



СМОЛЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

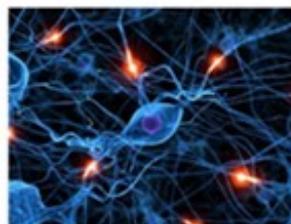
ISSN 2413 – 9246



4



2024



Смоленский медицинский альманах

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

Научное издание Смоленского государственного медицинского университета

№ 4

2024

Главный редактор Козлов Р.С.

Редакционный совет:

Авчинников А.В., Козлов Р.С., Кожурина А.А.

Редакционная коллегия:

Бекезин В.В., Власов Т.Д., Халепо О.В.

Авторы статей ознакомлены и согласны с правилами публикации.
Информация на официальном сайте СГМУ <http://smolgmu.ru/>

Материалы научного издания «Смоленский медицинский альманах»
индексируются в информационно-аналитической базе РИНЦ, размещаются в
научной электронной библиотеке КиберЛенинка.

Адрес редакции и издателя:

214019, Россия, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Крупской 28, к. 204
Тел. +7(4812) 55-02-75
E-mail: adm@smolgmu.ru

Альманах издается с 2015 г.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) – свидетельство
ПИ № ФС 77-78613 от 08 июля 2020 года

ФГБОУ ВО
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

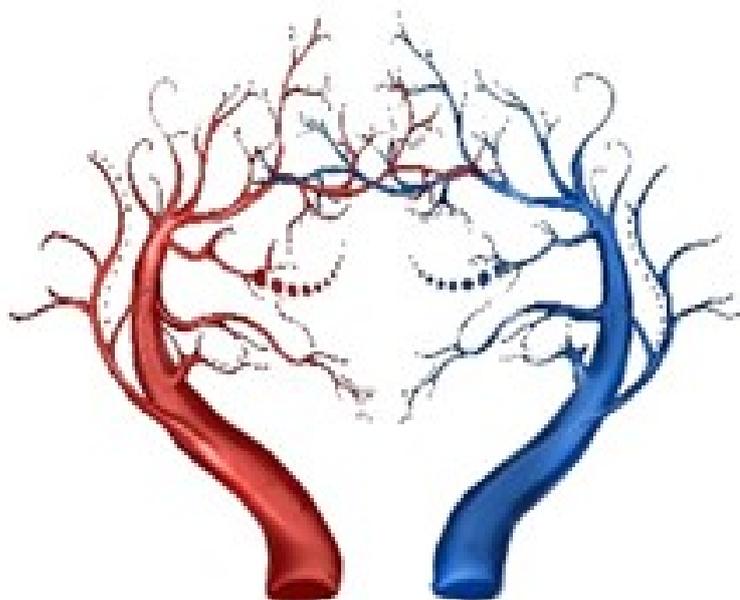
ФГБОУ ВО
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНЗДРАВА РФ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
КЛАСТЕР МЕДИЦИНСКОГО, ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ПРИБОРОСТРОЕНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЙ

МАТЕРИАЛЫ

Четвертой международной научно-практической конференции

«ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ»



приоритет2030[^]
лидерами становятся

КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОВОДИТСЯ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ
ПРОГРАММЫ СТРАТЕГИЧЕСКОГО АКАДЕМИЧЕСКОГО
ЛИДЕРСТВА «ПРИОРИТЕТ-2030» В ФГБОУ ВО СГМУ МИНЗДРАВА
РОССИИ.

Смоленск, 10-11 октября 2024 г.

УДК 616.16-005.6

EDN ZDICNY

DOI 10.37903/SMA.2024.4.1

□ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ПРОДЛЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРУПКИХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН.**Андожская Ю.С., Новикова А.С.**

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»

Россия, 197022, Санкт-Петербург, вл. Льва Толстого, 6/8

Andozhskaya@mail.ru – Андожская Ю.С.

Резюме. В национальных рекомендациях 2023 и европейских 2019 не определена тактика лечения хрупких пациентов с рецидивным тромбозом глубоких вен. Из-за геморрагического риска и на основании параметров микроциркуляции тактика лечения была изменена. 44 больных с повышенной кровоточивостью тканей после 3 месяцев лечения получали ривороксабан 10 мг в день, 14 больных с геморрагическим анамнезом - сулодексид 500 ЛЕ 2 раза в день 3 месяца, затем 250 ЛЕ 2 раза в день. У 39 больных использовали стандартную схему. У всех групп был достигнут хороший клинический результат без геморрагических осложнений.

Ключевые слова: рецидивный тромбоз глубоких вен, микроциркуляция, антикоагулянтная терапия, геморрагические осложнения

□ THE USE OF MICROCIRCULATION PARAMETERS IN DETERMINING THE TACTICS OF PROLONGED TREATMENT OF FRAGILE PATIENTS WITH RECURRENT DEEP VEIN THROMBOSIS.**Andozhskaya Y.S., Novikova A.S.**

FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH

6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Andozhskaya@mail.ru – Andozhskaya Y.S.

Abstract. The national recommendations of 2023 and European 2019 do not define the tactics of treatment of fragile patients with recurrent deep vein thrombosis. Due to the hemorrhagic risk and based on the parameters of microcirculation, the treatment tactics were changed. 44 patients with increased tissue bleeding after 3 months of treatment received rivoroxaban 10 mg per day, 14 patients with a hemorrhagic history received sulodexide 500 LE 2 times a day for 3 months, then 250 LE 2 times a day. The standard scheme was used in 39 patients. All groups achieved a good clinical result without hemorrhagic complications.

Key words: recurrent deep vein thrombosis, microcirculation, anticoagulant therapy, hemorrhagic complications

Введение. Применение ПОАК широко вошло в клиническую практику. Согласно рекомендациям, ESC 2019 [6] и проекту отечественных рекомендаций Ассоциации флебологов России (АФР) по профилактике, диагностике и лечению тромбоза глубоких вен 2023 года [2], ингибиторы Ха фактора являются препаратами первой линии при лечении тромбозов глубоких вен (ТГВ). Применение ПОАК эффективно и связано с меньшим геморрагическим риском в сравнении с НМГ и антагонистами витамина К в лечении ТГВ [1, 4]. Согласно указанным клиническим рекомендациям, после 6 месяцев лечения дозы ингибиторов Ха фактора можно снизить в 2 раза. Однако, в вышеуказанных рекомендациях не прописана тактика лечения хрупких пациентов в случаях повышенной кровоточивости тканей в ответ на ПОАК у пациентов с рецидивным ТГВ (РТГВ), однако отмечено, что при продленной терапии в отдельных случаях в качестве альтернативного препарата может быть использован сулодексид [2,7]. Сулодексид также рекомендован международными экспертами для продленной профилактики РТГВ у пациентов с высоким геморрагическим риском [3, 5, 8, 9]. При определении тактики лечения у этой сложной

группы пациентов мы опирались на дополнительный критерий — изменение параметров микроциркуляции (ПМЦ). У пациентов с повышенной кровоточивостью тканей в ответ на ПОАК и у пациентов с эпизодами геморрагических осложнений в течение месяца до начала антикоагулянтной терапии (АКТ) тактика лечения была изменена.

Цель. Используя ПМЦ, определить тактику продленного лечения хрупких пациентов с рецидивным ТГВ и возможности использования альтернативного эндотелиопротективного лечения с помощью препарата «Сулодексид».

Материалы и методы. Обследовано 83 хрупких пациента с рецидивным ТГВ, подтвержденным данными цветного дуплексного сканирования (ЦДС) без признаков флотации, 43 мужчины и 40 женщин в возрасте 42-89 лет. I группа — 44 пациента с повышенной кровоточивостью тканей и реактивностью микроциркуляторного русла, из них 14 пациентов — группа Ia с геморрагическими осложнениями в анамнезе (обострение язвенной болезни желудка, неспецифического язвенного колита, геморроидальное кровотечение, уретральное кровотечение, носовое кровотечение менее месяца назад), II группа (сравнения) — 39 пациентов.

С помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа регистрировали ПМЦ на ногтевом ложе 1-го пальца верхней конечности, используя датчик 25 МГц. Допплерограммы анализировали по форме и спектру кривых. Контрольное обследование выполняли через 21 день и через 2, 3, 6 месяцев АКТ.

Все больные, кроме группы Ia, получали ривароксабан в течение 21 дня по 15 мг 2 раза в день, и далее 20 мг один раз в день в течение 3 месяцев. Больные I группы, спустя 3 месяца АКТ, получали ривароксабан 10 мг один раз в день, больные II группы 20 мг один раз в день. Больные Ia группы получали сулодексид 500 ЛЕ 2 раза в день в течение 3 месяцев, а затем в поддерживающей дозе 250 ЛЕ 2 раза в день

Результаты. Выявлено, некоторое увеличение ПМЦ в I, Ia и II группах через 21 день лечения. ПМЦ практически не отличались в группах.



Рис. 1. Пример ПМЦ перед началом лечения

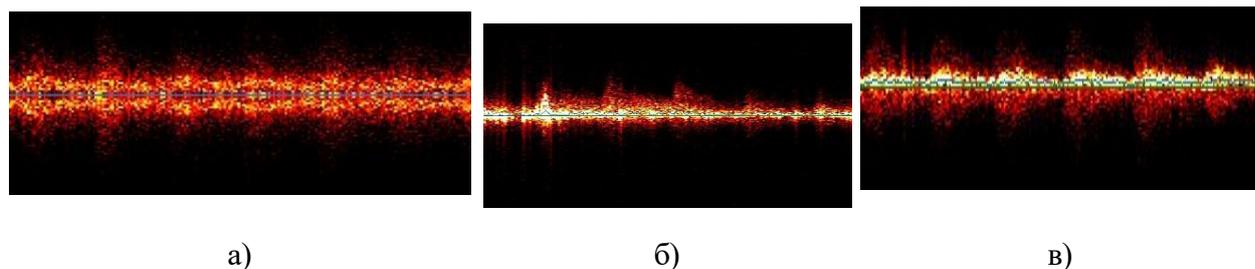


Рис. 2. Примеры ПМЦ через 21 день от начала лечения а) у пациентов I группы; б) у пациентов Ia группы); в) у пациентов II группы

Через 2 месяца лечения ПМЦ увеличились в группах I, Ia и II. В I группе ПМЦ были самыми высокими, а в группе Ia самыми низкими и значительно отличались между группами.

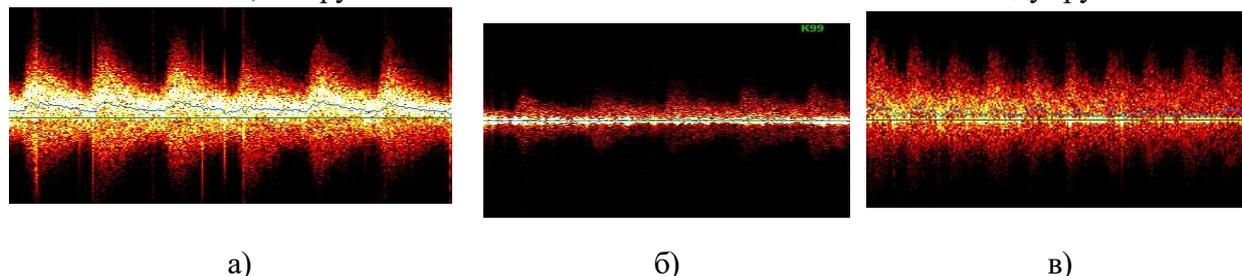


Рис. 3. Примеры ПМЦ через 2 месяца от начала лечения

а) у пациентов I группы; б) у пациентов Ia групп; в) у пациентов II группы

ПМЦ значительно увеличились в группе I через 3 месяца лечения. У больных этой группы выявлены проявления повышенной кровоточивости тканей в виде множественных подкожные гематом, геморрагической сыпи и кровоточивости десен. В группе Ia и II, ПМЦ практически не отличались от ПМЦ после 2 месяцев лечения. Геморрагических осложнений, повышенной кровоточивости тканей у больных этих групп не отмечалось.

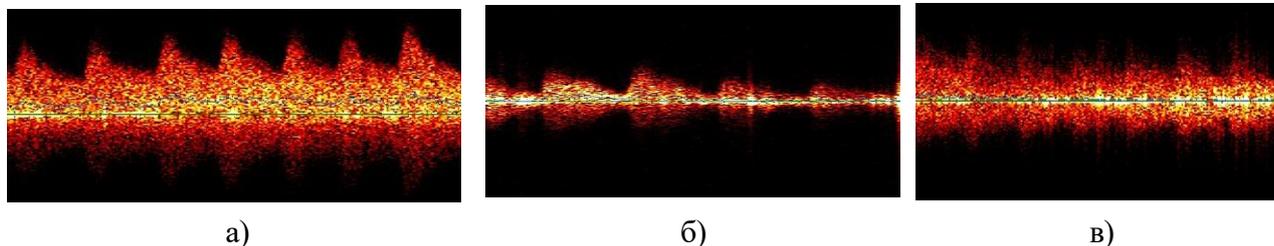


Рис. 4. Примеры ПМЦ через 3 месяца от начала лечения

а) у пациентов I группы; б) у пациентов Ia группы в) у пациентов II группы с кровоточивостью десен



Рис. 5. Пример ПМЦ у пациентов I группы через 3 месяца от начала лечения с кровоточивостью мочевого пузыря

Реканализация, согласно данным ЦДС, через 21 день лечения в группах I и II составила в среднем 40%, а в группе Ia 25%, через 2 месяца лечения — у I и II групп 70%, а в группе Ia — 50%, через 3 месяца у I и II групп — 90%, а в группе Ia 80% и была полной во всех группах после 6 месяцев лечения.

Рецидивов не было. Изменение ПМЦ хорошо коррелировало с данными ЦДС и процентом реканализации. Через 6 месяцев лечения жалобы на кровоточивость тканей в группе I практически отсутствовали, ПМЦ пациентов I группы практически не отличались от ПМЦ пациентов Ia и II групп.

Выводы. Мониторинг ПМЦ позволил своевременно изменить тактику лечения и избежать геморрагических осложнений у хрупких пациентов с повышенной реактивностью микроциркуляторного русла.

Уменьшенная дозировка ривароксабана была достаточно эффективна у группы с повышенной кровоточивостью тканей в ответ на ПОАК при продленной терапии РТГВ.

Применение судодексида у пациентов с геморрагическим анамнезом не вызвало новых геморрагических осложнений и значимого отклонения ПМЦ и позволило получить хороший результат, сопоставимый с результатами применения ПОАК при длительной профилактике.

Литература (references)

1. Лобастов К.В. и др. Амбулаторное лечение тромбоза глубоких вен ривароксабаном: опыт работы в одном центре // Флебология. — 2020. — Т.14, №2. — С. 99-106. DOI: 10.17116/flebo20201402199
2. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен // Рекомендации российских экспертов. Флебология. — 2023. — Т.17, № 3. — С. 152-296. DOI: 10.17116/flebo202317031152
3. Andreozzi G.M. et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Circulation. — 2015. — V.132, N20. — P. 1891-1897. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930

4. Barco S. et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial // *European heart journal*. – 2020. – V.41, N4. – P. 509-518. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz367
5. Bikdeli B. et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – Thieme Medical Publishers, Inc., 2020. – V.46, N8. – P. 908-918. DOI: 10.1055/s-0040-1716874.
6. Konstantinides S.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *European heart journal*. – 2020. – V.41, N4. – P. 543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
7. Kakkos S.K. et al. Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2021. – V.61, N1. – P. 9-82.
8. Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., Palareti G. et al. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a Bayesian network meta-analysis // *TH open*. – 2020. – V.4, N2. – P. 80-93. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731>.
9. Kearon C., Kahn S. R. Long-term treatment of venous thromboembolism // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2020. – V.135, N5. – P. 317-325. DOI:10.1182/blood.2019002364.

УДК 612.064:612.084:612.15
EDN WVILYJ
DOI 10.37903/SMA.2024.4.2

□ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРЕДАТОРНОГО СТРЕССА У КРЫС

¹Андреева И.В., ²Виноградов А.А., ²Симаков Р.Ю., ²Воронкова Л.О.

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 1

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 7

prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru – Андреева И.В.

Резюме. У крыс-самцов линии Wistar моделировали хронический предаторный стресс по методике В.Э. Цейликман и соавт. (2021). Выполняли исследование микроциркуляции кожи живота с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 (Россия). Выявлено снижение базовых показателей кожной микроциркуляции: показатель микроциркуляции уменьшился на 25,39%, показатель флакс – на 12,25%, коэффициент вариации – на 11,05%. Показатели нейрогенного тонуса, миогенного тонуса и индекса шунтирования увеличились на 70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно. Индекс эффективности микроциркуляции уменьшился на 5,22%.

Ключевые слова: кожа живота, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, предаторный стресс, крысы Wistar.

□ FEATURES OF SKIN MICROCIRCULATION IN MODELING CHRONIC PREDATORY STRESS IN RATS

¹Andreeva I.V., ²Vinogradov A.A., ²Simakov R.Yu., ²Voronkova L.O.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)

61/2, building 1, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 1129110, Russia

²Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov

7, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russia

prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru – Andreeva I.V.

Abstract. Chronic predatory stress was modeled in male Wistar rats using the method of V.E. Zeilikman et al. (2021). The study of microcirculation of the abdominal skin was performed using a laser Doppler flowmeter LAKK-02 (Russia). A decrease in the basic parameters of skin microcirculation was revealed: the microcirculation index decreased by 25.39%, the flax index – by 12.25%, the coefficient of variation – by 11.05%. The indices of neurogenic tone, myogenic tone and bypass index increased by 70.59%, 34.72% and 22.50%, respectively. The microcirculation efficiency index decreased by 5.22%.

Key words: abdominal wall skin, microcirculation, laser Doppler flowmetry, predatory stress, Wistar rats.

Введение. Хронический стресс оказывает выраженное влияние на большинство органов и систем организма. При этом состояние кожной микроциркуляции отражает изменения в микрососудистой системе и функции эндотелия всего организма, быстро реагируя на гормональные изменения [3]. Кожа является крупнейшим органом и характеризуется специфическим метаболизмом. Эпидермальный слой кожи не имеет прямой васкуляризации, и кислород и питательные вещества транспортируются из дермы путем диффузии. Метаболизм клеток эпидермиса можно рассматривать как уникальный и чувствительный маркер ранней дисфункции сосудистого кровообращения и метаболической регуляции [5]. Показатели кожной микроциркуляции адекватно отражают состояние системной микрососудистой дисфункции при

различных заболеваниях [4]. Показатели капиллярного кровотока в совокупности с гемореологическими и гемостазиологическими параметрами могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции [3]. Было показано, что с увеличением возраста крыс уменьшались базовые показатели микроциркуляции и показатели амплитудно-частотного спектра, за исключением переменной составляющей показателя микроциркуляции. Не выявлено статистически значимой зависимости показателя микроциркуляции в коже живота от пола животных [1]. Несмотря на важность изучения системы микроциркуляции у лабораторных животных, многие вопросы, в том числе связанные с воздействием хронического стресса, остаются спорными [2].

Цель исследования - изучить показатели микроциркуляции в коже живота у крыс при моделировании хронического предаторного стресса.

Методика. Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. Протокол исследования был одобрен на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №25 от 12.02.2021 г.).

Эксперимент по моделированию хронического предаторного стресса путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней проводили в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по методике В.Э. Цейликман и соавт. (2021). Перед началом эксперимента и после его окончания в экспериментальной группе (на 11 сутки в контрольной группе) в условиях наркоза (Золетил Virbac (Франция) 20–40 мг/кг массы, Ксилазин НИТАфарм (Россия) 5–10 мг/кг массы внутримышечно) выполняли исследование микроциркуляции кожи с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 (Россия) путем установки датчика на предварительно побритую поверхность кожи передней брюшной стенки. Проводили запись кривой тканевого кровотока в красном канале лазерного излучения (длина волны – 0,63 мкм). С помощью программного обеспечения ЛАКК-02 получали базовые показатели микроциркуляции (среднее арифметическое показателя микроциркуляции (MI), среднее квадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv)) и показатели амплитудно-частотного спектра (NT – нейрогенный тонус, MT – миогенный тонус, Shunt ind – показатель шунтирования, Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции).

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета статистических программ JASP 0.16.4.0. По критерию Шапиро-Уилка большинство показателей микроциркуляции не соответствовало закону нормального распределения. Поэтому при описании данных использованы показатели медиана (Me) и квартили (25% квартиль: 75% квартиль). Для сравнения независимых совокупностей использовали критерий Student и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Исходные показатели микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс контрольной группы составили: MI – 7,31 [5,73:8,53], σ – 2,26 [1,66:3,11], Kv – 18,38 [14,73:26,49], NT – 0,79 [0,65:0,91], MT – 0,74 [0,58:0,86], Shunt ind – 1,20 [0,92:1,35], Ind Eff – 1,15 [0,98:1,43].

На 11-й день наблюдения (в соответствии со сроком завершения эксперимента у животных экспериментальной группы) выявлено изменение базовых показателей микроциркуляции и показателей амплитудно-частотного спектра. При этом показатель MI увеличился на 3,09%, σ – на 28,51%, MT – на 4,11%, Shunt ind skin – на 5,08%, Kv уменьшился на 4,99%, NT – на 8,97%, Ind Eff skin – на 5,84%. Однако по критериям Student и Mann-Whitney достоверной взаимосвязи между показателями микроциркуляции в коже крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения не выявлено ($p > 0,05$).

В коже крыс экспериментальной группы до начала эксперимента показатель MI составил 7,13 (5,07:8,88), что было несколько ниже соответствующего показателя в контрольной группе. Исходные показатели микроциркуляции составили: σ – 1,47 [1,17:2,33], Kv – 17,01 [14,35:23,10], NT – 0,68 [0,59:0,78], MT – 0,72 [0,65:0,94], Shunt ind – 1,20 [0,97:1,34], Ind Eff – 1,15 [0,83:1,42].

Показатели σ , Kv, NT и MT были несколько меньше, чем у животных контрольной группы. Показатели Shunt ind и Ind Eff в экспериментальной и контрольной группах не различались. Это характеризует разброс индивидуальных и групповых показателей микроциркуляции кожи у интактных животных.

После окончания эксперимента показатель MI уменьшился на 25,39%, показатель σ – на 12,25%, показатель Kv – на 11,05%. Показатели NT, MT и Shunt ind в результате эксперимента увеличились на 70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно. Показатель Ind Eff уменьшился на 5,22%.

