace text».

4. The file with the text of the article, uploaded to the form for submission of manuscripts, should contain all the information for publication (including figures and tables). When registering on the journal's website, all authors must indicate ORCID!

Please organize your text according to the following template:

The UDC (Universal decimal classification). The UDC number is given in the upper left-hand corner on the first page of the article. The author chooses UDC in accordance with the topic of the article.

- *Authors of the article.* The authors' names should be indicated as follows: first name, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 150–200 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Hans Selye).

Additional information

- **Acknowledgements.** This section indicates individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.

- **Conflict of interest.** The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;

Reference list.

Reference list should comply with the requirements of the Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box.

References

Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., et al. 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. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.6.1648>.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal «Regional blood circulation and microcirculation», including on-line version».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – *T. D. Vlasov*
Scientific Editor – *S. N. Tultseva*
Executive Secretary – *V. A. Pugach*

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – A. I. Ovcharova

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022