Заключение. При моделировании хронического предаторного стресса выявлено умеренное снижение базовых показателей и индекса эффективности микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс при выраженном увеличении показателей нейрогенного и миогенного тонуса и индекса шунтирования. Указанные изменения показателей микроциркуляции, вероятно, связаны с вазоконстрикцией сосудов микроциркуляторного звена в ответ на хроническое стрессовое воздействие.

Литература (references)

1. Андреева И.В., Телия В.Д. Особенности кожной микроциркуляции крыс различного пола и возраста // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2022. – Т.14, №1. – С. 217-234. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-217-234.
2. Чхайдзе И.З. Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т.21, №4. – С. 58-66. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.
3. Пугач В.А., Чефу С.Г., Тюнин М.А. и др. Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2023. – Т.22, №3. – С. 86-95. DOI:10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.
4. Yuan X., Wu Q., Shang F, et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2019. – V.41, N4. – P. 342-352. DOI: 10.1080/10641963.2018.1481424.
5. Shaffer F., Ginsberg J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms // *Frontiers in public health*. – 2017. – V.5. – P. 258. DOI:10.3389/fpubh.2017.00258.

УДК 616.61–003.72:[577.25]–028.77

EDN YBVHFD

DOI 10.37903/SMA.2024.4.3

□ МОДЕЛИРОВАНИЕ IN VITRO МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАФФИКА МЕЛКИХ КОНКРЕМЕНТОВ ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ**Баринов Э.Ф., Гиллер Д.И., Ахундова С.А.**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, ДНР, 83003, Донецк, пр. Ильича 16,
barinov.ef@gmail. – Баринов Э.Ф.

Резюме. Цель исследования – изучить активность рецепторов, модулирующих функцию мочеточника при спонтанной элиминации мелких конкрементов. В исследование включены 65 пациентов с наличием конкрементов в мочеточнике. Оценку агрегации Tc проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog. Выявлена гиперреактивность α -адренорецептора и АТ₁-рецептора, нормореактивность P2Y-рецепторов и аденозинового А2А-рецептора, а также гипореактивность P2X₁-рецептора и TR-рецептора, что предопределяет траффик мелких конкрементов при нефролитиазе.

Ключевые слова: нефролитиаз, мочеточник, активность рецепторов

□ IN VITRO MODELING OF THE MOLECULAR MECHANISMS OF SMALL NODULE TRAFFIC IN NEPHROLITHIASIS**Barinov E.F., Giller D.I., Akhundova S.A.**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky
16 Ilyich Ave., Donetsk, 83003, DPR, Russia
barinov.ef@gmail. – Barinov E.F.

Summary. The aim of the study was to investigate the activity of receptors modulating ureteral function during spontaneous elimination of small concretions. Sixty-five patients with the presence of concretions in the ureter were included in the study. Tc aggregation was assessed by turbidimetric method on ChronoLog analyzer. Hyperreactivity of α 2-adrenoreceptor and AT1-receptor; normoreactivity of P2Y-receptor and adenosine A2A-receptor; and hyporeactivity of P2X1-receptor and TR-receptor were revealed, which predetermines the traffic of small concretions in nephrolithiasis.

Key words: nephrolithiasis, ureter, receptor activity

Введение. Компенсаторные механизмы регуляции функции мочеточника при нефролитиазе (НЛТ) не получили должного освещения в литературе. Логично предположить, что механическое повреждение слизистой оболочки, активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (САС и РАС), ишемия и патобиохимические процессы в гладкомышечной ткани, наличие пиелонефрита и медикаментозная терапия оказывают влияние на моторику мочеточника. Данная гипотеза базируется на парадигме миогенной регуляции перистальтики мочеточника, которая инициируется активными пейсмекерными клетками, расположенными в почечной лоханке. Частота спонтанной элиминации мелких конкрементов (<6мм) сильно варьирует, что зависит от пола и возраста пациента, отдела мочеточника и выраженности воспалительной реакции в его стенке. В различных схемах литокINETической терапии (ЛКТ) основной акцент делается на медикаментозную релаксацию гладкой мышечной ткани [5]. Рандомизированные многоцентровые исследования не доказали преимущества такой терапии в отношении мелких конкрементов (≤ 6 мм). Вероятно, необходим дифференцированный подход к ЛКТ, поскольку при наличии средних (10-20мм) и крупных (>20мм) конкрементов действительно необходимо достигать максимальной релаксации ГМК в стенке мочеточника, тогда как траффик мелких конкрементов требует фазного усиления сократительной активности мышечной оболочки мочевыводящих путей (МВП). Элиминация конкрементов зависит от компенсаторных механизмов, направленных на усиление сократительной активности и/или

релаксации ГМК мочеточника. *Гипотеза*. Если при НЛТ функционирует системная и локальная регуляция перистальтики мочеточника, то при элиминации мелких конкрементов устанавливается сигнальная трансдукция, модулирующая функцию ГМК. В этом контексте исследование путей сигнализации, участвующих в сокращении и расслаблении ГМК, позволит приблизиться к пониманию механизмов, ответственных за нарушение выведения мелких конкрементов из мочеточника при ЛКТ. В качестве объекта исследований комплекса лиганд-рецептор могут использоваться тромбоциты (Тц) пациента, имеющие на плазмалемме разнообразный спектр рецепторов, экспрессия которых осуществлялась в процессе мегакариопоэза, в том числе, под влиянием факторов патогенеза НЛТ. Установлено, что активность Тц, сопровождающаяся секрецией веществ (пуриновых нуклеотидов, ионов Ca^{2+} , серотонина, тромбоцитарного фактора роста-PDGF, цитокинов и пр.) влияет на реологию крови, предопределяет выраженность геморрагии, исход гипоксии/реперфузии и репарации тканей, индукцию воспаления. В тоже время, следует признать недостаточность знаний, касающихся молекулярных механизмов регуляции различных реакций Тц на воздействие экзо- и эндогенных факторов. Подтверждением этого положения может быть ситуация, связанная с регуляцией компенсаторных реакций Тц при нефролитиазе.

Цель исследования – проанализировать *in vitro* на тромбоцитах активность основных рецепторов, способных регулировать сокращение (α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора, TP-рецептора кTxA₂) и релаксацию ГМК (аденозинового A₂-рецептора) у пациентов с наличием конкрементов мелких размеров в МВП.

Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и включало 65 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочеточнике; средний размер конкремента составил $4,2 \pm 1,2$ мм (min-max 1,0-6,0мм). Тромбоциты больных использовали в качестве модели для оценки функциональной активности α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора, TP-рецептора и аденозинового A₂-рецептора. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ и АДФ, ангиотензин-II и аденозин в концентрациях EC₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc; различие считалась статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Исследование рецепторного аппарата Тц на этапе госпитализации (до начала ЛКТ) выявило гиперреактивность α_2 -адренорецептора и AT₁-рецептора ($64,8 \pm 0,5\%$ и $58,5 \pm 0,8\%$), нормореактивность P2Y-рецепторов и аденозинового A₂-рецептора ($54,5 \pm 0,5\%$ и $52,8 \pm 0,5\%$), а также гипореактивность P2X₁-рецептора и TP-рецептора ($40,6 \pm 1,3\%$ и $40,0 \pm 1,8\%$). Кластер функциональной активности рецепторов может быть представлен следующим образом: активность α_2 -адренорецептора > активности AT₁-рецептора > активности P2Y-рецепторов > активности A₂-рецептора > активности P2X₁-рецептора = активности TP-рецептора.

Анализ множественной корреляции выявил связь между активностью α_2 -адренорецептора и AT₁-рецептора ($r=0,550$; $p<0,05$), что свидетельствует о влиянии симпато-адреналовой системы (САС) на активность РАС. В тоже время, наличие положительной корреляционной связи между активностью P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов ($r=0,633$; $p<0,05$), P2Y-рецепторов и A₂-рецептора ($r=0,519$; $p<0,05$), а также отрицательной связи –A₂-рецептора и P2X₁-рецептора ($r=-0,608$; $p<0,05$), отражает значимость локальных механизмов (метаболизма пуринов) в регуляции траффика мелких конкрементов. Сущность такой адаптивной реакции, обеспечивающей изменение продукции АТФ, АДФ и аденозина, может быть связана с необходимостью оптимизации фазы сокращения и расслабления ГМК при элиминации мелких конкрементов из мочеточника. Подтверждением этой гипотезы может быть отрицательная связь между активностью A₂-рецептора и P2X₁-рецептора ($r=-0,606$; $p<0,05$), AT₁-рецептора ($r=-0,432$; $p<0,05$) и α_2 -адренорецептора рецептора ($r=-0,388$; $p<0,05$), т.е. негативная регуляция рецепторов усиливающих транспорт Ca^{2+} посредством аденозинергической системы. Следовательно, основными механизмами регуляции моторики мочеточника при наличии мелких конкрементов являлись чрезмерная стимуляция α_2 -адренорецептора и AT₁-рецептора. Поскольку α_2 -

адренорецептор сопряжен с G_i -белком, а AT_1 -рецептор – с G_q белком, то можно ожидать синергизм эффектов адреналина и ангиотензина-II, обеспечивающий дополнительное повышение внутриклеточного Ca^{2+} . Данный эффект может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на усиление сокращения ГМК при траффике конкремента. Доказано, что стимуляция α_1 -адренорецепторов приводит к увеличению фазовой активности, так и базального тонуса мочеточника, причем агонисты были более эффективны в изменении фазовой активности мочеточника [4]. Ангиотензиновый AT_1 -рецептор представлен на мембране ГМК, в случае обструкции МВП экспрессия рецептора повышается. Модулирующее влияние ангиотензина-II на физиологическую и патофизиологическую регуляцию перистальтики МВП доказано [1]. AT_1 -рецептор может участвовать в потенцировании эффектов α_2 -адренорецептора на ГМК.

У обследованного контингента больных реактивность P_2Y -рецепторов находилась в диапазоне нормореактивности. По сути, функционирование соответствующих путей сигнализации свидетельствует о сохранении базальной (фоновой) сократительной активности ГМК у пациентов с конкрементами мелких размеров. Связь P_2Y -рецепторов с $G_{\alpha i}$ - и G_q -белками способствует повышению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и активации фосфолипазы C, а последующая стимуляция киназы MLC сопровождается увеличением сокращения ГМК. Обращает на себя внимание и нормореактивность аденозинового A_2 -рецептора, связанного со стимулирующим G_s -белком, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активации K^+ -каналов, вызывающих гиперполяризацию мембраны и релаксацию ГМК [3]. Данный путь внутриклеточной сигнализации ГМК обеспечивает физиологический уровень релаксации мышечной оболочки МВП, что является фактором поддержания баланса процессов сокращения и расслабления ГМК. Рецепторы P_2X_1 представляют собой управляемые АТФ катионные каналы, которые функционально важны для сокращения гладкой мышечной ткани [2]. TR -рецептор усиливает сократительную активность МОВ при развитии воспалительной реакции. В свете приведенных фактов, обнаруженная гипореактивность P_2X_1 -рецептора и TR -рецептора может трактоваться как фактор риска дисфункции мочеточника при длительном траффике мелких конкрементов, когда требуется включение аддитивных механизмов поддержания компенсаторных процессов в гладкой мышечной ткани.

Заключение. При наличии конкрементов мелких размеров в среднем отделе мочеточника, основные патогенетические факторы НЛТ оказывают влияние на моторику мочеточника. Защитная реакция организма, призванная обеспечить элиминацию конкрементов, развивается на фоне гиперреактивности α_2 -адренорецептора, AT_1 -рецептора и нормореактивности P_2Y -рецепторов, что может обеспечить усиление сократительной активности мышечной оболочки мочеточника. Десенситизация P_2X_1 -рецептора и TR -рецептора, вероятно, играет критическую роль в случаях длительной элиминации мелких конкрементов, поскольку из регуляции компенсаторных процессов мочеточника выпадают механизмы сигнализации способные дополнительно повышать уровень внутриклеточного Ca^{2+} .

Литература (references)

1. Comiter C.V. Pharmacology in Urology // Urologic Clinics. – 2022. – V.49, N2. – С. xv. DOI: 10.1016/j.ucl.2022.03.001
2. Fong Z. et al. Regulation of P_2X_1 receptors by modulators of the cAMP effectors PKA and EPAC // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – V.118, N37. – P. 2108094118. DOI: 10.1073/pnas.2108094118
3. Hao Y. et al. Targetable purinergic receptors P_2Y_{12} and A_2b antagonistically regulate bladder function // JCI insight. – 2019. – V.4, N.16. DOI: 10.1172/jci.insight.122112
4. Roshani H. et al. Pharmacological modulation of ureteric peristalsis in a chronically instrumented conscious pig model: effect of adrenergic and nitrenergic modulation // World journal of urology. – 2016. – V.34. – P. 747-754. DOI: 10.1007/s00345-015-1663-8
5. Talamini S. et al. Improved stone quality of life in patients with an obstructing ureteral stone on alpha-blocker medical expulsive therapy // International Urology and Nephrology. – 2024. – V.56, N4. – P. 1289-1295. DOI: 10.1007/s11255-023-03865-x

УДК 577.125.32:616-092
EDN YDYTUC
DOI: 10.37903/sma.2024.4.4

□ ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Бекезин В.В.¹, Пересецкая О.В.¹, Козлова Л.В.², Волкова Е.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

² ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница»
Россия, 214019, г. Смоленск, пр. Маршала Конева, д. 30в

³ ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска,
Россия, 214000, г. Смоленск, ул. Октябрьской революции, д. 16

Резюме. Цель: изучить возрастные особенности микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Методика. Проведено комплексное обследование 119 детей школьного возраста в Центре здоровья детей ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска, включающее антропометрию (вес, рост, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)) и лазерную доплеровскую флоуметрию кожи в области предплечья на анализаторе «Лазма ПФ» (Россия). Результаты. У детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с детьми 7-9 лет с избыточной массой тела или ожирением отмечается тенденция к усилению микроциркуляции (M , усл. ед.) при снижении M Nutr. Прирост микроциркуляции сопровождается увеличением коэффициента вариации колебаний кровотока (Kv (%)) с 26,4 % до 39,5 %. У детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с детьми 7-9 лет с избыточной массой тела или ожирением особенностью регуляции микроциркуляции является снижение кардио-респираторных и миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса, при увеличении роли нейрогенных механизмов. Заключение. Усиление показателей базовой микроциркуляции на фоне роста коэффициента вариации колебаний кровотока косвенно свидетельствуют о возможности снижения у детей с избыточной массой тела или ожирением компенсаторно-адаптационных (функциональных) резервов со стороны кардиоваскулярной системы.

Ключевые слова: дети с избыточной массой и ожирением, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

□ AGE FEATURES OF MICROCIRCULATION ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY IN OVERWEIGHT AND OBESITY CHILDREN

Bekezin V.V.¹, Peresetskaya O.V.¹, Kozlova L.V.², Volkova E.A.³

¹ Smolensk State Medical University
28, st. Krupskoy, Smolensk, 214019, Russia

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital
30v Marshal Konev Ave., Smolensk, 214019, Russia

³ Children's Clinical Hospital
16 st. October Revolution, Smolensk, 214000, Russia

Summary. Purpose: to study age-related features of microcirculation according to laser Doppler flowmetry in children with overweight and obesity. Methodology. A comprehensive examination of 119 school-age children was carried out at the Children's Health Center of the Children's Clinical Hospital in Smolensk, including anthropometry (weight, height, BMI (kg/m^2)) and laser Doppler flowmetry of the skin in the forearm area using the Lasma PF analyzer (Russia). Results. In children 14-15 years old with overweight or obesity, compared with children 7-9 years old with overweight or obesity, there is a tendency to increase microcirculation (M , arbitrary units) with a decrease in M Nutr. The increase in microcirculation is accompanied by an increase in the coefficient of variation of blood flow fluctuations (Kv (%)) from 26,4% to 39,5%. In children 14-15 years old with overweight or obesity, compared with children 7-9 years old with overweight or obesity, a feature of microcirculation regulation is a decrease in cardio-respiratory and myogenic mechanisms for regulating vascular tone, with an increasing role of neurogenic mechanisms. Conclusion. An increase in indicators of basic microcirculation against the

background of an increase in the coefficient of variation of blood flow fluctuations indirectly indicates the possibility of a decrease in compensatory-adaptive (functional) reserves of the cardiovascular system in children with overweight or obesity.

Key words: children with overweight and obesity, microcirculation, laser Doppler flowmetry

Введение. На сегодняшний день исследования функционирования системы микроциркуляции крови остаются в центре внимания учёных в связи с её вовлечённостью во многие жизненно важные процессы в организме человека [3, 5, 8]. Методы оптической неинвазивной диагностики уже успешно зарекомендовали себя в вопросах выявления расстройств периферического кровотока, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, инсульт), сахарного диабета 2 типа и других маркеров метаболического синдрома [1, 2, 4, 7].

Цель исследования: изучить возрастные особенности микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 230 детей школьного возраста в Центре здоровья детей ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска (зав. центром – Е.А. Волкова) в рамках профилактических осмотров школьников средних образовательных организаций г. Смоленска. Методом случайной выборки в исследование были включены 119 школьников.

В зависимости от возраста все обследованные школьники были разделены на 2 группы: 1-я группа - дети 7-9 лет ($n=73$) и 2-я группа - дети 14-15 лет ($n=46$). В дальнейшем в зависимости от индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) дети 1-й и 2-й групп были условно разделены на А (дети с ИМТ в пределах $\pm 1\text{SDS}$ ИМТ) и Б (дети с ИМТ в пределах $\geq +1\text{SDS}$ ИМТ) подгруппы. В 1-ю А и 2-ю А подгруппы вошли 50 и 28 детей соответственно. 1-ю Б и 2-ю Б подгруппы составили 23 и 18 детей соответственно. Гендерные различия между подгруппами отсутствовали.

Комплексное обследование школьников включало антропометрию (вес, рост, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)) и лазерную доплеровскую флоуметрию кожи в области предплечья на анализаторе «Лазма ПФ» (Россия) [6]. Оценивали следующие показатели микроциркуляции: M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (усл. ед.); M Nutr. – среднее значение нутритивного кровотока (усл. ед.); σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения M (усл. ед.); Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока (%); A_n и A_m – соответственно амплитуды колебаний кровотока (усл. ед.), обусловленные нейрогенным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса; A_d и A_c – амплитуды дыхательных и сердечных колебания кровотока (усл. ед.). Исследование микроциркуляции проводили в одинаковых условиях в течение 4 минут в области правого предплечья.

Статистические результаты исследования представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения для параметров, выраженных в непрерывной шкале с нормальным распределением. Различия между показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Состояние микроциркуляции (перфузии) и ее вариабельность у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) представлено в таблице 1. Выявлено, что у детей 7-9 лет с избыточной массой тела или ожирением (1-я Б подгруппа) регистрируется увеличение на 19,4 % среднего значения M (усл. ед., $p < 0,05$) по сравнению с детьми 1-й А подгруппы (усиление микроциркуляции происходит в основном за счет увеличения M Nutr. (прирост на 32 %)). При этом отмечается тенденция к снижению на 20,7 % коэффициента вариации колебаний кровотока (Kv (%)) у детей 1-й Б подгруппы по сравнению с детьми 1-й А подгруппы (снижение с 31,8 % до 26,4 %).

Отмечено, что у детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением (2-я Б подгруппа) регистрируется только тенденция к увеличению среднего значения M (усл. ед.) по сравнению с детьми 2-й А подгруппы (усиление микроциркуляции при этом в меньшей степени обусловлено увеличением M Nutr. (прирост на 11 %)). В то же время отмечается аналогичная

тенденция к снижению на 20,5 % коэффициента вариации колебаний кровотока (K_v (%)) у детей 2-й Б подгруппы по сравнению с детьми 2-й А подгруппы (снижение с 47,6 % до 39,5 %).

Таблица 1. Состояние микроциркуляции (перфузии) и ее вариабельность у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Группы ($M \pm SD$)	M (усл. ед.)	M Nutr. (усл. ед.)	σ (усл. ед.)	K_v (%)
1-я группа:				
1-я А подгруппа (n=50)	4,64±1,36	3,06±1,38	1,55±1,20	31,83±17,85
1-я Б подгруппа (n=23)	5,54±1,94*	4,04±2,08*	1,54±0,95	26,37±11,73*
2-я группа:				
2-я А подгруппа (n=28)	5,46±2,44	2,99±1,54	2,79±2,44	47,59±28,98
2-я Б подгруппа (n=18)	5,76±3,42	3,32±1,39	2,30±2,03"	39,51±33,25"

* - достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й А и 1-й Б подгрупп

" - достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й А и 1-й Б подгрупп

Параметры, характеризующие регуляцию микроциркуляции (перфузии) у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) представлены в таблице 2. У детей 7-9 лет с избыточной массой тела или ожирением (1-я Б подгруппа) особенностью регуляции микроциркуляции по сравнению с детьми из 1-й А подгруппы является уменьшение амплитуды дыхательных и сердечных колебания кровотока (A_d – на 12,3 % ($p < 0,05$); A_c – на 14,1 % ($p < 0,05$)).

Таблица 2. Показатели регуляции микроциркуляции у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Группы ($M \pm SD$)	A_n	A_m	A_d	A_c
1-я группа:				
1-я А подгруппа (n=50)	0,59±0,51	0,74±0,56	0,65±0,64	0,57±0,62
1-я Б подгруппа (n=23)	0,58±0,45	0,71±0,47	0,57±0,45*	0,49±0,42*
2-я группа:				
2-я А подгруппа (n=28)	1,02±0,79	1,09±0,88	1,14±0,95	0,97±0,84
2-я Б подгруппа (n=18)	1,10±1,04	1,01±0,93	0,83±0,83"	0,71±0,75"

* - достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й А и 1-й Б подгрупп

" - достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й А и 1-й Б подгрупп

У детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением (2-я Б подгруппа) особенностью регуляции микроциркуляции по сравнению с детьми из 2-й А подгруппы является наряду с более значимыми уменьшениями амплитуды дыхательных и сердечных колебания кровотока (A_d – на 27,2 % ($p < 0,05$); A_c – на 26,8 % ($p < 0,05$)) также разнонаправленные изменения амплитуды колебаний кровотока, обусловленные нейрогенным (тенденция к увеличению) и миогенным (тенденция к уменьшению) механизмами регуляции сосудистого тонуса.

Результаты исследования позволили выявить нижеследующие возрастные различия в состоянии микроциркуляции, а также ее вариабельности и регуляции у детей школьников:

- у детей 14-15 лет 2-й А подгруппы по сравнению с детьми 7-9 лет 1-й А подгруппы отмечается усиление микроциркуляции (M , усл. ед.) на 17,7 % при снижении M Nutr. Усиление микроциркуляции сопровождается увеличением коэффициента вариации колебаний кровотока (K_v (%)) с 31,8 % до 47,6 %;

- у детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с детьми 6-9 лет с избыточной массой тела или ожирением отмечается только тенденция к усилению микроциркуляции (M , усл. ед.) при снижении M Nutr. Незначимый прирост микроциркуляции сопровождается увеличением коэффициента вариации колебаний кровотока (K_v (%)) с 26,4 % до 39,5 %;

- у детей 14-15 лет с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с детьми 7-9 лет с избыточной массой тела или ожирением особенностью регуляции микроциркуляции является снижение кардио-респираторных и миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса, при увеличении роли нейрогенных механизмов.

Заключение. Таким образом, результаты исследования состояния микроциркуляции, ее вариабельности и регуляции у детей школьного возраста свидетельствуют о зависимости данных

параметров как от возраста (7-9 лет и 14-15 лет), так и от индекса массы тела. Усиление показателей базовой микроциркуляции на фоне роста коэффициента вариации колебаний кровотока у детей с избыточной массой тела или ожирением косвенно свидетельствуют о возможности снижения у них компенсаторно-адаптационных (функциональных) резервов со стороны кардиоваскулярной системы. При этом максимальные кардиоваскулярные риски выявляются у детей в возрасте 14-15 лет с избыточной массой тела и ожирением, что подтверждается, в том числе, особенностью регуляции микроциркуляции (снижение кардиореспираторных и миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса, при увеличении роли нейрогенных механизмов).

Литература (references)

1. Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения - ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 6-13.
2. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Борсуков А.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В., Олейникова В.М., Факих И.М., Козлова Е.Ю., Короткая Н.Н., Полякова О.М. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: факторы риска, первичная профилактика // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 71-84.
3. Глазкова П.А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микрогемодинамики у больных с сердечной-сосудистой патологией: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М.: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 2021. – 24 с.
4. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21, №4. – 228 с.
5. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М. – 2012. – 32 с.
6. ООО НПП «ЛАЗМА». Руководство по эксплуатации. Анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ» ПО ТУ 9442-012-13232373-2018. Москва: ООО НПП "ЛАЗМА", 2018. URL: https://docs.nevacert.ru/files/med_reestr_v2/28904_instruction.pdf
7. Пересецкая О.В., Козлова Л.В., Бекезин В.В. Ожирение и окислительный стресс у детей и подростков // Педиатрия CONSILUM MEDICUM. – 2021, №3. – С. 292-297.
8. Matthieu R., Jean-Luc C. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods // Special Issue: Clinical Microcirculation. – 2012. – V.19, N1. – P. 47-64. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x

УДК 611.018.74:612.1
EDN XIPKFX
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.5

□ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Республика Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27
lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Л.Е.*

Резюме. Кратко охарактеризованы эпигенетические «метки», развивающиеся в пренатальном и постнатальном периодах, способные привести к дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Приводятся результаты собственного исследования о содержании гистоновой деацетилазы сиртуина-1 в миокарде потомства крыс, перенесших стресс во время беременности.

Ключевые слова: эндотелий, метилирование ДНК, модификация белков-гистонов, некодирующие РНК, сиртуины

□ EPIGENETIC LANDSCAPE IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Belyaeva L.Eu., Pauliukevitch H.M.

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
27, Frunze Avenue, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus
lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Belyaeva L.Eu.*

Abstract. Epigenetic “marks” developing in the prenatal and postnatal periods, which potentially could lead to vascular endothelial dysfunction and development of cardiovascular diseases, are briefly characterized. The results of our own study concerning on the concentration of the histone deacetylase sirtuin-1 in the myocardium of the offspring of rats exposed to the stress during pregnancy are presented.

Key words: endothelium, DNA methylation, histones modification, non-coding RNAs, sirtuins

Введение. Сосудистые эндотелиоциты играют интегральную роль в регуляции локального кровотока, воспринимая, перерабатывая и интегрируя множество биомеханических и биохимических сигналов, поступающих к ним. Фенотипически эти клетки весьма гетерогенны, и изменение их свойств во многом обусловлено эпигенетической регуляцией их генома [1]: модификацией ДНК; модификацией белков-гистонов и действием «некодирующих» РНК. Эти механизмы обеспечивают «пластичность» фенотипа эндотелиоцитов как в зависимости от их локализации в сосудистой системе, так и при отклонении от гомеостаза состава крови и характеристик кровотока.

Цели исследования – (1) изучить характер изменения свойств эндотелиоцитов под действием эпигенетических механизмов; (2) протестировать гипотезу о появлении специфических эпигенетических меток у организмов, развитие которых в пренатальном периоде протекало в неблагоприятных условиях.

Методика. Изучена литература в базе данных PubMed за последние 10 лет с использованием ключевых слов: “Endothelial dysfunction”, “Epigenetics”, “DNA methylation”, “Histone modifications”, “Non-coding RNAs”.

На втором этапе исследования по 16 беспородных самок и самцов *Rattus Muridae* высаживали в клетки в соотношении 1:1. После обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самок из них сформировали равночисленные группы «Контроль» и «Стресс». Крыс группы «Стресс» в разные дни беременности подвергали действию различных видов стрессоров: лишению пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа к воде; 20-минутной иммобилизации в воде ($t=23\pm 2\text{оC}$); контакту с экскрементами кошек в течение одних суток.

Родившееся потомство крыс содержали в одинаковых условиях, а в 3-месячном возрасте наркотизировали нембуталом (60 мг/кг внутривенно), вскрывали грудную клетку и извлекали сердце, предварительно промыв его в охлажденном до 00С физиологическом растворе. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина и стандартной гистологической проводки серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и иммуногистохимически с использованием поликлональных антител к SIRT-1 (сиртуину-1, Thermo Fisher Scientific, USA). Сиртуин-1 – НАД⁺-зависимая гистонозная деацетилаза, сосредоточенная в ядре и цитоплазме клеток [5]. Под действием этого фермента степень ацетилирования гистоновых и негистоновых белков уменьшается, изменяются процессы транскрипции генов и посттрансляционная модификация белков, что сопровождается изменением фенотипических свойств клеток. SIRT-1 был выбран в качестве объекта исследования потому, что его экспрессия в клетках миокарда в процессе внутриутробного развития высока и сохраняется в постнатальном периоде.

Полученные препараты микроскопировали с использованием микроскопа Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, Version 3.6.0 при увеличении×400. Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде медианы, 15 и 85 перцентилей, выполняли с помощью программы Statistica 10.0, используя непараметрические методы (с применением критерия Шапиро-Уилка). Для сравнения двух независимых групп использовали U-тест Mann-Whitney, принимая при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Эндотелиоциты кровеносных сосудов, фактически, являются первым «барьером», с которым взаимодействуют присутствующие в системном кровотоке гормоны, факторы свертывания крови, метаболиты, сигнальные молекулы, токсины, медиаторы воспаления, активные формы кислорода и азота (АФК и АФА, соответственно), и другие биологически активные вещества, что делает эпигеном этих клеток чувствительным к подобного рода стимулам. Эпигеном эндотелиоцитов обладает также высокой лабильностью к изменению параметров кровотока (таблица 1).

Таблица 1. Характер изменения функций сосудистых эндотелиоцитов под действием некоторых биомеханических факторов

Стимулы	Характер эпигенетических «меток» и следствия	Авторы
«Осциллирующее» напряжение сдвига	Активация ДНК-метилтрансферазы DNMT3a, гиперметилирование ДНК в области гена KLF4 (Krüppel-like factor), уменьшение образования фактора транскрипции KLF4, регулирующего процессы пролиферации, роста и гибели эндотелиоцитов, наряду с другими фенотипическими свойствами этих клеток; гиперметилирование ДНК 11 «механочувствительных» генов эндотелиоцитов, кодирующих антиоксидантные ферменты, молекулы клеточной адгезии, сигнальные молекулы, факторы транскрипции; повышение образования miRNA-663, miRNA-712, ответственных за провоспалительный фенотип эндотелиоцитов и miR-92a, снижающей активность эндотелиоцитарной NO-синтазы	Hamik A., Lin Z., Kumar A. et al., 2007; Jiang Y.Z., Jiménez J.M., Ou K., McCormick M.E. et al., 2014; Lee D.Y., Chiu J.J., 2019
«Окислительный» стресс	Активация гистоновых деацетилаз, нарушение баланса между активностью ингибиторов тканевых металлопротеиназ и матричных металлопротеиназ в пользу последних, разрушение синдекана в составе гликокаликса эндотелиоцитов с последующим нарушением межклеточных взаимодействий, утратой атромбогенных свойств эндотелия, уменьшением образования NO и нарушением ответа этих клеток на действие на них напряжения сдвига, а также увеличение сосудистой проницаемости и трансмиграция лейкоцитов	Ali M.M., Mahmoud A.M., Le Master E. et al., 2019
Гипергликемия	Гипометилирование ДНК гена эндотелина-1 с последующим усилением его транскрипции; экспрессия циркулярной РНК сPWWP2A, активирующей «провоспалительные» гены эндотелиоцитов с развитием пролиферативной диабетической ретинопатии; продукция длинной некодирующей РНК MALAT1, которая способствует поддержанию «асептического» воспаления в условиях гипергликемии. Стойкие эпигенетические «метки» рассматриваются в качестве одного из механизмов метаболической «памяти» эндотелиоцитов и прогрессирования сосудистых осложнений при сахарном диабете	Biswas S., Feng B., Thomas A. et al., 2018; Liu C., Ge H.M., Liu B.H. et al., 2019; Gordon A.D., Biswas S., Feng B. et al., 2018; Zheng J., Cheng J., Zhang Q. et al., 2017.

Таким образом, в постнатальном периоде велика вероятность эпигенетического «перепрограммирования» генома эндотелиоцитов при неадекватном действии на них биохимических факторов и биомеханических сил, что способно привести к дисфункции

эндотелиоцитов кровеносных сосудов, являющейся важным патогенетическим механизмом развития болезней системы кровообращения.

Однако, эпигенетический «ландшафт» эндотелиоцитов, как и множества других клеток [2], может изменяться еще в пренатальном периоде (таблица 2).

Таблица 2. Примеры эпигенетических изменений генома эндотелиоцитов потомства, родившихся от матерей, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях

Факторы	Характер эпигенетических «меток» эндотелиоцитов у потомков и их следствия	Авторы
Преэклампсия у матери	Изменения степени метилирования ДНК не менее чем в 1000 участках генома клеток, формирующих колонии эндотелиоцитов, может быть морфологической основой для микроциркуляторного «обеднения» тканей, капиллярно-трофической недостаточности и повышения артериального давления в постнатальном периоде	Brodowski L, Zindler T, von Hardenberg S. et. al., 2019
Синдром задержки развития плода	Гипометилирование CpG-«островков» ДНК в области ретротранспозона LINE-1 (Long Interspersed Element-1) в эндотелиоцитах пупочной артерии (HUAEC) является «маркёром» их ускоренного старения; снижение экспрессия miR-150 в микровезикулах пуповинной крови новорожденных свиней, ассоциирующееся с угнетением пролиферации и нарушением миграции эндотелиоцитов, выделенных из пупочной вены	Paz A.A., Arenas G.A., Castillo-Galán S., Peñaloza E. et al., 2019; Luo J., Fan Y., Shen L. et al., 2018
Артериальная гипертензия	Увеличение экспрессии miR-146a, регулирующей воспаление, ангиогенез и иммунный ответ в эндотелиоцитах пупочной артерии	Yu G.Z., Reilly S., Lewandowski A.J. et al., 2018.
Рацион, аналогичный таковому при «Западном» типе питания	Увеличение экспрессии гена ДНК-метилтрансферазы, метилирование ДНК гена eNOS (эндотелиоцитарной NO-синтазы), уменьшение плотности капиллярного русла легких крыс, программирование первичной легочной артериальной гипертензии	Lai PY, Jing X., Michalkiewicz T. et al., 2019
Голод	Гипометилирование ДНК в области 1-го интрона гена, кодирующего эндотелин-1, в сперматозоидах потомства-самцов крыс с «передачей» таких меток поколению F2, в эндотелии легочных сосудов которых усиливается образование эндотелина-1	Zhang Z., Luo X., Lv Y., et al., 2019

При проведении экспериментальной части исследования нами было установлено следующее. В миокарде потомства крыс группы контроль SIRT-1 локализовался в эндотелиоцитах кровеносных сосудов и периваскулярно. Интенсивность окрашивания у самок составляла 2,04% (0,63-4,56%) и 0,0057% (0-0,59%) у самцов ($U=189,0$; $p<0,001$). В миокарде крыс, перенесших пренатальный стресс, SIRT-1 обнаруживался преимущественно в кардиомиоцитах. Интенсивность экспрессии SIRT-1 в миокарде самок, перенесших пренатальный стресс, снижалась и составляла 1,29% (0,01-5,31%) ($U=1147,0$; $p=0,049$), по сравнению с таковой в клетках миокарда самок, родившихся у контрольных крыс. Установлено, что снижение экспрессии SIRT-1 ассоциируется с развитием гипертрофии миокарда, обусловленной нарушением процессов в митохондриях кардиомиоцитов. В миокарде пренатально стрессированных самцов интенсивность экспрессии SIRT-1 возрастала до 1,85% (0,16-12,28%) ($U=374,5$; $p<0,001$), по сравнению с таковой в клетках миокарда самцов-контрольного потомства. Таким образом, экспрессия сиртуина-1 в миокарде пренатально стрессированного потомства носит разнонаправленный характер у животных разного пола. В других экспериментальных исследованиях было установлено, что протекание беременности в неблагоприятных условиях также приводит к изменению содержания этой гистоновой деацетилазы в клетках потомства [3,4].

Выводы. Таким образом, аллостатическая нагрузка во время беременности приводит к специфическим изменениями метилирования ДНК, гистонового «кода», образования микро-РНК в эндотелиоцитах, повышает вероятность развития дисфункции эндотелиоцитов у родившегося потомства в его различные возрастные периоды, проявляющейся впоследствии в виде нарушений механизмов ангиогенеза, регуляции сосудистого тонуса, утраты атромбогенных свойств эндотелия и развития воспаления в сосудистой стенке, являющихся важными патогенетическими механизмами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В постнатальном периоде действие на эндотелиоциты механических факторов и многих биологически активных веществ способно также существенным образом изменять эпигенетический ландшафт этих клеток и приводить и/или усугублять дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов.

Литература (references)

1. Nakato R. et al. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells // *Epigenetics & Chromatin*. – 2019. – V.12. – P. 1-16. DOI: 10.1186/s13072-019-0319-0
2. Dieckmann L., Czamara D. Epigenetics of prenatal stress in humans: the current research landscape // *Clinical Epigenetics*. – 2024. – V.16, N1. – P. 20. DOI: 10.1186/s13148-024-01635-9
3. Chen Z. et al. Epigenetic down-regulation of sirt 1 via DNA methylation and oxidative stress signaling contributes to the gestational diabetes mellitus-induced fetal programming of heart ischemia-sensitive phenotype in late life // *International journal of biological sciences*. – 2019. – V.15, N6. – P. 1240. DOI: 10.7150/ijbs.33044
4. Nguyen L.T. et al. SIRT1 attenuates kidney disorders in male offspring due to maternal high-fat diet // *Nutrients*. – 2019. – V.11, N1. – P. 146. DOI: 10.3390/nu11010146
5. Zhao S., Yu L. Sirtuin 1 activated by SRT1460 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2021. – V.78, N3. – P. 271-281. DOI: 10.3233/CH-201061

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

EDN VXRNRL

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.6

□ СОДЕРЖАНИЕ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА 1-А В НЕЙРОНАХ ГИПОКАМПА КРЫС ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ**Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Карнюшко О. А., Зиматкин С. М., Кохан Н.В.***УО «Гродненский государственный медицинский университет»**Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, д. 80**asphodela@list.ru – Бонь Е. И.*

Резюме. В работе поднимается вопрос повышения резистентности организма к недостатку кислорода и энергетическому дефициту в условиях циркуляторной гипоксии различной степени тяжести. Адаптация к данным условиям представлена повышением выработки в нейронах головного мозга гипоксией индуцированного фактора 1- α . Его экспрессия повышается при уменьшении в крови количества кислорода. В ходе эксперимента было количественно исследовано содержание гипоксией индуцированного фактора 1- α в головном мозге лабораторных животных.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксией индуцированный фактор 1- α , циркуляторная гипоксия

□ CONTENT OF HYPOXIA-INDUCED FACTOR 1-A IN HIPPOCAMPAL NEURONS OF RATS WITH CIRCULAR HYPOXIA**Bon E. I., Maksimovich N. Ye., Karnyushko O. A., Zimatkin S. M., Kokhan N.V.***EE "Grodno State Medical University"**80, str. Gorkogo, Grodno, 230009, Belarus**asphodela@list.ru – Bon E. I.*

Abstract. The work raises the issue of increasing the body's resistance to oxygen deficiency and energy deficiency under conditions of circulatory hypoxia of varying severity. Adaptation to these conditions is represented by an increase in the production of hypoxia-induced factor 1- α in brain neurons. Its expression increases when the amount of oxygen in the blood decreases. During the experiment, the content of hypoxia-induced factor 1- α in the brain of laboratory animals was quantitatively studied.

Key words: hypoxia, hypoxia-induced factor 1- α , circulatory hypoxia

Введение. Вопросы повышения резистентности организма к недостатку кислорода и энергетическому дефициту являются актуальными, так как гипоксия, как типовой патологический процесс, в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению всех видов патологии, приводя к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода [1, 2].

В последние годы изучены фундаментальные механизмы развития гипоксии различного генеза и индуцируемых ею метаболических и функциональных нарушений на уровне клетки и субклеточных структур. Выявлен ряд морфофункциональных структур, принимающих непосредственное участие в развитии срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии. Эти структуры могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов адаптации организма к гипоксии, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых эффективных лекарственных средств с антигипоксическим действием [2, 3].

Важная роль в адаптации организма к гипоксии принадлежит специфическому регуляторному белку – гипоксией индуцированному фактору 1- α (HIF 1- α , сокр. от англ. *Hypoxia-inducible factors*), содержание которого увеличивается при уменьшении напряжения кислорода в крови [3].

Доказано, что роль HIF 1- α крайне важна в реакции организма на гипоксию. Его синтез происходит в значительном количестве тканей организма, а наибольший объем его образования был замечен в нейронах. [3, 4].

Цель исследования. Количественно исследовать содержание гипоксией индуцированного фактора 1- α в нейронах гиппокампа крыс при циркуляторной гипоксии головного мозга различной степени тяжести.

Методика. Моделирование циркуляторной гипоксии головного мозга осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). В исследованиях использованы модели частичной (ЧЦГМ), ступенчатой субтотальной (ССЦГМ), субтотальной (СЦГМ) и тотальной (ТЦГМ) циркуляторной гипоксии головного мозга [2].

Частичную циркуляторную гипоксию головного мозга (ЧЦГМ) моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии (ОСА) справа. Ступенчатую субтотальную циркуляторную гипоксию головного мозга (ССЦГМ) осуществляли путем перевязки обеих ОСА с интервалом 7 суток (подгруппа 1), 3-е суток (подгруппа 2) или 1 сутки (подгруппа 3). Субтотальную циркуляторную гипоксию головного мозга (СЦГМ) моделировали путем одномоментной перевязки обеих ОСА. Тотальную циркуляторную гипоксию головного мозга (ТЦГМ) моделировали путем декапитации животных.

Забор головного мозга осуществляли спустя 1 час после операции.

После декапитации у крыс быстро извлекали головной мозг, кусочки коры больших полушарий фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде при +4°C (на ночь), затем заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы, монтировали на предметные стекла. Препараты обрабатывали согласно протоколу иммуноцитохимической реакции для световой микроскопии, исключая процедуру теплового демаскирования антигенов. Для определения иммунореактивности молекулярного маркера НIF применяли первичные поликлональные мышинные антитела Anti-NIF1A antibody фирмы Elabscience (Китай, Catalog No. E-AB-66968) в разведении 1:500 при +4°C, экспозиция 20 ч, во влажной камере [4]. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80436). Содержание НIF оценивали в цитоплазме нейронов поля CA₁ гиппокампа в иммуногистохимических препаратах на основе величины оптической плотности осадка хромогена с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarр (Bitflow, США).

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга от сравниваемых контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Крускаллы-Уоллиса с поправкой Бонферони).

Результаты. У крыс с ЧЦГМ не было выявлено изменения содержания НIF по отношению к уровню в контрольной группе ($p > 0,05$), таблица 1.

Таблица 1. – Содержание НIF 1- α (в единицах оптической плотности) в цитоплазме пирамидных нейронов поля CA₁ гиппокампа головного мозга крыс ишемией головного мозга различной степени тяжести, Me (LQ; UQ)

Группы		Гиппокамп
Контроль		0,18(0,16;0,19)
ЧЦГМ		0,17(0,16;0,19)
ССЦГМ	1 подгруппа	0,23(0,22;0,26)*
	2 подгруппа	0,16(0,15;0,17)
	3 подгруппа	0,14(0,13;0,15)*
СЦГМ		0,13(0,09;0,14)*
ТЦГМ		0,10(0,09;0,11)*

Примечания:

ЧЦГМ – частичная циркуляторная гипоксия головного мозга

ССЦГМ – субтотальная ступенчатая циркуляторная гипоксия головного мозга

СЦГМ – субтотальная циркуляторная гипоксия головного мозга

ТЦГМ – тотальная циркуляторная гипоксия головного мозга

* – $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль»

По сравнению с группой «контроль», в 1-й подгруппе ССЦГМ (промежуток между перевязками обеих ОСА 7 суток), в гиппокампе происходило увеличение содержания НIF 1- α на

22% ($p < 0,05$), во 2-й подгруппе ССИГМ (промежуток между перевязками 3 суток) содержание HIF 1- α не изменилось ($p > 0,05$). В 3-й подгруппе отмечалось снижение содержания на 22 %.

В 3-й подгруппе ССЦГМ (интервал между перевязками ОСА 1 сутки) содержание HIF 1- α было меньше, по сравнению с 1-й подгруппой на 39% ($p < 0,05$), а по сравнению со 2-й подгруппой различий не было ($p > 0,05$).

Таким образом, в 1-й подгруппе ССЦГМ с интервалом между перевязками 7 суток наблюдалось увеличение содержания HIF 1- α , в то время как во 2-й и 3-й подгруппах отмечалось снижение данного показателя.

По сравнению с контролем, в группе СЦГМ, моделируемой путем одномоментной перевязки обеих ОСА, содержание HIF 1- α уменьшилось на 28% ($p < 0,05$) и не имело отличий от содержания HIF 1- α во 2-й и 3-й подгруппах ССЦГМ. При ЦГМ отмечено наиболее значимое уменьшение содержания HIF 1- α , по сравнению с контролем – на 44%, $p < 0,05$.

Выводы. Таким образом, изменения содержания HIF 1- α в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах ССЦГМ были разнонаправленными: в 1-й подгруппе с максимальным интервалом между перевязками ОСА 7 суток, оно увеличивалось свидетельствуя о достаточном времени (7 суток) для активации механизмов компенсации при гипоксии путем повышения экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, HIF 1- α регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптозе, липогенезе, развитии В-лимфоцитов и др. [1-5], в то время как по мере сокращения временного интервала между перевязками ОСА его содержание снижалось, указывая на недостаточное включение механизмов компенсации при более тяжелых формах ЦГМ.

Содержание HIF в 1-й подгруппе ССЦГМ (интервал между перевязками ОСА 7 суток) превосходило значение показателей в группе «ЦГМ» и «контроль», в то время как в 3-й подгруппе ССЦГМ, с минимальным интервалом между перевязками ОСА 1 сутки, в большей степени было близко к значениям содержания белка в группе «СЦГМ», моделируемой путем одномоментной перевязки обеих ОСА, что свидетельствует о более выраженном нарушении антигипоксической защиты. Наиболее выраженное снижение HIF отмечалось при тотальной ишемии головного мозга, как отражение деградации белка.

Кроме того, гипоксией индуцированный фактор ответственен за формирование долговременной адаптации к гипоксии, в связи с чем является подходящей мишенью для фармакологического воздействия [1-5]. Поиск лекарственных веществ, выступающих в роли индукторов или ингибиторов его синтеза, является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии, поскольку позволяет не только регулировать процессы адаптации к гипоксии, но более эффективно лечить цереброваскулярные, сердечно-сосудистые, онкологические и другие заболевания, в генезе которых ведущую роль играет кислородная недостаточность.

Литература (references)

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т.9, №2. – С. 29-36.
2. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга // СпецЛит. – 2016. – 143 с.
3. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография // Гродно: ГрГМУ. – 2020. – 240 с.
4. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Fliuryk J. Hypoxia of the brain and mechanisms of its development // J. Clinical Research and Reports. – V.13, N14. – P. 1-5. DOI: 10.31579/2690-1919/311
5. Maksimovich, N.Ye., Bon E.I., Dremza I.K. The role of hypoxia-induced factor in cell metabolism // Clinical Reviews and Case Reports. – V.2, N1. – P. 1-5. DOI: 10.1038/s41574-018-0096-z

УДК 616-092.19
EDN WCWFKL
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.7

□ ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Борукаева И.Х., Ашагре С.М.

ГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»
Россия. 3600051. г. Нальчик. вл. И. Арманд, 1 «А»
irborukaeva@yandex.ru – Борукаева И.Х.

Резюме. Интервальная гипокситерапия оказала антиоксидантное и противовоспалительное действие на эндотелий больных гипертонической болезнью. На стихание окислительного стресса указывало повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах крови и снижение содержания малонового диальдегида в крови. Противовоспалительное действие было связано со снижением содержания провоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и повышением содержания противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10, что привело к нормализации структуры, тонуса сосудистой стенки и артериального давления.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, интервальная гипокситерапия, гипертоническая болезнь, окислительный стресс

□ INTERVAL HYPOXIC THERAPY IN THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION

Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M.

Kabardino-Balkarian State University named after K.M. Berbekov,
Russia. 3600051. Nalchik. 1 'A' I. Armand str.
irborukaeva@yandex.ru – Borukaeva I.Kh.

Abstract. Interval hypoxic therapy had an antioxidant and anti-inflammatory effect on the endothelium of patients with hypertension. The decrease in oxidative stress was indicated by an increase in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in blood erythrocytes and a decrease in the content of malondialdehyde in the blood. The anti-inflammatory effect was associated with a decrease in the content of pro-inflammatory interleukins IL-1 β , IL-6 and an increase in the content of anti-inflammatory interleukins IL-4 and IL-10, which led to normalization of the structure, tone of the vascular wall and blood pressure.

Key words: endothelial dysfunction, interval hypoxic therapy, hypertension, oxidative stress

Введение. В основе развития эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни лежит окислительный стресс и неспецифическое воспаление эндотелия, приводящее к развитию и прогрессированию артериальной гипертензии [1]. Окислительный стресс, вызванный дисбалансом редокс-системы, приводящий к повышению содержания в крови свободных радикалов кислорода и снижением активности антиоксидантной системы, приводит к перекисному окислению липидов и повреждению белковых структур эндотелиоцитов с нарушением целостности эндотелиального гликокаликса. Установлено, что неспецифическое вялотекущее воспаление эндотелия является одним из ранних патогенетических механизмов повреждения сосудистой стенки [2].

Уменьшение толщины эндотелиального гликокаликса нарушает его адаптерную функцию и блокирует выделение NO эндотелиоцитами, тем самым способствуя повышению АД. Также повреждение эндотелиального гликокаликса приводит к нарушению его барьерной функции, снижению отрицательного заряда, в результате чего увеличивается сосудистая проницаемость для белков, ЛПНП, что способствует развитию атеросклероза, как одного из факторов возникновения и прогрессирования АГ. Механорецепторы эндотелиального гликокаликса, воспринимая

пульсирующий артериальный ток крови при гипертонической болезни, запускают ряд биохимических реакций, приводящих к активации транскрипционного фактора NF- κ B, усилению синтеза свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6), которые запускают воспалительный процесс в эндотелии [3].

TNF α , IL-1 и IL-6 вызывают экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin, E-selectin) на поверхности эндотелиоцитов, в результате чего начинается адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, усиливается их эмиграция в эндотелиоциты с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Одним из механизмов, повышающим тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, является снижение синтеза оксида азота (NO) под действием TNF α . IL-1 стимулирует выделение трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) и активирует протеинкиназу C, под действием которых усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, приводя к ремоделированию сосудистой стенки, в результате чего повышается чувствительность сосудов к вазоконстрикторам с развитием стойкой гипертензии. Уменьшение эластичности аорты и крупных артерий при длительной эндотелиальной дисфункции способствует развитию и прогрессированию гипертонической болезни [4]. Между уровнем АД и воспалительным процессом существует тесная взаимосвязь: повышение АД стимулирует воспалительную реакцию, а эндотелиальное неспецифическое воспаление запускает изменения в сосудистой стенке, приводящие к развитию АГ.

Нормобарическая интервальная гипокситерапия многие годы применяется в лечении и реабилитации хронических заболеваний. Развивающиеся при интервальной гипокситерапии компенсаторные реакции оказывают положительное влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую, кроветворную, эндокринную, иммунную системы, приводя к повышению эффективности их функционирования. Преимуществами интервальной гипокситерапии является отсутствие побочных эффектов и системное воздействие на организм в результате активации резервных возможностей организма. Выраженное иммуномодулирующее действие интервальной гипокситерапии при различных заболеваниях [5] послужило основанием для использования данного метода в комплексном лечении гипертонической болезни I стадии.

Цель исследования. Выявить влияние интервальной гипокситерапии на функцию эндотелия при гипертонической болезни I стадии.

Методика. Обследование проводилось на базе Университетской клиники Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. Критериями включения в исследование было наличие диагностированной гипертонической болезни I стадии у лиц мужского пола в возрастной группе 30-45 лет. При наличии острых соматических и инфекционных, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, врожденных аномалий сердца и крупных сосудов, нарушений ритма сердца, требующих приема антиаритмических препаратов, перенесенного менее чем за 1 год до обследования инфаркта миокарда, больные были исключены из исследования.

Исследуемая группа была разделена следующим образом: основная группа - пациенты мужского пола 30-45 лет (средний возраст $38,36 \pm 1,64$ лет) с гипертонической болезнью I стадии ($n=170$), прошла комбинированное лечение, включающее медикаментозную терапию и нормобарическую интервальную гипокситерапию в режиме гипоксия-нормоксия (т.е. 5 минутные интервалы гипоксии сменялись 5 минутными интервалами нормоксии с 20,9% O₂). Контрольная группа была представлена сопоставимыми по возрасту и полу 40 практически здоровыми лицами 30-45 лет (средний возраст $37,63 \pm 1,48$ лет). Группа сравнения состояла из 55 больных 30-45 лет (средний возраст $39,36 \pm 1,55$ лет) с гипертонической болезнью I стадии, которая принимала только гипотензивную терапию без гипокситерапии. Больные получали постоянную гипотензивную терапию с применением блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков, центральных адrenoблокаторов.

Для определения антиоксидантной активности крови использовался набор реагентов «Общий антиокислительный статус» АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия); для определения малонового диальдегида в крови набор реагентов SPA597Ge21 фирмы «Cloud-Clone» (Китай). Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, активности

глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах крови осуществлялось спектрофотометрическим методом на спектрофотометре UNICO 2802S «United Products & Instruments, Inc.» (США). Интервальная гипокситерапия проводилась на установке для гипокситерапии «Гипо-Окси» фирмы «Oxyterra» (Россия) (сертификат соответствия № ESTD1.B013.K01059 №0002865), которая подавала гипоксическую смесь с нужным содержанием кислорода.

Всем больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии и переносимости гипоксических смесей проводился гипоксический тест, по результатам которого подбиралось оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси. По результатам гипоксического теста интервальная гипокситерапия состояла из 15 гипоксических сеансов, в которых в первые 5 сеансов больные получали 14% кислорода, вторые 5 сеансов – 13%, в последние 5 сеансов – 12%. Таким образом, происходила ступенчатая адаптация к гипоксии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel и STATISTICA BASE 20 для Windows. Анализ распределения значений основной, контрольной группы и группы сравнения показал, что анализируемые выборки происходили из генеральных совокупностей, имеющих нормальное распределение. При сравнении связанных выборок (до и после лечения) использовался парный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Интервальная гипокситерапия оказала выраженное антиоксидантное действие и привела к стиханию окислительного стресса, на что указывало повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах крови и снижение содержания малонового диальдегида в крови в результате уменьшения генерации свободных радикалов кислорода и подавления процессов перекисного окисления липидов (Таблица 1).

Таблица 1. Показатели редокс-статуса основной группы до и после интервальной гипокситерапии, группы сравнения и контрольной группы

Показатели	Основная группа (n=170)		Группа сравнения (n=55)	Контрольная группа (n=40)
	До ИГТ	После ИГТ		
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	2,73±0,53	1,32±0,27*#	2,66±0,46	0,51±0,42
Глутатионпероксидаза, Ед/л	3941,17±217,31	4712,43±314,77*#	3883,43±273,33	5732,56±352,42
Супероксиддисмутаза, Ед/ мл	126,28±7,36	151,36±10,02	121,31±6,09	186,43±16,32

Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями основной группы до и после гипокситерапии; # $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями основной группы после гипокситерапии и группы сравнения

Важным результатом интервальной гипокситерапии стало выраженное противовоспалительное действие: статистически значимое снижение содержания провоспалительных интерлейкинов: IL-1 β от 7,32±0,19 до 6,57±0,26 пг/мл ($p < 0,05$), IL-6 от 9,35±0,56 до 7,77±0,41 пг/мл ($p < 0,05$), TNF- α от 6,35±0,31 до 5,23±0,24 пг/мл ($p < 0,05$). Содержание противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 сохранялось на повышенном уровне, что, на фоне уменьшения содержания провоспалительных интерлейкинов, привело к стиханию вялотекущего неспецифического воспаления. В группе сравнения статистически значимых изменений показателей иммунологической реактивности выявлено не было.

Выводы. Таким образом, нормобарическая интервальная гипокситерапия, обладая выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием, привела к подавлению окислительного стресса и неспецифического хронического воспаления эндотелия при гипертонической болезни, что позволяет рекомендовать применение данного метода в комплексном лечении гипертонической болезни. Уменьшение эндотелиальной дисфункции и восстановление сосудистой стенки приводит к снижению артериального давления и улучшению клинического течения артериальной гипертонии.

Литература (references)

1. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н. и др. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией // Современные проблемы науки и образования. 2012. – №6. URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=7539>. (дата обращения: 15.03.2024).
2. Мирохина М.А., Дыдышко В.Т., Васильев В.Н. Эссенциальная гипертензия и воспаление // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т.44, №4. – С. 229-235.
3. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на небиволол // Системные гипертензии. – 2009. – №1. – С. 11-4.
4. Зиганшина М.М., Зиганшин А.Р., Халтурина Е.О. и др. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21, №9. – С. 3316. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3316
5. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б. Сохранение иммуномодулирующего действия интервальной гипокситерапии после коронавирусной инфекции в отдаленном // Медицинская иммунология. – 2023. – Т.25, №4. – С. 809-814. DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2767

УДК 616-018-1
EDN EKXKUF
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.8

□ **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ТИПОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ I ТИПА.**

Вавиленкова Ю.А.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Смоленск, Россия
Россия, 214019, Смоленск, ул.Крупской, 28
vavilenkova1@yandex.ru – Вавиленкова Ю.А.

Резюме. Система интерферона играет важную роль в поддержании гомеостаза, развитии всех иммунных и воспалительных реакций, и аллергического воспаления, в частности.

Для аллергических заболеваний, характерны сложные и полностью не изученные особенности системы ИФН.

Оценку показателей интерферонового статуса проводили у больных поллинозом в период сезонного обострения заболевания, в период межсезонной ремиссии. Контрольная группа включала 30 практически здоровых добровольцев.

Оценка ИФН-статуса включала:

1. определение содержания эндогенного ИФН в сыворотке периферической крови;
2. определение уровня индуцированной продукции ИФН- α лейкоцитами периферической крови при стимуляции их вирусными индукторами *in vitro*;
3. определение уровня стимулированной продукции ИФН- γ при индукции их митогенами *in vitro*;
4. определение уровня выработки спонтанного ИФН *in vitro*.

Исследование ИФН-статуса проводили биологическим методом.

Изучая активность системы интерферона у больных поллинозом, выявили нарушения ее функционирования, что заключается в угнетении образования α -интерферона независимо от периода заболевания, наличии выработки спонтанного интерферона, активации продукции γ -интерферона в период межсезонной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: поллиноз, система интерферона, интерфероновый статус.

□ **FEATURES OF THE ACTIVITY OF CERTAIN TYPES OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH TYPE 1 HYPERSENSITIVITY**

Vavilenkova J.A.

Smolensk State Medical University
28, Krupskoy str, Smolensk, 214019, Russia
vavilenkova1@yandex.ru – J.A.Vavilenkova

Abstract. The interferon system plays an important role in maintaining homeostasis, the development of all immune and inflammatory reactions, and allergic inflammation in particular.

Allergic diseases are characterized by complex and completely unexplored features of the IFN system.

Interferon status indicators were evaluated in patients with pollinosis during the period of seasonal exacerbation of the disease, during the period of inter-seasonal remission. The control group included 30 practically healthy volunteers.

Assessment of IFN status included:

1. determination of endogenous IFN content in peripheral blood serum;
2. determination of the level of induced IFN- α production by peripheral blood leukocytes when stimulated by viral inducers *in vitro*;
3. determination of the level of stimulated IFN- γ production during their induction by mitogens *in vitro*;

4. determination of the level of spontaneous IFN production in vitro.

The IFN status was studied using a biological method.

Studying the activity of the interferon system in patients with pollinosis, violations of it were revealed.

Key words: *pollen allergy, interferon system, interferon status.*

Введение. Цитокиновая регуляторная сеть обеспечивает взаимодействие иммунокомпетентных и других клеток организма, опосредуемое молекулами цитокинов. Они причастны к регуляции таких важнейших функций организма, как воспаление, иммунный ответ, гемопоэз. Для исследования была выбрана система интерферона (ИФН), которая играет важную роль в поддержании гомеостаза, развитии всех иммунных и воспалительных реакций, и аллергического воспаления, в частности.

Все типы ИФН могут проявлять и противовирусные, и регуляторные эффекты. Однако ИФН- α/β в большей степени отвечают за противовирусную и неспецифическую защиты. У ИФН- γ сильнее развиты свойства естественного иммуномодулятора (цитокина) [1, 2]. Показано, что ИФН I типа являются мультифункциональными иммунорегуляторными цитокинами, влияющими на цитокиновый каскад, обладают выраженными противовоспалительными свойствами [1, 2]. ИФН- α стимулирует активность естественных киллеров, опосредованно увеличивая их цитотоксичность для опухолевых клеток и активируя синтез γ -интерферона [3, 4]. Синтез ИФН и уровень чувствительности к ним определяются возрастными и генетическими особенностями [5, 6, 7]. Снижение синтеза интерферона у детей связывают с интенсивностью процессов роста, так как эти цитокины являются антагонистами гормонов роста за счет блокирования трансляции. Кроме того, более низкий уровень ИФН у детей объясняют снижением антиокислительной способности сыворотки крови, присутствием в кровотоке ингибиторов ИФН-генеза [7, 8, 9]. Первичная недостаточность системы интерферона может быть связана с дефектами генов, контролирующих синтез интерферона. Вторичное нарушение ИФН-генеза может наблюдаться при нарушении питания, после стресса, ионизирующего излучения и действии ряда других факторов [8].

Для болезней, протекающих по I типу гиперчувствительности, характерны сложные и полностью не изученные особенности системы ИФН. Рядом исследователей сообщается о снижении γ -интерферона у лиц с отягощенной наследственностью по развитию аллергических заболеваний. Показано, что иммунный ИФН подавляет синтез IgE и является антагонистом IL-4 по воздействию на B-лимфоциты, синтезирующие IgE [4]. Антагонистическими свойствами на продукцию реагинов обладает и α -интерферон. Получены данные, свидетельствующие о способности ИФН- α влиять на экспрессию рецептора IL-12 и, соответственно, направлять дифференцировку нулевых лимфоцитов в Th1 лимфоциты. При этом увеличение продукции лимфокинов Th1-типа подавляло развитие Th2 типа лимфоцитов [4, 10, 11]. Показана зависимость интенсивности ИФН-генеза и содержания лейкоцитарного и иммунного ИФН от периода заболевания [11].

Исследование ИФН-статуса позволяет определять функциональные резервы системы ИФН и ее способность реагировать на внешние воздействия.

Цель исследования. Изучение активности системы интерферона у больных поллинозом (развивается по I типу гиперчувствительности).

Методика. Оценку показателей интерферонового статуса проводили у больных поллинозом в период сезонного обострения заболевания (1 группа), $n=30$, у больных в период межсезонной ремиссии заболевания (2-я группа), $n=20$. Контрольная группа включала 30 практически здоровых добровольцев.

Исследование ИФН-статуса проводили биологическим методом.

Оценка ИФН-статуса включала:

1. определение содержания эндогенного ИФН в сыворотке периферической крови;
2. определение уровня индуцированной продукции ИФН- α лейкоцитами периферической крови при стимуляции их вирусными индукторами *in vitro*;
3. определение уровня стимулированной продукции ИФН- γ при индукции их митогенами *in vitro*;
4. определение уровня выработки спонтанного ИФН *in vitro*.

Показатели ИФН-статуса тестировали в пробах гепаринизированной цельной крови, полученной асептически из локтевой вены обследуемых.

Индукцию ИФН осуществляли на клетках крови *in vitro* по общепринятому методу [8]. Выработку ИФН- α стимулировали вирусом болезни Ньюкасла (ВБН), выработку ИФН- γ – фитогемагглютинином (ФГА). Инкубацию и обработку клеток ВБН и ФГА осуществляли в течение 24 часов при 37°C в атмосфере 5%CO₂. Титрование ИФН проводили на монослойной культуре фибробластов человека М19 в среде Игла с 10% бычьей сывороткой (105 кл/мл). Содержание ИФН в супернатантах клеточных культур оценивали по 50% подавлению цитопатического действия 100 ПЦД50 вируса энцефаломиокардита мышей. При математической обработке результатов исследования использовали общепринятые методы вариационной статистики. Активность ИФН выражали в единицах логарифма титра – log₂ (титр-1), для ИФН- α – 0,1 log₂(титр-1). Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты. Как показали результаты проведенного исследования, в сыворотке крови здоровых доноров содержание ИФН составляло $2 \pm 0,16$ log₂ и вариировало от 1,4 до 2,5, что соответствует циркуляции от 2 до 8 МЕ/мл (N 2-8 МЕ/мл) ИФН. Лейкоциты периферической крови здоровых лиц в условиях принятой индукции способны вырабатывать в среднем $2,05 \pm 0,11$ log₂ ИФН- α и $3,45 \pm 0,17$ log₂ ИФН- γ . У здоровых доноров выработка спонтанного ИФН отсутствовала.

Содержание ИФН в сыворотке крови больных в период обострения поллиноза составляло $2,34 \pm 0,42$ log₂ титра и вариировало от 1 до 3 ед., что соответствует циркуляции от 2 до 8 МЕ/мл ИФН. У 36% обследованных (12 из 30) уровень циркуляции сывороточного ИФН находился на верхней границе нормы. Показатель содержания ИФН в сыворотке крови не отличался достоверно от такового у здоровых доноров ($p > 0,05$).

Лейкоциты периферической крови больных в период обострения заболевания вырабатывали в условиях принятой индукции в среднем $0,43 \pm 0,0079$ log₂ ИФН- α и $4,59 \pm 0,816$ log₂ ИФН- γ . Титр индуцируемого ИФН α вариировал в пределах от 1 до 7 log₂, что соответствует циркуляции от <10 до 160 МЕ/мл (лишь у 2 пациентов достигая нормальных величин) и оказался достоверно ниже, чем в группе здоровых доноров ($p < 0,001$). В то же время титр индуцированного ИФН- γ вариировал от 4 до 5 log₂, что соответствует циркуляции от 8 до 32 МЕ/мл, в 53% опускаясь до нижней границы нормы. Показатели стимулированной продукции ИФН- γ не имели достоверного различия по сравнению с таковой в группе здоровых лиц ($p > 0,05$).

Наряду с этим у больных в период обострения заболевания имела место выработка спонтанного ИФН, составляя в среднем $1,13$ log₂, что соответствует циркуляции от <2 до 4 МЕ/мл (N <2 МЕ/мл), достоверно превышая значения данного показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,001$).

Содержание ИФН в сыворотке крови больных в период межсезонной ремиссии составляло $2,35 \pm 0,324$ log₂, вариировало от 2 до 3 ед., что соответствовало циркуляции от 4 до 8 МЕ/мл и не имело достоверного отличия данного показателя в контрольной группе.

Лейкоциты периферической крови больных в период межсезонной ремиссии вырабатывали в условиях принятой индукции $0,385 \pm 0,009$ log₂ ИФН- α и $4,85 \pm 0,49$ log₂ ИФН- γ . Титр индуцированного ИФН- α вариировал от 10 до 80 МЕ/мл, ни у одного пациента не достигая нижней границы нормы, и был достоверно ниже, чем в группе здоровых доноров ($p < 0,05$). Титр индуцированного ИФН- γ вариировал от 16 до 32 МЕ/мл, лишь в 10% у обследуемых лиц не

достигая нижней границы нормы, не имея достоверных различий данного показателя в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$).

В группе больных в период межсезонной ремиссии заболевания отмечено сохранение выработки спонтанного ИФН, что составило в среднем $1,13 \log_2$ (соответствует циркуляции от < 2 до 4 МЕ/мл).

Анализ приведенных данных показал, что у больных поллинозом имеет место нарушение функционирования системы ИФН.

В период обострения заболевания у больных отмечается тенденция к повышению содержания суммарного ИФН в сыворотке крови, в то время как функциональная активность лейкоцитов периферической крови снижена: отмечено выраженное подавление продукции α -ИФН, синтез γ -ИФН определяется на нижней границе нормы. Отмечен высокий уровень выработки спонтанного ИФН в сезон палинации, что, в соответствии с данными литературы, характерно для обострения хронического течения патологического процесса [8].

В период межсезонной ремиссии у больных поллинозом сохраняется значительная депрессия синтеза α -ИФН. Выявленное снижение индуцированной продукции ИФН независимо от периода заболевания может свидетельствовать об иммунодефиците по данному типу ИФН. Наряду с этим отмечается тенденция к активации выработки γ -интерферона в период ремиссии поллиноза и сохраняется продукция спонтанного ИФН.

Выводы. У больных поллинозом нарушено функционирование системы интерферона: имеет место угнетение синтеза α -интерферона независимо от периода заболевания, синтезируется спонтанный интерферона, отмечена тенденция к активации продукции ИФН- γ в период ремиссии аллергического заболевания. Полученные изменения указывают на хронический характер течения аллергического воспаления. На основании исследования ИФН-статуса возможно определять группы пациентов, которым показана соответствующая иммунотерапия с целью воздействия на соответствующие звенья патогенеза заболевания.

Литература (references)

1. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Роль интерферонов в противовирусной защите организма // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – №1. – С. 5-9.
2. Алферов В.П., Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б. и др. Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы // Российский семейный врач. – 1998. – №1. – С. 35-41.
3. Степанов А.Н., Иовлев В.И., Смородинцев А.А. Лечение и профилактика лейкоцитарным интерфероном вирусных заболеваний у детей // Педиатрия. – 1983. – №1. – С. 69-71.
4. Бикташева А.Р. Клинико-иммунологическое обоснование применения препарата «инферон» у детей, больных бронхиальной астмой: Дисс. канд. мед. наук. – Уфа, 1999. – 29 с.
5. Ершов Ф.И., Белоногова Т.С., Ольшанский Я.О., Ольшанская Н.В. Природа интерферона, циркулирующего в крови больных бронхиальной астмой // Вопросы вирусологии. – 1984. – №5. – С. 547-549.
6. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: Дисс. д-ра биол. Наук. – Москва, 1986. – 35 с.
7. Малиновская В.В., Ананенко А.А., Спектор Е.Б. Роль сывороточных факторов в регуляции интерфероногенеза // Вопросы вирусологии. – 1983. – №6. – С. 681-686.
8. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике // Вестник АМН СССР. – 1990. – №7. – С. 32-36.
9. Медуницын Н.В., Кузнецов В.П., Крылов В.П. и др. Сопутствующие эффекты интерферона // Иммунология. – 1987. – №4. – С. 34-40.
10. Георгадзе И.И., Чурадзе Т.А., Миминошвили И.Т. Роль интерферона в патогенезе и течении бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 1988. – №10. – С. 110-111.

УДК 616.34-002:616.711-002.2

EDN WEDXJR

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.9

□ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНО-СОСУДИСТОГО БАРЬЕРА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И АССОЦИИРОВАННОМ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ**Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Власов Т.Д.**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва-Толстого, 6-8
davydov.rheum@gmail.com – Давыдов Д.А.

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника связаны с нарушениями кишечно-сосудистого барьера, включающими повышение проницаемости эпителия и повреждение эндотелия сосудов, что ведет к развитию внекишечных проявлений. В настоящем исследовании, направленном на оценку клинического значения маркеров повреждения кишечно-сосудистого барьера при болезни Крона в сочетании с аксиальным спондилоартритом, выявлена ассоциация повреждения эндотелиального гликокаликса с повышением зонулина в кале и развитием секреторного типа диареи. Полученные данные указывают на клиническую роль кишечно-сосудистого барьера при болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, аксиальный спондилоартрит, проницаемость кишечника, эндотелиальный гликокаликс

□ THE INTESTINAL-VASCULAR BARRIER STATE IN CROHN'S DISEASE AND ASSOCIATED AXIAL SPONDYLOARTHRITIS**Davydov D.A., Marchenko V.N., Vlasov T.D.**

Pavlov University
6-8, L'va-Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia
davydov.rheum@gmail.com – D.A. Davydov.

Abstract. Inflammatory bowel diseases are associated with the gut-vascular barrier impairments, including increased epithelial permeability and vascular endothelium damage, which leads to the extraintestinal manifestations' development. The present study is aimed at assessing the clinical significance of the gut-vascular barrier damage markers in Crohn's disease in combination with axial spondyloarthritis. The association between endothelial glycocalyx damage and increased zonulin in feces, as well as secretory type diarrhea, was revealed. The data obtained indicate the clinical role of the intestinal-vascular barrier in Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, axial spondyloarthritis, gut permeability, endothelial glycocalyx

Введение. Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Одним из ключевых звеньев патогенеза ВЗК является нарушение кишечного барьера в виде снижения экспрессии белков плотных контактов, изменения их транспорта и ремоделирования актомиозинового цитоскелета, что приводит к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) [1]. СПЭП кишечника, обнаруживаемый в 50% случаев БК, может привести к транслокации антигенов бактерий в системный кровоток, усиливая генерализованное воспаление и провоцируя развитие внекишечных проявлений, таких как аксиальный спондилоартрит (АксСпА) [1,2]. Данный феномен ассоциирован с деградацией эндотелиального гликокаликса (ЭГК), одной из функций которого является регуляция проницаемости путем предотвращения чрезмерной утечки жидкости, белка и других веществ через сосудистое русло [3,4]. Одним из важнейших регуляторов проницаемости эпителия является зонулин – эндогенный аналог токсина *Vibrio cholerae*, патогенное действие которого связано с развитием диареи секреторного типа [1].

Понимание взаимосвязи компонентов кишечно-сосудистого барьера имеет значение для разработки терапевтических стратегий, направленных на восстановление функции гликокаликса и адекватной проницаемости эпителия у пациентов с БК. Метод прижизненной темнопольной видеомикроскопии позволяет измерить плотность функционирующих капилляров (valid vessel density, VVD; мкм/мм²) и микрососудистую перфузию (RBC filling, %) в слизистой оболочке сублингвальной области полости рта, а также область пограничной перфузии (perfused boundary region, PBR) – величину, обратно пропорциональную толщине слоя ЭГк в сосудах диаметром от 5 до 25 мкм.

Цель исследования. Установить клиническое значение маркеров повреждения кишечно-сосудистого барьера, включающее истончение эндотелиального гликокаликса и повышение эпителиальной проницаемости, при БК в зависимости от наличия или отсутствия АксСпА.

Методика. В исследовании приняли участие взрослые пациенты с верифицированной БК в активной фазе. Диагноз БК устанавливался врачом-гастроэнтерологом, специалистом по диагностике и лечению ВЗК на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Верификация АксСпА производилась с помощью классификационных критериев Международного общества по изучению спондилоартритов 2009 г. или Модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. в зависимости от стадии заболевания. Фекальный зонулин (ФЗ), маркер СПЭП, исследовали методом иммуноферментного анализа (Immundiagnostik AG, Германия) с референсными значениями определяемого показателя ≤ 86 нг/мл. Для определения содержания ионов Na⁺ и K⁺ в кале применялся метод ионоселективного анализа (анализатор электролитов 9180, «Roche Diagnostics GmbH», Германия) с последующим расчетом остаточной осмолярности стула согласно формуле: $290 \text{ мОсмоль/кг} - 2 [(Na^+ \text{ (ммоль/л)} + K^+ \text{ (ммоль/л)})]$ с референсным интервалом показателя 50-125 мОсмоль/кг. Оценку микроциркуляции производили в сублингвальной области с помощью темнопольного видеомикроскопа (KK Research Technology Ltd, Великобритания) с обработкой в программном обеспечении GlycoCheck v2.0.0 (Glycocheck BV, Нидерланды).

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартного пакета программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, США) и приложения для работы с электронными таблицами «Office Excel 2019» (Microsoft, США). Использовали методы описательной статистики, сравнение медиан проводили по U-критерию Манна-Уитни, корреляционную взаимосвязь подтверждали критерием Спирмена. Критический уровень значимости – 5%.

Результаты. Обследовали 36 пациентов с БК, среди которых 20 имели АксСпА. Повышение ФЗ до 86,0 нг/мл и выше обнаружили у 10/36 (27,8%) пациентов. Медиана концентрации ФЗ составила 63,0 нг/мл [Q₁-Q₃: 38,2-82,1 нг/мл]; не выявлено различий в концентрации ФЗ между больными с АксСпА и без данного внекишечного проявления ($p = 0,838$).

Среди всех пациентов с БК повышение проницаемости кишечного эпителия сопровождалось нарушением микроциркуляции в виде снижения VVD и истончения ЭГк, выражающегося в повышении PBR сосудов диаметром 10-19 мкм (таб. 1).

Таблица 1. Оценка различий в показателях темнопольной микроскопии сублингвальной области у пациентов с БК в зависимости от наличия СПЭП.

Показатель	Концентрация ФЗ < 86,0 нг/мл (n=26)		Концентрация ФЗ ≥ 86,0 нг/мл (n=10)		Статистическая значимость (U-критерий Манна-Уитни)
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
VVD, мкм/мм ²	436	419-506	378	315-492	$p = 0,041^*$
RBC Filling, %	72,04	70,20-75,80	70,60	67,60-71,88	$p = 0,189$
PBR ₅₋₉ , мкм	1,03	0,99-1,13	1,05	1,04-1,09	$p = 0,475$
PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	2,23	2,03-2,36	2,44	2,39-2,53	$p = 0,005^*$
PBR ₂₀₋₂₅ , мкм	2,39	2,15-2,59	2,51	2,32-2,86	$p = 0,355$
PBR ₅₋₂₅ , мкм	2,00	1,85-2,06	2,12	2,05-2,23	$p = 0,053$

*уровень статистической значимости менее 0,05.

Среди всех больных БК диарея секреторного типа, определяемого по величине OsmGap ≤ 50 мОсмоль/кг, наблюдалась у 13/36 (36,1%) пациентов. Только у больных с сочетанием БК и АксСпА при данном типе диареи наблюдалась более высокая концентрация ФЗ в сравнении с

пациентами с нормальной/повышенной остаточной осмолярностью стула (U-критерий = 58,000; $p = 0,030$): 78,90 нг/мл (Q1-Q3: 77,60- 82,05 нг/мл) против 56,90 нг/мл (Q1-Q3: 39,43-63,15 нг/мл), соответственно. Также у этой группы пациентов выявлена умеренная обратная корреляция ФЗ и OsmGap ($\rho = -0,484$; $p = 0,042$), чего не наблюдалось при изолированном течении БК (рис. 1).

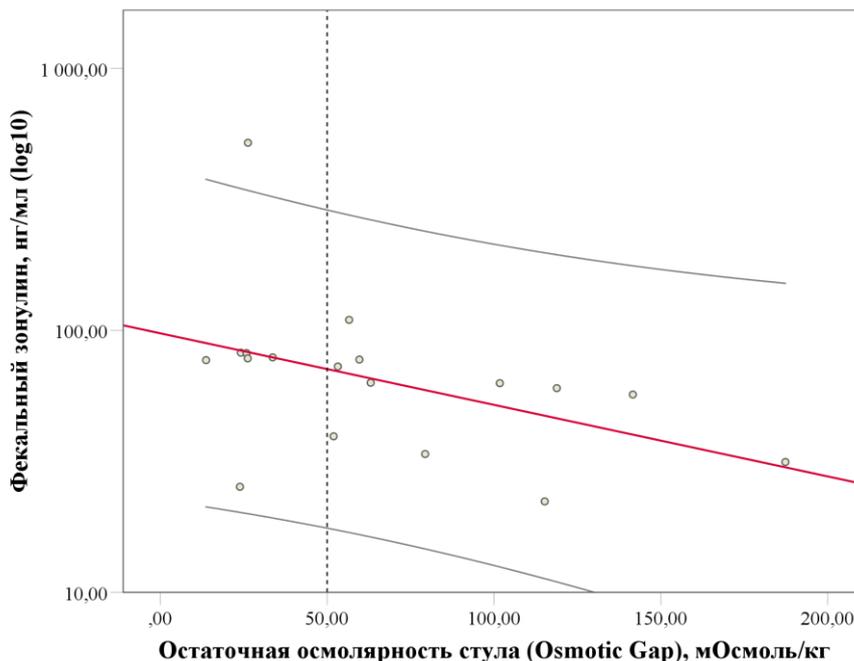


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния зависимости концентрации ФЗ и OsmGap у пациентов с сочетанием БК и АксСпА. Концентрация ФЗ по оси Y представлена в логарифмической шкале.

У всех пациентов с БК секреторный тип диареи был также ассоциирован со статистически значимым истончением ЭГк сосудов диаметром 10-19 мкм, 20-25 мкм и 5-25 мкм (таб. 2).

Таблица 2. Оценка различий в показателях темнопольной микроскопии сублингвальной области у пациентов с БК в зависимости от наличия или отсутствия диареи секреторного типа.

Показатель	Нет секреторной диареи, OsmGap \geq 50 мОсмоль/кг (n=13)		Есть секреторная диарея, OsmGap < 50 мОсмоль/кг (n=23)		Статистическая значимость (U-критерий Манна-Уитни)
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
VVD, мкм/мм ²	425	373-475	486	414-508	$p = 0,202$
RBC Filling, %	70,70	69,95-72,98	73,00	70,43-76,40	$p = 0,179$
PBR ₅₋₉ , мкм	1,04	1,03-1,12	1,03	0,99-1,11	$p = 0,558$
PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	2,36	2,19-2,47	2,23	1,90-2,30	$p = 0,040^*$
PBR ₂₀₋₂₅ , мкм	2,49	2,37-2,78	2,27	1,98-2,41	$p = 0,015^*$
PBR ₅₋₂₅ , мкм	2,05	1,98-2,21	1,98	1,71-2,06	$p = 0,043^*$

*уровень статистической значимости менее 0,05.

Выводы.

У пациентов с БК выявлена ассоциация СПЭП и уменьшения толщины ЭГк преимущественно сосудов диаметром 10-19 мкм ($p = 0,005$), что может свидетельствовать о комплексном повреждении кишечно-сосудистого барьера у данных больных. Несмотря на отсутствие различий в концентрации ФЗ у пациентов с сочетанием БК и АксСпА в сравнении с пациентами с изолированным течением БК, только у данной группы больных наблюдалась ассоциация СПЭП и секреторного типа диареи. Увеличение концентрации ФЗ у таких пациентов также сопровождалось снижением остаточной осмолярности стула с корреляционной связью умеренной силы ($\rho = -0,484$; $p = 0,042$). В целом, у пациентов с БК секреторный тип диареи ассоциирован с истончением ЭГк микрососудов различного диаметра. Таким образом, повреждение кишечно-сосудистого барьера имеет патогенетическую и клиническую роль в течении БК и ассоциированного с ней АксСпА, что может стать перспективной мишенью при разработке новых методов лечения данных заболеваний.

Литература (references)

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №20(1). – С. 121-278. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
2. Mishra A., Makharia G.K. Techniques of functional and motility test: how to perform and interpret intestinal permeability // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2012. – N18(4). – P. 443-447. DOI:10.5056/jnm.2012.18.4.443
3. Tarbell, J.M., Cancel L.M. The glycocalyx and its significance in human medicine // *J Intern Med.* – 2016. – N280(1). – P. 97-113. DOI:10.1111/joim.12465
4. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability // *J Pathol.* – 2012. – N226(4). – P. 562-574. DOI:10.1002/path.3964
5. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей // *Терапевтический архив.* – 2022. – Т.94, №8. – С. 6-22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523

УДК 638.15-092
EDN WFUSAL
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.10

□ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ В ПРОГНОЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Добаджян Н.В.¹, Ахуба Л.О.¹, Джинджолия В.Г.¹, Ардзинба И.Б.², Ашуба И.Э.³, Миквабия З.Я.¹

¹ ГНУ Институт Экспериментальной Патологии и Терапии АНА, г. Сухум, Абхазия

² ГУ МЗ РА «Республиканская больница», г. Сухум, Абхазия

³ Филиал №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения». dobadzhyan@mail.ru – Добаджян Н.В.

Резюме. В статье представлены результаты исследований, основанные на применении лабораторно-инструментальных параметров для получения прогностических моделей в оценке клинической манифестации ишемического инсульта у пациентов с атеросклерозом. В ходе исследования были получены модели с высокой специфичностью и чувствительностью в качестве предикторов ишемического инсульта.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемический инсульт, реология, гемостаз, микроциркуляция

□ LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDICATORS IN PREDICTING ISCEMIC STROKE IN ELDERLY PEOPLE WITH ATHEROSCLEROSIS

Dobadzhyan N.V.¹, Akhuba L.O.¹, Dzhindzholiya V.G.¹, Ardzinba I.B.², Ashuba I.E.³, Mikvabiya Z.Ya.¹

¹SSI «Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia», Sukhum, Abkhazia

²SI MH RA «Republican Hospital», Sukhum, Abkhazia

³ Branch №7 «Sukhum City Clinical Hospital» of the municipal institution of the administration of the city of Sukhum «Health Department» dobadzhyan@mail.ru – Dobadzhyan N.V.

Abstract. The article presents the results of studies based on the application of laboratory-instrumental parameters to obtain prognostic models in the assessment of clinical manifestation of ischemic stroke in patients with atherosclerosis. The study obtained models with high specificity and sensitivity as predictors of ischemic stroke.

Key words: atherosclerosis, ischemic stroke, rheology, hemostasis, microcirculation

Введение. В последние несколько десятилетий ишемический инсульт является медико-социальной проблемой, поскольку риск летальности и инвалидизации растет во всем мире [2]. Существуют различные факторы риска, но особое внимание уделяется исследованию потенциально модифицируемых факторов риска неблагоприятного течения атеросклероза, который является предиктором развития ишемических инсультов [1,4]. Среди других важных факторов риска развития отмечаются повышенный уровень холестерина, курение, алкоголь, недостаточная физическая активность, сахарный диабет и т.д. Однако, существуют факторы, которые невозможно изменить, например, возраст и наследственность [3].

Цель исследования. Выявить лабораторные и инструментальные методы в оценке прогноза ишемического инсульта у пожилых лиц с атеросклерозом.

Методика. Было обследовано 30 пациентов с диагнозом атеросклероз. 9 из них перенесли ишемический инсульт, а у других 21 в анамнезе не было эпизодов инсульта. В обследование вошли лица, составляющие пожилую возрастную категорию в возрасте от 56 до 74 лет. Исследование проведено на базе отделения сосудистой хирургии ГУ МЗ РА «Республиканская

больница» и отделения «неврологии» Филиала №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения». Определяли биохимические параметры крови, соответственно липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) на полуавтоматическом анализаторе «StatFax 4500» и реологические параметры (вязкость крови (ВК) и вязкость плазмы (ВП) при 130[°], 150[°] и 250[°] скоростях сдвига на аппарате «АКР-2»). Определение параметров микроциркуляции оценивали с помощью «ЛАЗМА ПФ» в утренние часы. Для оценки регуляторных механизмов микроциркуляции крови использовался частотный анализ ритмических колебаний тканевого кровотока, отражающие активные механизмы МЦ – эндотелиальных (Э), неврологических (Н), миогенных (М) и пассивных факторов – дыхательных (Д) и сердечных (С). Гемостазиологические параметры (протромбиновое время (ПТ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ, сек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген) определяли на полуавтоматическом анализаторе «Coagulation Analyzer TS 4000».

Статистическая обработка проводилась с помощью программы StatTech v. 3.1.6. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Данные описывались с помощью среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) (при нормальном распределении), либо с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение групп выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, либо U-критерия Манна-Уитни. Построение прогностических моделей вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка.

Результаты. При получении данных липидного спектра у пациентов с атеросклерозом в группах с ишемическим инсультом и без инсульта нам удалось выявить статистически значимые различия в уровнях триглицеридов: в группе с ишемическим инсультом $2,28 \pm 0,67$ (ДИ 95% – 1,72 – 2,84) и без инсульта – $1,37 \pm 0,73$ (ДИ 95% – 1,03 – 1,71), $p = 0,005$.

Аналогичная картина наблюдалась при сравнении уровня липопротеинов низкой плотности. В результате оценки показателя ЛПНП в зависимости от нозологии ишемический инсульт, были установлены существенные различия: в группе с ишемическим инсультом $4,12 \pm 1,16$ (ДИ 95% -3,15 – 5,10), без инсульта – $3,05 \pm 1,16$ (ДИ 95% – 2,49 – 3,61), $p = 0,037$.

При оценке данных макрогемореологических параметров статистически значимые различия не были выявлены, однако, наблюдалась тенденция к повышению вязкости плазмы (ВП) при скорости сдвига 250[°]: в группе с ишемическим инсультом $1,82 \pm 0,48$ (ДИ95% 1,23– 2,41), без инсульта $1,63 \pm 0,35$ (ДИ95% 1,27– 2,00), $p = 0,473$.

При сравнительном анализе гемостазиологических параметров в двух группах нам не удалось выявить статистически значимые различия, однако, можно отметить, что была обнаружена тенденция к повышению ТВ, сек у пациентов в группе с ишемическим инсультом: в группе с ишемическим инсультом составил $10,48 \pm 2,35$ (7,56 – 13,40), а в группе без инсульта – $8,63 \pm 1,70$ (7,48 – 9,77), $p = 0,094$.

Для оценки активных и пассивных механизмов регуляции микрокровотока нами был проведен анализ амплитудно-частотных спектров колебаний в зависимости от ишемического инсульта. Среди пассивных осцилляций в группе пациентов с ишемическим инсультом наблюдалось снижение амплитуд кардиоритма А(С), что выявило статистически значимую разницу: в группе с инсультом $7,12 \pm 3,97$ (3,45 – 10,79), в группе без инсульта – $14,45 \pm 5,24$ (12,00 – 16,90), ($p = 0,002$).

Для оценки прогностической ценности выявленных различий были разработаны две модели, определяющие вероятность развития ишемического инсульта у пациентов с атеросклерозом. В первую модель были включены холестерин, триглицериды, ВП (250), а во вторую показатели А(С), общего холестерина, триглицеридов, ТВсек и возраст в годах.

Наблюдаемая зависимость первой модели описывалась уравнением и была статистически значимой ($p=0,030$) (рис.1).

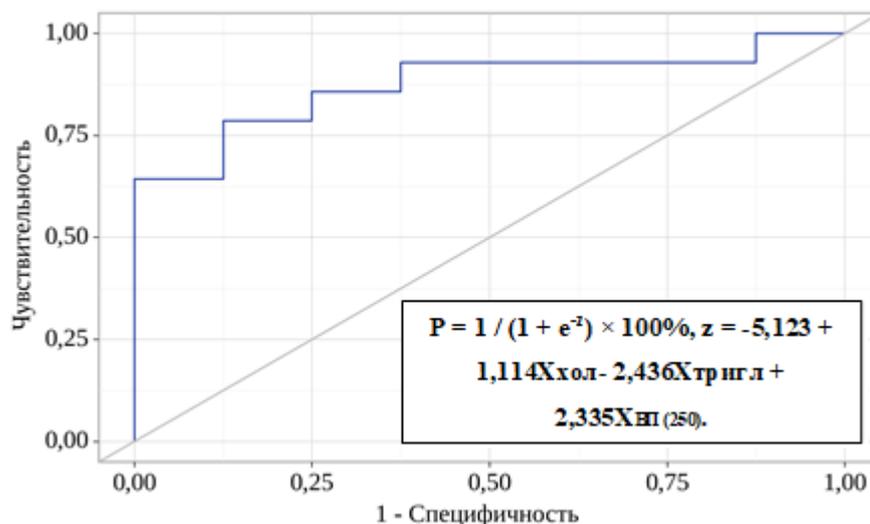


Рис.1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ишемического инсульта у пациентов с атеросклерозом. P – вероятность ишемического инсульта, X хол – уровень холестерина, Xтригл – уровень триглицеридов, XВП (250) – ВП (250).

Вторая наблюдаемая зависимость также описывалась уравнением и была статистически значимой ($p = 0,028$). Для нее $z = -14,993 - 0,487X_{тригл} + 0,735X_{холестерин} - 0,106X_{А/З\sigma(C)} + 0,115X_{возраст}$ в годах (целочисленный) $+ 0,563X_{ТВ, сек}$.

Площадь под ROC – кривой для первой модели составила $0,875 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,729 – 1,000, ($p = 0,004$), для второй модели - $0,873 \pm 0,076$ с 95% ДИ: 0,723 – 1,000, ($p = 0,001$). Пороговое значение логистической функции для первой модели P в точке cut-of (отсечения) составило 0,703 (чувствительность и специфичность составили 78,6% и 87,5%), а для второй – 0,520 (90,9% и 80,0%).

Выводы. Результаты проведенного сравнительного анализа подтвердили прогностическое значение определенных показателей для оценки риска развития ишемического инсульта. Используя метод логистической регрессии на основе лабораторно-инструментальных параметров, нами были получены две прогностические модели, демонстрирующие вероятность манифестации ишемического инсульта с высокой чувствительностью и специфичностью. Полученные результаты предстоит подтвердить в рамках будущих исследований.

Литература (references)

1. Анисимова А.В., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. и др. Особенности состояния микроциркуляции у пациентов с острым ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – Т.3, №2.
2. Ануфриев П.Л., Танащян М.М., Гулевская Т.С. Современный подход к диагностике патогенетических вариантов ишемического инсульта при атеросклерозе и артериальной гипертонии // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – №6. – С. 80-86.
3. Вершинина Ю.А., Загородный Г.М., Захаревич А.Л. Факторы риска инсульта и его профилактика путем модификации образа жизни (обзор зарубежных источников) // Прикладная спортивная наука. – 2018. – №2. – С. 109-117.
4. Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт // РМЖ. – 2015. – Т.23, №12. – С. 680-682.

УДК 612.13
EDN VFJKCA
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.11

□ СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЛАНСА СТРЕСС-ВОССТАНОВЛЕНИЯ
С ОСОБЕННОСТЯМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У СПОРТСМЕНОВ

Доможилова А.А., Задорожная Н.А., Дубкова Н.В., Болотова И.А., Щанкина Д.В.

ФГБОУ ВО "Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта" МЗ РФ
Россия, 190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35.
a.domozhilova@lesgaft.spb.ru – Доможилова А.А.

Резюме. У спортсменов с уровнем спортивного стресса, указывающим на высокий риск развития состояния перетренированности, наблюдается длительное восстановление микроциркуляции после проведения пробы с задержкой дыхания. В то время как у атлетов с нормальным уровнем спортивного стресса был зарегистрирован статистически значимый прирост показателей кровотока непосредственно после завершения тестирующего воздействия.

Ключевые слова: микроциркуляция, функциональное состояние спортсменов, синдром перетренированности, проба с задержкой дыхания

□ THE RELATIONSHIP OF STRESS-RECOVERY BALANCE WITH
MICROCIRCULATION IN ATHLETES

Domozhilova A.A., Zadorozhnaya N.A., Dubkova N.V., Bolotova I.A., Shchankina D.V.

Lesgaft National State University of Physical Education, Sports and Health, St. Petersburg
35 Dekabristov str., Saint Petersburg, 190121, Russia
a.domozhilova@lesgaft.spb.ru – Domozhilova A.A.

Abstract. Athletes with a high level of sports stress have a long-term restoration of microcirculation after a breath-holding test. While athletes with normal levels of sports stress have a statistically significant increase in blood flow immediately after the test.

Key words: microcirculation, the functional state of athletes, overtraining syndrome, a breath-holding test

Введение. Исследование микроциркуляции в покое и при проведении различных тестирующих воздействий рассматривается как информативный метод оценки адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у спортсменов [2, 3]. Ввиду этого фундаментальный и прикладной интерес для физиологии спорта представляет изучение связи резервных возможностей периферического кровотока с другими характеристиками функционального состояния атлетов (физиологическими, биохимическими и психологическими).

Цель исследования. Дать характеристику реакции микроциркуляции у единоборцев высокой спортивной квалификации с разным уровнем баланса стресс-восстановления на проведение пробы с задержкой дыхания.

Методика. В исследовании принимали участие спортсмены-единоборцы (n=16), высокой спортивной квалификации (КМС), стаж занятий избранным видом которых составлял от 8 до 15 лет. На момент исследования атлеты не имели травм или ограничений по использованию физических нагрузок в тренировочном процессе. Согласно программе подготовки, количество занятий варьировалось от 4 до 6 в неделю, период годичного тренировочного цикла спортсменов – подготовительный.

Для оценки психоэмоционального состояния единоборцев применяли русскую версию опросника «Стресс-восстановление» (RESTQ-Sport). Данный тест представлен 76 вопросами, объединенными в 19 шкал, 7 из которых характеризуют спортивную деятельность. Итоговые результаты опроса были представлены в форме критериев: общий стресс, общее восстановление, спортивный стресс, спортивное восстановление. Важно подчеркнуть, что выбранная методика в

спорте рассматривается как информативный подход к оценке рисков развития синдрома перетренированности [1, 4].

Регистрация микроциркуляция (прибор Минимакс-Допплер-К) была выполнена в области ногтевого ложа III пальца правой кисти в состоянии покоя и при тестирующем воздействии (проба с задержкой дыхания). В качестве анализируемых показателей микроциркуляции использовались значения средней скорости кровотока (V_{am} , см/с).

Статистическая обработка данных предполагала расчет медианы (Me) и квартилей (25% и 75%). Для оценки достоверности различий ($p < 0,05$) использовались критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты. Анализ результатов опросника RESTQ-Sport позволил разделить испытуемые на группы: группа 1 ($n=8$) – атлеты с нормальным уровнем спортивного стресса (менее 2 баллов) и группа 2 ($n=8$) – спортсмены, имеющие показатели спортивного стресса, превышающие оптимальные (более 2 баллов) (таблица 1). Кроме того, группы различались и по остальным анализируемым шкалам. В частности, у спортсменов группы 2 были статистически значимо выше показатели общего стресса при сниженных значениях как общего, так и спортивного восстановления.

Таблица 1. Данные опросника RESTQ-Sport, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Группа 1 ($n=8$)	Группа 2 ($n=8$)
Спортивный стресс, баллы	1,42 (1,21; 1,54)	2,67 (2,55; 3,09)*
Спортивное восстановление, баллы	4,35 (3,60; 4,96)	3,05 (2,83; 3,50)*
Общий стресс, баллы	1,36 (1,00; 1,38)	1,54 (1,50; 2,61)*
Общее восстановление, баллы	4,31 (3,75; 4,63)	3,87 (3,31; 4,31)*

* – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Важно подчеркнуть, что по основным антропометрическим и функциональным показателям спортсмены выделенных группы статистически значимо не различались (таблица 2).

Таблица 2. Показатели функционального состояния единоборцев, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Группа 1 ($n=8$)	Группа 2 ($n=8$)
Возраст, лет	20,5 (20,0; 21,0)	20,0 (20,1; 20,5)
ИМТ, кг/м ²	22,6 (21,6; 26,1)	23,7 (22,4; 25,0)
САД, мм рт. ст.	122,5 (115,8; 128,5)	121,0 (117,5; 124,0)
ДАД, мм рт. ст.	71,0 (69,8; 79,0)	71,5 (69,0; 74,8)
ЧСС, уд./мин	74,5 (65,8; 89,3)	61,5 (60,5; 63,3)
SpO ₂ , %	97,0 (96,5; 97,5)	97,0 (96,9; 98,0)

В исходном состоянии скорости кровотока как у спортсменов с оптимальными, так и с повышенными показателями стресса, соответствовали регистрируемым при исследовании нетренированных лиц. После задержки дыхания у испытуемых обеих групп наблюдалось снижение значений микроциркуляции: на 27,5% ($p < 0,05$) в группе 1 и на 55,1% ($p < 0,05$) в группе 2 (таблица 3). В свою очередь, восстановление дыхания сопровождалось разнонаправленными изменениями скорости кровотока: прирост относительно исходных значений у спортсменов группы 1 на 39,2% ($p < 0,05$) и незначительные изменения у атлетов группы 2 (снижение на 3,5%).

Таблица 3. Микроциркуляция (V_{am} , см/с) у единоборцев до, во время и после пробы с задержкой дыхания, Me (Q_1 ; Q_3)

Группа	До пробы, см/с	Во время пробы, см/с	После пробы, см/с
Группа 1	0,51 (0,37; 0,63)	0,37 (0,31; 0,41)*	0,71 (0,50; 0,89)*
Группа 2	0,58 (0,42; 0,65)	0,26 (0,23; 0,28)*	0,56 (0,41; 0,86)

* – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Выводы. У спортсменов с повышенными показателями стресса наблюдается высокая чувствительность к вазоконстрикторным стимулам, которая выражается в снижении показателей скорости кровотока во время проведения пробы с задержкой дыхания и последующем длительном восстановлении рассматриваемой характеристики микроциркуляции после ее завершения.

Литература (references)

1. Цехмейструк Е.А., Шалина Н.К., Козлова Н.В. и др. Динамика баланса стресс-восстановления спортсменов-фигуристок в условиях реализации индивидуальных программ психологического сопровождения // Вестник Кемеровского государственного университета. – 2022. – Т.24, №1. – С. 106-112. DOI:10.21603/2078-8975-2022-24-1-106-112
2. Зюкин А.В., Понимасов О.Е., Болотин А.Э. и др. Контроль периферической гемодинамики пловцов категории "Masters" // Теория и практика физической культуры. – 2020. – №12. – С. 67-69.
3. Павлов В.И., Александрова Н.П., Карандашов В.И., Резепов А.С. Особенности микроциркуляции у спортсменов, верифицируемые методом лазерной доплеровской флоуметрии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – №2(70). – С. 62-66. DOI: 10.25555/THR.2017.2.0787
4. Nicolas M. et al. Monitoring stress and recovery states: Structural and external stages of the short version of the RESTQ sport in elite swimmers before championships / /Journal of Sport and Health Science. – 2019. – V.8, N1. – P. 77-88.

УДК 616.36:616-092
EDN VNUTNA
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.12

□ НАРУШЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ «С» С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» МЗ РФ
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул.Кирочная, д.41
t.v.ermolova@mail.ru – Ермолова Т.В.

Резюме. Наше исследование показало, что при хроническом вирусном гепатите С на доцирротической стадии у всех пациентов выявляются нарушения печеночной микроциркуляции на пресинусоидальном уровне (приток к печени). Как один из механизмов нарушений внутripеченочной гемодинамики, у пациентов выявлены признаки дисфункции эндотелия – сниженный индекс активной гиперемии при периферической артериальной тонометрии, повышение оксида азота в крови, экспрессия индуцибельной синтазы оксид азота и снижение экспрессии эндотелиальной синтазы в биоптатах печени.

Ключевые слова: печень, нарушение печеночной микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция, хронический вирусный гепатит С

□ HEPATIC MICROCIRCULATION DISORDER AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT THE CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS WITH INITIAL STAGES OF LIVER FIBROSIS

Ermolova T.V., Ermolov S.J., Belyaeva E.L.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia
41, Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015, Russia
t.v.ermolova@mail.ru – Ermolova T.V.

Abstract. Our study showed that in chronic viral hepatitis C at the precirrhotic stage, all patients have liver microcirculation disorders at the presinusoidal level. As one of the mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders, patients showed signs of endothelial dysfunction - a reduced index of active hyperemia in peripheral arterial tonometry, an increased nitric oxide (NO) in the blood, presence of expression of inducible nitric oxide synthase and a decrease in the expression of endothelial synthase in liver biopsies.

Key words: liver, hepatic microcirculation disorder, endothelial dysfunction, chronic viral hepatitis C

Введение. Основой для развития портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени (ХЗП) является повышение внутripеченочного сосудистого сопротивления, обусловленного не только механическим (фиброз, воспаление), но и динамическим компонентом, который инициируется, вероятно, на ранних стадиях заболевания и в дальнейшем играет важную роль в прогрессировании заболевания [5]. Обсуждается несколько механизмов нарушений микроциркуляции печени при ХЗП на ранних стадиях фиброза печени, в том числе эндотелиальная дисфункция [7]. Начальным и ключевым звеном в формировании фиброзных изменений печени являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени, у которых при длительном воздействии нарушаются их функции, в том числе сосудорасширяющая, противовоспалительная, антитромботическая, а также регуляция ангиогенеза и регенерации, предотвращение активации звездчатых клеток печени, фиброгенеза. [3]. Рядом авторов показано, что применение донаторов NO [6], L-аргинина, L-орнитина-L-аспартата может улучшать микрососудистую перфузию в печени. [1], вероятно за счет улучшения функции эндотелия [4].

Исследования в этом направлении перспективны для оптимизации патогенетической терапии при ХЗП.

Цель исследования. Изучить особенности нарушений портопеченочной гемодинамики и функции эндотелия у больных хроническим вирусным гепатитом С на ранних стадиях фиброза печени.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с фиброзом печени 0-2 стадии по METAVIR до противовирусной терапии. Критериями включения был возраст до 35 лет, отсутствие коморбидной патологии печени, отсутствие сопутствующих заболеваний, влияющих на печеночный кровоток и функцию эндотелия, курения, алкоголизма и наркомании. Проведено стандартное клинико-биохимическое, вирусологическое обследование, исключены другие заболевания печени (аутоиммунный, алкогольный, лекарственный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, генетические болезни печени). Для определения стадии фиброза печени проводилась эластография печени на аппарате Фиброскан, биопсия печени. Оценка печеночной микроциркуляции проводилась неинвазивным методом полигепатографии (ПГГ) [2]. ПГГ - модифицированная импедансометрия (реография) печени для оценки внутрипеченочного кровотока, сосудистого сопротивления с графической регистрацией изменений электропроводимости органа (Рис.1), вызванных пульсовыми колебаниями тока крови. ПГГ регистрирует кровоток в зоне правой, левой долей печени, селезенки, интегральную реографию тела (всего 4 отведения, 8 парных электродов), ЭКГ и ФКГ. ПГГ включает также тест вазодилатации с нитратами и глубоким дыханием. Функция эндотелия оценивалась методом периферической артериальной тонометрии с помощью аппаратно-программного комплекса Endo-PAT 2000, разработчик "Itamar Medical Ltd". Данный метод рекомендован международными экспертами для неинвазивной оценки эндотелиальной дисфункции (ЭД) и имеет хорошую доказательную базу (www.itamar-medical.com). О наличии ЭД судили при индексе реактивной гиперемии RHI менее 1,67. Всем исследуемым проводилось определение NO периферической крови косвенным методом по суммарному определению нитратов NO₂-NO₃ по Гриссу. В биоптатах печени определялась экспрессия индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) методом иммуногистохимии (NVision) с использованием для визуализации оптической плотной метки диаминобензидин.

Результаты. У всех пациентов выявлены нарушения внутрипеченочного кровотока на пресинусоидальном уровне (нарушение притока) даже при фиброзе печени 0-1 ст. по METAVIR в виде нарушений формы и амплитуды кривой, кровенаполнения печени, повышения базового сопротивления (Рис.2). Нарушения микроциркуляции печени локализовались на пресинусоидальном уровне (нарушение притока). При фиброзе 0 ст. гемодинамические нарушения исчезали после проводимых функциональных проб с глубоким дыханием и нитратами. В среднем по группе исследуемых пациентов выявлена эндотелиальная дисфункция: индекс активной гиперемии (RHI) составил 1.44, что оказалось ниже нормы (1.67). Изучение конечных стабильных метаболитов NO показал, что практически у всех больных количество нитратов и нитритов в крови достоверно повышено – в среднем $6,10 \pm 0,31$ мкмоль/л ($4,21 \pm 0,45$ контроль) ($p < 0.01$). В биоптатах печени выявлена экспрессия индуцибельной синтазы в непаренхиматозных клетках печени: концентрация i-NOS-положительных клеток (%) в базолатеральных зонах составила $3,78 \pm 0,51$, в центральных – $3,90 \pm 0,63$, портальных зонах – $5,58 \pm 0,97$ (Рис.3). Как видно из представленных данных, экспрессия индуцибельной синтазы была выше в портальных зонах, что соответствует локализации основного воспалительного процесса при вирусных гепатитах, причем у пациентов с ИГА 9–12 баллов концентрация i-NOS выше. Концентрация e-NOS – положительных непаренхиматозных клеток (%) в ткани печени была недостаточной: при ХВГС в базолатеральной зоне составила $59,27 \pm 2,98$, в центральной – $62,58 \pm 2,67$ в портальной – $56,61 \pm 2,6$.

Выводы. У пациентов ХВГС уже на ранних стадиях фиброза выявляются нарушения портопеченочной гемодинамики на пресинусоидальном уровне, обусловленные повышением базового сопротивления и уменьшением кровенаполнения печени. Функциональные пробы с нитроглицерином выявляют функциональный, динамический компонент нарушений

гемодинамики. При вирусных гепатитах гемодинамический блок локализован на уровне пресинуоидальной зоны. Данные нарушения печеночной микроциркуляции сопровождаются эндотелиальной дисфункцией, которая играет важную роль в патогенезе нарушений портальной гемодинамики при хроническом вирусном гепатите С. Коррекция эндотелиальной дисфункции при ХЗП - перспективное направление в плане оптимизации патогенетического лечения заболеваний печени.

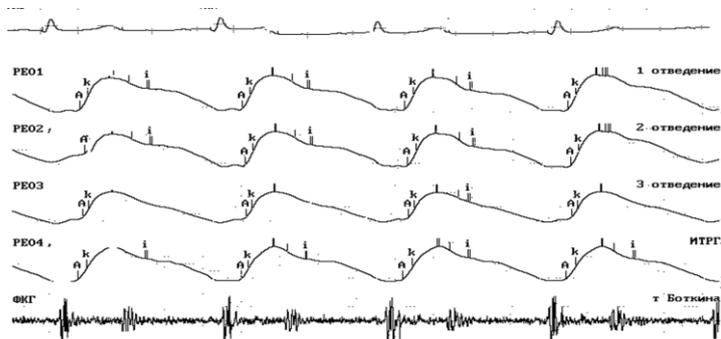


Рис.1. ПГГ в норме.

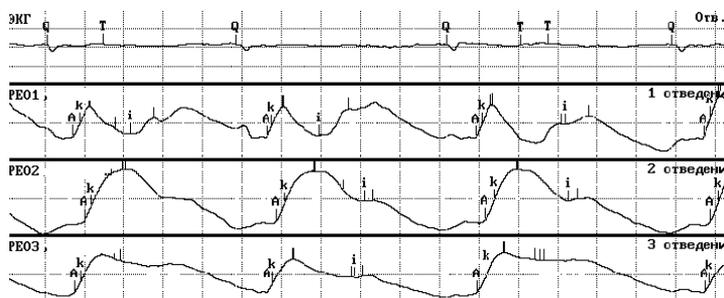


Рис.2. ПГГ при патологии.

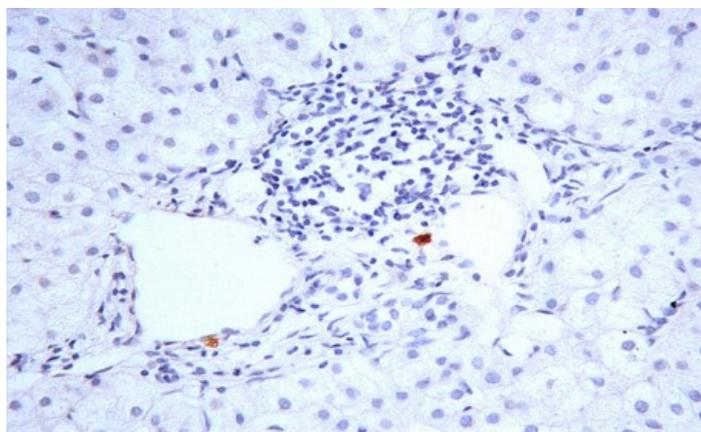


Рис.3. Экспрессия iNOS в непаренхиматозных клетках печени в портальных трактах

Литература (references)

1. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолова Т.В., Колесников М.Е. Способ лечения заболеваний печени // Патент РФ на изобретение №2286773 С2. Опубликовано 10.11.2006.
2. Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Ермолова Т.В. Интегральная оценка внутрипеченочного кровотока — новое направление в неинвазивной диагностике хронических заболеваний печени // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т.13, №1. – С. 65-74 4. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74
3. Соловьева Ю.А., Пожидаева В.И., Сорокина А.В. Роль эндотелия в формировании фиброза печени // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова. – 2022. – №4. – С. 107-116. DOI:10.25587/SVFU.2022.29.4.01

4. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection with using of L-ornithine-L-aspartate at nonalcoholic fatty liver disease // *Digestive Diseases*. – 2018. – V.37, N1. – P. 63-68.
5. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias. A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – V.16, N4. – P. 221–234. DOI: 10.1038/s41575-018-0097-3
6. Kus K., Walczak M., Maslak E. et al. Hepatoselective Nitric Oxide (NO) Donors, VPYRRO/NO and V-PROLI/NO, in non-alcoholic fatty liver disease: a comparison of antisteatotic effects with the biotransformation and pharmacokinetics // *Drug Metab Dispos.* – 2015. – N43. – P. 1028–36. DOI: 10.1124/dmd.115.063388
7. Lafoz E., Ruart M., Anton A., Oncins A., Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration // *Cells*. – 2020. – V.9, N4. – P. 929. DOI: 10.3390/cells9040929

УДК 616-092.11
EDN VTFJJT
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.13

□ РОЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-COV-2

Гайдукова Т.В., Фефелова Е.В., Шаповалов К.Г., Терешков П.П., Бурдиенко Т.О., Цыбиков Н.Н.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ
Россия, Забайкальский край, 675000, Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Целью работы явилось оценить вклад лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенез эндотелиальной дисфункции у больных SARS-CoV-2. Проводилось исследование основных показателей воспаления; клеточных субпопуляции на проточном цитофлуориметре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США) у больных с COVID-инфекцией разной степени тяжести процесса. Показано, что число коагратов коррелировало с количеством молекул адгезии VCAM-1 и sCD40L и общими признаками воспаления и частоты дыхательных движений.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, дисфункция эндотелия, лимфоцитарно-тромбоцитарные коаграты

□ ROLE OF LYMPHOCYTE-PLATELET COAGGREGATES IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2

Gaidukova T.V., Fefelova E.V., Shapovalov K.G., Tereshkov P.P., Burdienko T.O., Tsybikov N.N.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
39a, Gorkogo str., Chita, Transbaikal Territory, 675000, Russia

Summary. The aim of the work was to evaluate the contribution of lymphocyte-platelet coaggregates in the pathogenesis of endothelial dysfunction in SARS-CoV-2 patients. The study of the main indicators of inflammation; cell subpopulations on the flow cytofluorimeter CytoFLEX LX (Beckman Coulter, USA) in patients with COVID-infection of different process severity was carried out. It was shown that the number of coaggregates correlated with the number of VCAM-1 and sCD40L adhesion molecules and general signs of inflammation and respiratory rate.

Keywords: SARS-CoV-2, endothelial dysfunction, lymphocyte-platelet coaggregates.

Введение. Последние данные свидетельствуют о том, что клинические признаки тяжелой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) имеют общие патофизиологические механизмы с дисфункцией эндотелия [1].

Предполагают, что повреждение эндотелиоцитов у пациентов с COVID-19 может быть вызвано либо непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, либо, в результате вторичной альтерации в очаге воспаления, либо системного цитокинового повреждения [2]. В результате формируется дисфункция эндотелия, ухудшающая перфузию органов, способствующая избыточной сосудистой проницаемости, развитию сладж-синдрома и гиперкоагуляции.

Установлена взаимосвязь между гемостатическими и воспалительными реакциями при повреждении тканей, в которой важным звеном выступает взаимодействие лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток [3]. Вопрос влияния образованных лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на развитие дисфункции эндотелия, остается малоизученным фрагментом патогенеза коронавирусной болезни.

Цель. Оценить вклад лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с подтвержденным SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследование приняли участие 107 пациентов с диагнозом «COVID-инфекция» и проходившим лечение с апреля по август 2020 года в ГУЗ «Городская Клиническая больница города Читы», и 20 здоровых доноров, набранных вне периода пандемии. Контрольную группу составили здоровые лица, проходившие обследование в 2018 году. Проведение работы одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (2020 г., протокол №104). Забор крови осуществлялся на 6-10 день заболевания. Возраст обследуемых находился в диапазоне от 40 до 70 лет, из них 64 было мужчин и 43 женщины. Критериями исключения явилось – наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность.

Все больные были разделены по клинической степени тяжести течения заболевания – 1 группа – легкая (n=20), 2 – средняя степень (n=41) и 3 – тяжелое течение (n=46).

Проводился анализ общего числа тромбоцитов, лимфоцитов и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программы Kaluza™ v.1.2 (Beckman Coulter, США). Определение уровня sCD40L проводилось с помощью мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Thrombosis Panel Mix and Match Subpanel, а ICAM-1 и VCAM-1 с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend, США). Уровень СРБ в плазме крови определяли высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллисса программой Jamovi (version 2.4). Результаты представлены как медиана (Me), и процентиля (25; 75). Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты. Изучая общеклинические показатели, мы определили, что с увеличением возраста, воспалительный процесс, вызванный инфицированием SARS-CoV-2 протекал тяжелее. Так у пациентов средней степени тяжести возраст был на 20 лет выше, а у пациентов тяжелого течения на 25 лет по сравнению с группой легкого течения (p=0,026, p=0,002).

Зафиксирована тенденция к росту систолического артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания по мере нарастания степени тяжести. С-реактивный белок возрастал также по мере ухудшения клинической картины. Так, в первой группе его концентрация возросла в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (p=0,013), а в третьей уже в 8 раз при том же сравнении (p<0,001). Если сравнивать среднетяжелое течение и тяжелое, разница составила 100% (p<0,001).

Образование лимфоцитарно-тромбоцитарного коагрегата характеризуется как физиологическая функция, присущая различным субпопуляциям лимфоцитов, и необходимая в первую очередь, для предоставления возможности лимфоцитам мигрировать в ткани для борьбы с внутриклеточными патогенами. Общее число лейкоцитов во всех исследуемых группах не выходило за пределы референсных значений, однако, по сравнению с группой контроля наблюдалось их уменьшение, не зависящее от степени тяжести процесса. Развивающаяся лимфопения при этом прямо коррелировала с ухудшением клинической картины [4] и снижением количества лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов. Однако, интенсивность развития лимфопении была более выражена, чем снижение числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (табл. 1).

Таблица 1. Клетки крови и их коагрегаты (общее количество/мл)

Параметры	Группа доноров (0) Me (25;75)	Группа с легким течением (1) Me (25;75)	Группа с среднетяжелым течением (2) Me (25;75)	Группа с тяжелым течением (3) Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса (X ² ;p)
WBC	9673 (8609; 12650)	5636 (4369; 7054) p1=0,003	6392 (4913; 7835) p1=0,005 p2=0,922	5734 (4042; 8860) p1=0,006 p2=1,000 p3=0,912	X ² =13,93 p =0,003
Лym	4665 (3267; 5676)	1463 (1007; 1870) p1<0,001	1076 (769; 1495) p1<0,001 p2=0,277	638 (364; 1087) p1<0,001 p2<0,001 p3=0,005	X ² =47,41 p <0,001
Тромбоциты	250 (198;285)	220 (177;253) p1=0,462	233 (183;263) p1=0,623 p2=0,982	180 (153; 271) p1=0,228 p2=0,884 p3=0,641	X ² =4,38 p =0,224
Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты	1657 (1262;1868)	2073 (1754;2878) p1=0,317	2312 (1522;3212) p1=0,354 p2=0,773	1809 (1420; 3001) p1=0,998 p2=0,823 p3=0,604	X ² =4,01 p =0,260
Лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты	238 (162;334)	110 (83,5;169) p1=0,068	71,00 (41,3; 131) p1<0,001 p2=0,108	57,20 (37,70;104) p1<0,001 p2=0,015 p3=0,612	X ² =24,75 p <0,001

Примечание:

p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля

p2 – по сравнению с первой группой больных

p3 – по сравнению со второй группой больных.

Экспрессия молекул ICAM-1 у пациентов с легким течением COVID-19 снижалась в 22 раза (p<0,001), со среднетяжелым в 5 раз (p<0,001) и у тяжелых пациентов в 2 раза (p<0,001) по сравнению с донорами. В первой группе зарегистрировано падение уровня VCAM-1 в 8 раз (p=0,001), а в третьей отмечается рост практически в 2 раза (p=0,031) по сравнению с группой контроля. При этом имеется разница между группами. Так при сопоставлении этого показателя в первой и второй группах количество увеличилось в 5 раз (p=0,009), а между второй и третьей в 3 раза (p=0,006) (табл. 2).

Таблица № 2. Молекулы адгезии

Параметры	Группа доноров (0) Me (25;75)	Группа с легким течением (1) Me (25;75)	Группа с среднетяжелым течением (2) Me (25;75)	Группа с тяжелым течением (3) Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса (X ² ;p)
ICAM-1 нг/мл	711,0 (666,1;795,0)	32,3 (26,1; 44,5) p1<0,001	126,0 (39,8; 384,1) p1<0,001 p2=0,009	355,0 (248,2;489,3) p1<0,001 p2<0,001 p3=0,071	X ² =51,58 p <0,001
VCAM-1 нг/мл	557,4 (465,3; 657,1)	71,3 (65,7; 97,2) p1=0,001	340,1 (89,4; 831,2) p1=0,964 p2=0,009	974,1 (622,0;1193,2) p1=0,031 p2<0,001 p3=0,006	X ² =33,74 p <0,001
sCD40L пг/мл	544,3 (408,1; 597,4)	36397,2 (32223,0; 42266,3) p1<0,001	38234,1 (34831,0; 48958,2) p1<0,001 p2=0,315	37192,4 (33153,3;45301,2) p1<0,001 p2=0,982 p3=0,582	X ² =34,63 p <0,001

Примечание:

p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля

p2 – по сравнению с первой группой больных

p3 – по сравнению со второй группой больных.

В процессе трансмиграции лейкоцитов ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают прочную фиксацию этих клеток к эндотелию. Кроме того, ICAM-1 участвует в формировании иммунологического синапса: связываясь с интегрином $\alpha\text{L}\beta\text{2}$, он способствует формированию контакта между антигенпрезентирующей клеткой и Т-лимфоцитом, VCAM-1 участвует в процессах ангиогенеза и лейкоцитарной адгезии вне сосудистого русла. Величина sCD40L превышала значения неинфицированных лиц более, чем в 65 раз и не имела различий в исследуемых группах.

Снижение числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, зарегистрированное нами, можно объяснить с одной стороны резким снижением числа лимфоцитов во всех группах обследуемых, с другой – эффектом противовоспалительных цитокинов, таких как IL4, IL10, а также IFN γ , которые существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию и дисбалансом молекул адгезии.

Исследуя уровень молекул адгезии, мы отметили рост количества молекул от легкого течения к тяжелому. Учитывая, что у здоровых лиц на эндотелии ICAM-1 практически не выявляются, повышение экспрессии связано с повреждением эндотелия свободными радикалами, компонентами комплемента, оксидом азота, липополисахаридами, провоспалительными цитокинами (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и пр.), лейкотриенами, гистамином, тромбином и многими другими медиаторами воспаления [5]. Высокий титр молекул адгезии в нашем исследовании у контрольной группы обусловлен, вероятно, имеющейся эндотелиальной дисфункцией, вызванной фоновыми заболеваниями. Многократное увеличение в нашем исследовании sCD40L, позволяет сделать предположение о том, что тромбоциты, активизируясь при вступлении во взаимодействия с лейкоцитами и эндотелиоцитами, становятся на «путь» гиперсекреции, который приводит к формированию эндотелиальной дисфункции, опосредованной секретруемыми биологически-активными веществами.

Вывод. Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты усугубляют эндотелиальную дисфункцию при инфицировании SARS-CoV-2 у пациентов с преморбидным фоном и способствуют ее развитию у пациентов без сопутствующей патологии. При образовании коагрегата, выделенные из активированного тромбоцита цитокины вызывают не только экспрессию молекул адгезии на эндотелии, но и местное воспаление.

Литература (references)

1. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. – 2020. – V.395, N10234. – P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
2. Hokama L.T., Veiga A.D.M., Menezes M.C.S. et al. Endothelial injury in COVID-19 and septic patients // *Microvascular research*. – 2022. – V.140. – 104303 p. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104303.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2005. – Т.2, №22. – С. 3-16.
4. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Казанцева Л.С., Шаповалов Ю.К., Нархинова А.А. Тромбоциты, лейкоциты и их соотношение как предсказатели исходов у больных COVID-19 // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2022. – №3. – С. 32-42.
5. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L., Downey G.P. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system // *Compr. Physiol*. – 2016. – V.6, N2. – P. 945–973. DOI: 10.1002/cphy.c150020.

УДК 616.24-002.17:616-018.74-008.6

EDN UAOOJQ

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.14

□ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ КАК ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**Глуткина Н.В., Мятлева И.А., Литвинова Т.И.***УО «Гродненский государственный медицинский университет»**Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Гродненская университетская клиника**Беларусь, 230030, Гродно, бульвар Ленинского комсомола, 52**glutkina@mail.ru – Глуткина Н.В.*

Резюме. Интерстициальные заболевания легких являются гетерогенной группой патологических состояний, при которых легкие являются одной из наиболее частых мишеней лекарственных поражений. Одним из ключевых звеньев патогенеза разных форм этой патологии, является эндотелиальная дисфункция. Проведен анализ развития лекарственно-индуцированного интерстициального заболевания лёгких при проведении терапии амиодарона, как частного случая дисфункции эндотелия. Указывается необходимость проведения серьезного мониторинга пациентов, получающих фармакотерапию с потенциальной легочной токсичностью, и использование методов оценки дисфункции эндотелия для предупреждения развития осложнений.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, амиодарон, дисфункция эндотелия

□ DRUG-INDUCED INTERSTITIAL LUNG DISEASES AS A FREQUENT CASE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**Hlutkina N.V., Myatleva I.A., Litvinova T.I.***Grodno State Medical University**80, Gorky str., Grodno, 230009, Belarus**Grodna University Clinic, Grodno, Belarus**52, Leninsky Komsomol Boulevard, Grodno, 230030, Belarus**glutkina@mail.ru – Hlutkina N.V.*

Abstract. Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of pathological conditions in which the lungs are one of the most common targets of drug-induced injury. One of the key links in the pathogenesis of various forms of this pathology is endothelial dysfunction. An analysis of the development of drug-induced interstitial lung disease during amiodarone therapy, as a special case of endothelial dysfunction, was carried out. The need for serious monitoring of patients receiving pharmacotherapy with potential pulmonary toxicity, and the use of methods to assess endothelial dysfunction to prevent the development of complications is indicated.

Key words: interstitial lung diseases, amiodarone, endothelial dysfunction

Введение. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу патологических состояний различной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных бронхиол, альвеол [4]. По данным Европейского респираторного общества, известно более трех сот различных форм ИЗЛ. Лекарственно-индуцированные поражения легких представляют собой одну из актуальных проблем медицины.

Фармакологические средства могут вызывать повреждение воздухопроводящих путей, паренхимы легких, плевры, средостения, нейромышечной системы, сосудистого русла. Однако в 70% случаев лекарственно-индуцированное поражение легких представлено поражением интерстиция [5]. Распространённость поражения лёгких на фоне приёма амиодарона составляет 1,2-8,8 %, смертность – 3-37 % [2].

Амиодарон относится к III классу антиаритмиков, приводящий к уменьшению времени, за которое электрический импульс по проводящей системе сердца достигает рабочего миокарда желудочков. Однако этот препарат, согласно регистрам, является наиболее частой причиной ИЗЛ [2]. Факторами риска амиодарон-индуцированного поражения лёгких являются увеличение дозы препарата мужской пол, пожилой возраст, наличие заболеваний бронхолёгочной системы, терапия кислородом в высоких концентрациях [2].

Одним из ключевых звеньев патогенеза пневмофиброза, общим для разных форм интерстициальных заболеваний легких (идиопатический легочный фиброз, фиброзирующий альвеолит при диффузных заболеваниях соединительной ткани, саркоидоз легких, экзогенный аллергический альвеолит), является эндотелиальная дисфункция, возникающая в ответ на воздействие повреждающих факторов, таких как гипоксия, свободные радикалы кислорода, провоспалительные цитокины, фактор роста и др. [1].

Цель исследования. Провести анализ лекарственно-индуцированного интерстициального заболевания лёгких («амиодаронового легкого»), как частного случая дисфункции эндотелия.

Методика. Был рассмотрен клинический случай, в котором приводится пример развития ИЗЛ (связанный с использованием амиодарона).

Результаты. Пациентке П. (67 лет) поступила в феврале 2024 года в отделение пульмонологии учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» с диагнозом: интерстициальные изменения, вызванные амиодароном (токсический лекарственный альвеолит?). Дыхательная недостаточность 0-1. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на кашель с отделением слизистой мокроты, одышку при физической нагрузке, общую слабость. Анамнез заболевания: страдает фибрилляцией предсердий более 10 лет (каждые полгода медикаментозная кардиоверсия амиодароном, с последующей накопительной терапией около 3 недель). В октябре 2023 года при прохождении медицинского осмотра были выявлены изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (в обоих лёгких, справа по всем легочным полям, слева в средне-нижних отделах, множественных затенений неправильной формы с нечёткими контурами по типу пятнистой альвеолярной инфильтрации на фоне эмфиземы лёгких и пневмосклероза, пневмофиброза с буллёзно-кистозной трансформацией, больше в базальных отделах лёгких), пациентке был назначен курс антибактериальной терапии-цефтриаксон.

Из анамнеза жизни: не курит, в прошлом экономист профессиональных вредностей не было. В настоящее время пенсионер, проживает в квартире без кондиционера и признаков загрязнения плесневыми грибами, домашние животные и птицы отсутствуют. Ранее по поводу хронических заболеваний дыхательной системы не наблюдалась. Травмы, операции отрицает. Туберкулезом, гепатитом не болел. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность. Артериальная гипертензия 1-й стадии, риск 4.

При объективном осмотре (февраль 2024) кожные покровы обычного цвета, влажные, отеков нет, периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-суставная и мышечная системы без видимых изменений. Частота дыхания – 20 в минуту. При аускультации в легких дыхание везикулярное, в нижних отделах крепитация с обеих сторон (больше слева). Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 77 в минуту. Артериальное давление – 125/80 мм рт.ст.). По результатам пульсоксиметрии насыщение крови кислородом (SpO₂) – 94%. Спирография (февраль 2024) – вентиляционная функция легких не нарушена. Иммунохемилюминесцентный анализ: антиядерные антитела (ANA Screen, февраль 2024): (Ig G, A, M) 10 U/ml (0-40) U/ml. Иммунохемилюминесцентный анализ определения антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA Screen, февраль 2024): ANCA -S (MPO-PR-3) Jg G 0 (0-1).

С учетом данных лекарственного анамнеза (прием амиодарона), клинической и рентгенологической картины, свидетельствующей об интерстициальном характере поражения легких, соответствующем неспецифической интерстициальной пневмонии, и исключении других возможных причин ИЗЛ был установлен диагноз: токсический (амиодарониндуцированный)

альвеолит? Буллёзно-кистозная трансформация (больше в средне-нижних отделах, больше справа), дыхательная недостаточность 0.

Пациентке была рекомендована терапия метилпреднизолон перорально в дозе 12 мг. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции при сравнении с представленными данными октябрь 2023. динамика положительная за счёт уменьшения затенений в обоих лёгких, сохраняющихся справа в проекции средней доли с нечёткими контурами. Легочной рисунок также имеет более чёткие контуры, однако сохраняется его деформация с наличием буллёзно-кистозной трансформации, больше в средне-нижних отделах, больше справа, и фиброзными уплотнениями. Корни лёгких несколько расширены за счёт сосудов. Купола диафрагмы с чёткими контурами. Видимые части синусов острые.

Индукцируемые дисфункцией эндотелия воспалительно-склеротические процессы в интерстиции легких приводят к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, неоангиогенезу и, как следствие, к прогрессированию ИЗЛ с развитием легочной гипертензии [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют об активном участии препарата амиодарона в развитии эндотелиальной дисфункции при ИЗЛ, в связи с чем изучение его механизма действия представляет собой важную научно-практическую задачу, решение которой не только позволит улучшить понимание патогенетических взаимосвязей между течением ИЗЛ и состоянием сердечно-сосудистой системы, но и откроет новые возможности в коррекции возникающей дисфункции эндотелия у данной категории пациентов, что позволит оптимизировать лечение этой патологии легких.

Возникновение ИЗЛ связано с назначением пневмотоксичных лекарственных средств врачами разных специальностей, часто недооценивающими сопутствующие или вновь появившиеся респираторные симптомы; недостаточной чувствительностью рентгенографии легких по сравнению с компьютерной томографией высокого разрешения; невозможностью выполнить инвазивные диагностические процедуры в связи с тяжелым состоянием пациентов [3].

Данный клинический случай представляет интерес вследствие трудности диагностики заболевания, индуцированного амиодароном, в связи с чем для профилактики и ранней диагностики данной лекарственной патологии легких, рекомендуется регулярно проводить рентгенографию органов грудной клетки, мониторинг функции внешнего дыхания и оценку функции эндотелия особенно в первые месяцы приема препарата.

Выводы. Таким образом, на основании приведенного примера демонстрируется необходимость проведения серьезного мониторинга пациентов, получающих фармакотерапию с потенциальной легочной токсичностью, для предупреждения возникновения и прогрессирования лекарственно-индуцированных интерстициальных поражений легких. Рекомендуется при формировании дифференциально-диагностического алгоритма использование методов оценки дисфункции эндотелия для предупреждения развития осложнений, что позволит выбрать оптимальный вариант терапии данной нозологической формы.

Литература (references)

1. Леонова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при интерстициальных заболеваниях легких // Практическая пульмонология. 2017. – №3. – С. 66-72.
2. Остроумова О.Д. и др. Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких // Качественная клиническая практика. – 2021. – Т.2, №2. – С. 39-51.
3. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Абдуллаева Г.Б. Острое лекарственное поражение легких на фоне приема амиодарона // Кардиология. – 2018. – Т.58, №11. – С. 102-108. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10202
4. Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии // Клиницист. – 2017. – Т.11, №3-4. – С. 10–16. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-10-16
5. M. Schwaiblmair M. et. al. Drug induced interstitial lung disease // Open Respir Med J. — 2012. – V.6. – P. 63–74. DOI: 10.2174/1874306401206010063

УДК 612.824 + 615.47
EDN UERMXJ
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.15

□ ИЗУЧЕНИЕ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА

Голубова Н.В.^{1,2}, Рыжков И.А.², Лапин К.Н.², Серёгина Е.С.¹, Дунаев А.В.¹, Дрёмин В.В.¹, Потапова Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

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

²НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, Москва, Россия
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 25 стр. 2.

nadin.golubova@inbox.ru – Голубова Н.В.

Резюме. В работе проведен анализ данных лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ), полученных одновременно из интактной и из истонченной области черепа молодых лабораторных крыс (1,5-месячного возраста), при этом дополнительно проводился физиологический тест в виде кровопотери. В работе представлено описание экспериментальной установки и используемых материалов, а также подход к обработке сигнала и полученные результаты. Исследования показывают, что умеренная кровопотеря у лабораторных крыс не снижает мозговой кровоток до уровня нарушения ауторегуляции.

Ключевые слова: биомедицинская фотоника, лазерная спекл-контрастная визуализация, церебральное кровообращение, кровопотеря.

□ STUDY OF MICROHEMOCIRCULATION IN LABORATORY ANIMALS DURING THE PHYSIOLOGICAL TEST

Golubova N.V.^{1,2}, Ryzhkov I.A.², Lapin K.N.², Seryogina E.S.¹, Dunaev A.V.¹, Dremin V.V.¹, Potapova E.V.¹

¹Orel State University

95, Komsomolskaya str., Orel, 302026

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology
25/2, Petrovka str., Moscow, 107031

nadin.golubova@inbox.ru – N.V. Golubova.

Abstract. The study presents the analysis of laser speckle contrast imaging (LSCI) data obtained simultaneously from the intact and thinned skull regions of young laboratory rats (1.5 months old), with an additional physiological test in the form of blood loss. The paper presents a description of the experimental setup and materials used, as well as the signal processing approach and the results obtained. The study shows that moderate blood loss in laboratory rats does not reduce cerebral blood flow to the level of autoregulation impairment.

Key words: biomedical photonics, laser speckle contrast imaging, cerebral blood flow, blood loss.

Введение. Метод лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ) широко используется для визуализации процессов микроциркуляции в биологических тканях в различных медицинских и научных аспектах, включая визуализацию мозгового кровотока. Исследователи используют ЛСКВ для оценки церебральной перфузии в экспериментах на крысах [5], мышах [1], поросятах [4]. Однако одним из наиболее широко используемых модельных организмов для изучения физиологии и патологии мозгового кровообращения по-прежнему остается лабораторная крыса.

При изучении мозгового кровотока информативными являются различные физиологические тесты. В частности, оценка параметров центральной гемодинамики при кровопотере имеет важное значение в клинической практике. Возможность ЛСКВ выявлять нарушения мозгового кровообращения при выраженном снижении системного и церебрального

перфузионного давления изучена недостаточно, и это определяет актуальность исследований, проводимых на лабораторных животных при моделировании геморрагического шока.

Несмотря на то, что ЛСКВ позволяет оценить перфузию на относительно большой площади мозга, одним из неуточнённых вопросов остается влияние костей черепа на качество и информативность оценки собственно церебральной перфузии. Таким образом, актуален вопрос правильной подготовки черепа при проведении исследований мозга.

Предыдущие эксперименты показали, что у месячных крысят микрососуды достаточно четко визуализируются транскраниально [2]. Однако вопрос о том, нужно ли проводить подготовку черепа у молодых животных (в возрасте 1,5-3 месяцев), остается открытым. В данном случае вариант истончения костей черепа представляется перспективным и приемлемым методом, поскольку сохраняет твердую мозговую оболочку нетронутой.

Цель исследования. Целью данной работы явилась оценка возможности системы ЛСКВ выявлять изменения микроциркуляции головного мозга лабораторных животных при кровоизлиянии у молодых лабораторных крыс. Также сравнивались данные, полученные с истонченного участка черепа и с интактного участка черепа при оценке церебральной перфузии методом ЛСКВ.

Методика. Эксперименты проводились на самцах крыс линии Вистар (1,5 месяца) весом 125-140 г (n=8). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Орловского государственного университета (протокол № 27, от 17/05/2023). Животных наркотизировали комбинацией тилетамин/золазепам внутривенно. Для инвазивного измерения артериального давления катетеризировалась левая сонная артерия [3]. После катетеризации животное фиксировали на подогреваемой платформе Rodent Surgical Monitor+ (INDUS Instruments, США), при этом голова животного была зафиксирована в стереотаксисе. Для обеспечения доступа к теменным костям, кожу и мягкие ткани головы крысы разрезали по срединной линии. Для измерения артериального давления датчик Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США) подключался к установленному артериальному катетеру через инфузионную линию, и регистрировались значения среднего давления.

Исследования методом ЛСКВ проводились с использованием специально разработанной экспериментальной установки, состоящей из лазерного источника излучения LDM785 (Thorlabs, США) с длиной волны 785 нм, равномерно освещающего область исследования через набор диффузоров, монохромной КМОП-камеры высокого разрешения UI-3360CP-NIRGL (IDS, Германия) и линейного поляризатора для ближнего инфракрасного диапазона излучения. Экспериментальные данные были получены при частоте записи 90 кадров в секунду и времени экспозиции 11 мс для всех экспериментов.

Исследование состояло из 3 этапов. На каждом этапе выделяли две области интереса (ОИ), как показано на рисунке 1.

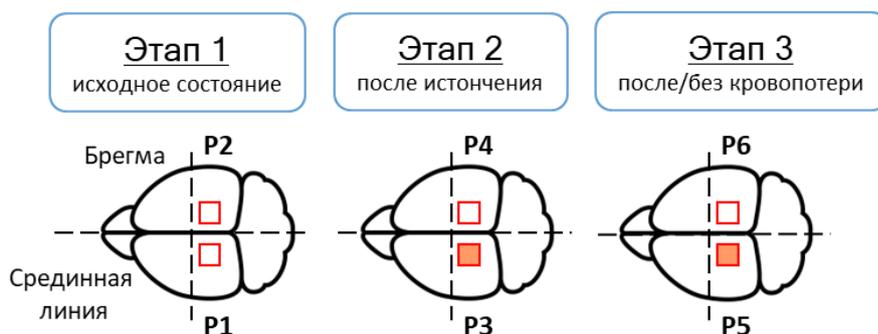


Рисунок 1 – Этапы эксперимента и схема расположения ОИ (заполненные области - места истончения черепа).

После измерения артериального давления и данных ЛСКВ на исходном уровне (этап 1) всем животным было проведено истончение черепа. Через 5 минут после этого снова измеряли давление и данные ЛСКВ (этап 2). Для оценки влияния кровопотери на мозговой кровоток

животные были разделены на две группы: контрольную (n=4) и с кровопотерей (n=4). Через 5 минут после окончания кровопотери (этап 3) вновь регистрировали исследуемые физиологические показатели. В контрольной группе после истончения черепа никаких последующих процедур не проводилось.

Исходные монохромные спекл-изображения обрабатывались с помощью оригинального алгоритма, разработанного в программе Matlab R2019b. Помимо спекл-контрастных изображений также получали спекл-перфузионные изображения. Они представляют данные ЛСКВ в форме, аналогичной ЛДФ-перфузии. Чтобы лучше визуализировать сосуды, спекл-перфузионные изображения были получены с временным разрешением в 900 кадров, что соответствует 10 секундам записи. Таким образом, в течение 5 минут записи было получено 30 отсчетов для каждой ОИ у каждого животного.

Результаты. Примеры визуализации показаны на рисунке 2. В местах истончения черепа сосудистая сеть видна отчётливо по сравнению с интактной областью.

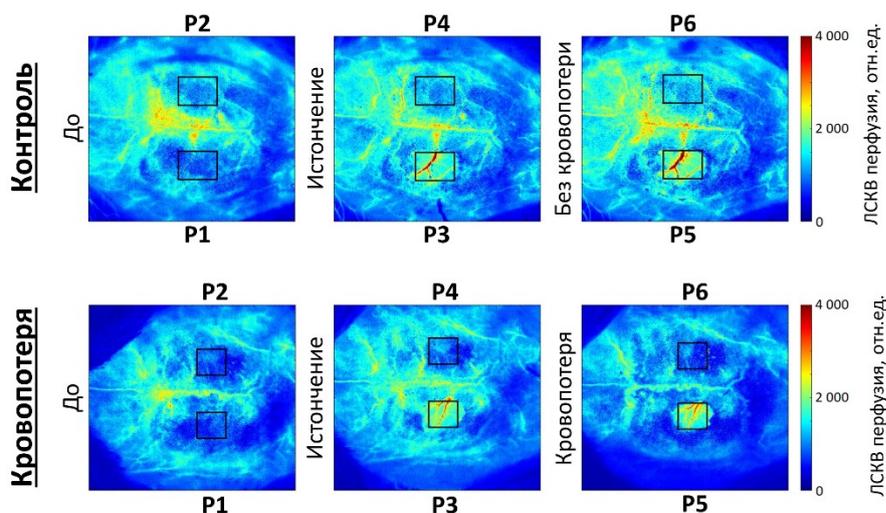


Рисунок 2 – Примеры спекл-перфузионных изображений для крысы из контрольной группы и для крысы с кровопотерей.

Для количественной оценки визуальных данных был проведен расчет средних значений спекл-перфузии. Для анализа были выбраны две ОИ в правом и левом полушариях мозга крысы. В ОИ правого полушария кости черепа оставались неповрежденными на всех этапах эксперимента, в то время как в ОИ левого полушария происходило истончение костей черепа на 2 этапе эксперимента.

При анализе данных для каждой крысы было получено среднее значение перфузии за 5 минут для каждого этапа исследования в каждой ОИ. На исходном уровне (этап 1) спекл-перфузия не отличалась между левой (P1) и правой (P2) областями черепа крыс. Исходное значение давления у всех крыс составляло 78,0 [73,5; 88,7] мм рт. ст. После истончения левой теменной кости (этап 2) спекл-перфузия в левой области (P3) была выше как по сравнению с противоположной правой стороной (P4, $p < 0,05$ по U-тесту Манна-Уитни), так и по сравнению с предыдущими значениями в этой ОИ (P1, $p < 0,05$ по тесту Уилкоксона). Давление у животных на этом этапе эксперимента составляло 77,0 [73,9; 83,0] мм рт. ст.

На этапе 3 животные были разделены на две группы. В обеих группах значения спекл-перфузии в истонченной ОИ оставались выше по сравнению с интактной правой стороной (P5 vs P6, $p < 0,05$ по U-тесту Манна-Уитни). В то же время исследуемые группы животных не различались по значениям спекл-перфузии, измеренным на 3 этапе при попарном сравнении, несмотря на то что давление в группе кровопотери было ниже, чем в контрольной группе (50,5 [46,9; 54,8] vs 69,0 [60,4; 69,6], соответственно).

Далее каждая группа животных рассматривалась отдельно. В контрольной группе для значений спекл-перфузии в истонченной области и в интактной области статистически значимые

различия ($p < 0,05$ по U-тесту Манна-Уитни) были выявлены на 2 этапе эксперимента (P3 vs P4), а также на 3 этапе (P5 vs P6). Животные с кровопотерей показали более неравномерные результаты, но статистически значимые различия ($p < 0,05$ по U-тесту Манна-Уитни) между левой и правой областью на 2 этапе (P3 vs P4) и 3 этапе (P5 vs P6) сохранились.

Выводы. Было продемонстрировано, что церебральная перфузия у крыс не снижается после умеренной кровопотери. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния изменений церебральной перфузии, связанных с нарушением её ауторегуляции. Несмотря на то, что данное исследование было ограничено по количеству животных, полученные результаты подтверждают, что собранная установка способна определять и фиксировать параметры микроциркуляции с хорошим пространственным и временным разрешением и может быть использована для проведения доклинических фундаментальных исследований.

Литература (references)

1. Bian E.J., Chen C.W., Cheng C.M. et al. Impaired post-stroke collateral circulation in sickle cell anemia mice // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – V.14. – P. 1215876.
2. Golubova N., Potapova E., Seryogina E. et al. Time–frequency analysis of laser speckle contrast for transcranial assessment of cerebral blood flow // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2023. – V.85. – P. 104969.
3. Lapin K.N., Ryzhkov I., Maltseva V. et al. Vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research: technological aspects of the // *Bull. Sib. Med.* – 2021. – V.20. – P. 168-181.
4. Mikkelsen M.L.G., Ambrus R., Rasmussen R. et al. The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanil total intravenous anaesthesia // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2017. – V.59. – P. 1-13.
5. Takeshima Y., Miyake H., Nakagawa I. et al. Visualization of regional cerebral blood flow dynamics during cortical venous occlusion using laser speckle contrast imaging in a rat model // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – V.24, N10. – P. 2200-2206.

УДК 616.1.001.5
EDN STOCYI
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.16

□ **ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ПРОБУ С НАГРЕВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Гончарова Ю.В., Надворная А.В., Халепо О.В.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.
Yuliya180318@icloud.com – Гончарова Ю.В.

***Резюме.** У пациентов с артериальной гипертензией, стенокардией, повторным инфарктом миокарда и инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии изучено состояние микроциркуляции и реактивность микрососудов при проведении тепловой пробы. У больных с ишемической болезнью сердца обнаружено увеличение перфузии и уменьшение вазомоторной активности микрососудов, что сопровождалось признаками эндотелиальной дисфункции и активизацией пассивных механизмов регуляции, снижением способности микрососудов к тепловой вазодилатации.*

***Ключевые слова:** микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, периферическое кровообращение, тепловая проба, артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сахарный диабет*

□ **FEATURES OF THE REACTION OF THE SKIN MICROCIRCULATION TO THE HEATING TEST IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES**

Goncharova Y.V., Nadvornaya A.V., Khalepo O.V.

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
28., Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russi,
Yuliya180318@icloud.com – Goncharova Y.V.

***Abstract.** In patients with arterial hypertension, angina pectoris, repeated myocardial infarction and myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus, the state of microcirculation and reactivity of microvessels during a thermal test were studied using laser Doppler flowmetry. In patients with ischemic heart disease, an increase in perfusion and a decrease in vasomotor activity of microvessels were found, which was accompanied by signs of endothelial dysfunction and activation of passive regulatory mechanisms, a decrease in the ability of microvessels to thermal vasodilation.*

***Keywords:** microcirculation, laser Doppler flowmetry, peripheral circulation, thermal test, arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, diabetes mellitus*

Введение: Несмотря на разработку и внедрение в клинической практике современных подходов к лечению кардиоваскулярных заболеваний, проблема с их распространенностью, развитием осложнений, инвалидизацией пациентов остаётся актуальной [1]. Данные литературы свидетельствуют, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеются значительные изменения функциональной активности системы периферического кровообращения в различных органах и тканях, которые во-многом определяют тяжесть расстройств гомеостаза [3]. Резервные возможности системы микроциркуляции могут определённое время компенсировать тканевые расстройства за счет обеспечения поступления кислорода и питательных веществ. Однако вопрос о состоянии компенсаторных механизмов микроциркуляции при различных формах сердечно-сосудистой патологии, выявляемых с помощью нагрузочных проб, изучен недостаточно, что и послужило целью работы.

Цель исследования. Выявить у больных с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний особенности реакции кожной микроциркуляции, механизмов ее регуляции и тепловой вазодилатации.

Методика. Обследовано 77 пациентов (средний возраст $55 \pm 2,3$ лет) с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний. 1 группу составили пациенты с артериальной гипертензией III степени (средний возраст 58 лет), во 2 группу были включены 43 пациента со стенокардией II функционального класса (средний возраст 51 год), в 3 группу вошли 13 пациентов с повторным инфарктом миокарда (ИМ) (средний возраст 56 лет), 4 группу составили 8 пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом II типа (СД) (средний возраст 55 лет). В исследование не включали лиц с облитерирующим атеросклерозом, сопутствующими заболеваниями, обуславливающими инвалидизацию больных, а также с наличием таких осложнений ИМ, как сложные нарушения ритма и проводимости. Все пациенты получали стандартную терапию, которая включала в себя: β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты.

Контрольную группу составили 34 человека того же возраста (средний возраст $48,8 \pm 0,9$ лет) без признаков острых заболеваний и тяжелой хронической патологии.

Состояние кожной микроциркуляции изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАКК-М, функциональную нагрузочную пробу выполняли с помощью аппарата «ЛАКК-Тест» (НПП «Лазма», Россия). Базальный кровоток регистрировали в течение 15 минут в зоне Захарьина–Геда для сердца в кожных покровах левого предплечья [3]. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ, пф.ед.) и коэффициент вариации (Кv, %). Изучали максимальную амплитуду колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий и кардиоритмов (АmaxД, пф.ед., АmaxС, пф.ед.), отражающих состояние пассивных механизмов регуляции, и в диапазоне эндотелиальных, нейрогенных и миогенных ритмов (АmaxЭ, пф.ед., АmaxН, пф.ед., АmaxМ, пф.ед.), характеризующих активные механизмы контроля микрогемодинамики [3].

Для обработки данных статистических наблюдений использовались встроенные статистические функции табличного приложения «Microsoft Excel». Так как в своем большинстве анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения для количественной оценки центральных тенденций и вариации анализируемых признаков использовалась структурное среднее – медиана и межквартильный интервал. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между типичными уровнями независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни [4].

Результаты. Выявлено, что показатель микроциркуляции у пациентов всех групп оказался больше, чем у лиц контрольной группы. У больных артериальной гипертензией ПМ был увеличен на 13,5% ($p=0,04$), у пациентов со стенокардией - на 17,1% ($p=0,000005$), с повторным ИМ - на 11,4% ($p=0,000001$), у больных с ИМ с сопутствующим СД - на 24,3% ($p=0,000046$) по сравнению со здоровыми обследованными лицами. Увеличение перфузии сопровождалось снижением вазомоторной активности микрососудов у пациентов со стенокардией на 14,4% ($p=0,000002$), с повторным ИМ - на 20,3% ($p=0,000001$), с ИМ в сочетании с СД - на 43,9% ($p=0,00005$), по сравнению с группой контроля. Выявленные изменения могут быть связаны с применением лекарственной терапии во всех группах больных.

Анализ механизмов регуляции микроциркуляции показал, что у пациентов со стенокардией, повторным ИМ, ИМ в сочетании с СД АmaxЭ оказалась меньше, чем у лиц контрольной группы. Разница составила соответственно во 2 группе - 9,8% ($p=0,003$), в 3 группе - 19,5% ($p=0,009$), в 4 группе – 33% ($p=0,002$). В соответствии с данными литературы выявленные изменения свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у обследованных пациентов [3].

Статистических значимых изменений амплитуд в диапазоне нейрогенных и миогенных колебаний у всех обследованных пациентов выявлено не было.

Изучение показателей, характеризующих пассивные механизмы регуляции свидетельствует, что у пациентов со стенокардией (3 группа), повторным ИМ (4 группа) и ИМ в сочетании с СД (5 группа) выявлено снижение АmaxС, по сравнению с контрольными значениями. Обнаружено, что АmaxС у больных 2 группы была меньше, чем в группе контроля на 15% ($p=0,0006$), в 3 группе - на 3,33% ($p=0,0002$), в 4 группе - на 13,9% ($p=0,0008$). Выявленные

изменения, в соответствии с литературными данными, могут отражать ограничение артериального притока в систему микроциркуляции у больных со ишемическим повреждением миокарда, приводящим к снижению его насосной функции [3].

У пациентов 4 группы (повторный ИМ) выявленные изменения сопровождались снижением A_{maxD} , показателя, характеризующего состояние венозного оттока из микроциркуляторного русла, на 17,4% ($p=0,03$).

Результаты проведения пробы с линейным локальным нагревом свидетельствуют, что у пациентов 3 группы выявлено снижение способности микрососудов кожных покровов к тепловой вазодилатации: величина ΔM у таких больных оказалась меньше контрольных значений на 58,6% ($p=0,01$), что сопровождалось снижением РКК на 22% ($p=0,02$). У пациентов 4 и 5 групп выявлена тенденция к снижению способности микрососудов к тепловой вазодилатации.

Проведение пробы с линейным локальным нагревом сопровождалось увеличением A_{maxE} у пациентов 2 группы - на 69,6% ($p=0,006$), 3 группы - на 43,5% ($p=0,03$), 4 группы - на 33,02% ($p=0,02$), что может свидетельствовать об активизации функциональной активности микрососудистого эндотелия по выделению веществ, способствующих расширению микрососудов при тепловой вазодилатации и наличии его компенсаторных резервов у таких больных.

Процесс тепловой вазодилатации характеризовался у пациентов 2 группы увеличением A_{maxH} на 18% ($p=0,045$), что свидетельствует о меньшей выраженности симпато-адреналовых влияний, а у больных 3 группы - снижением A_{maxM} на 22,6% ($p=0,006$), что в соответствии с данными литературы является признаком активизации шунтового кровотока.

У пациентов 2 группы (артериальная гипертензия) процесс тепловой вазодилатации характеризовался нарастанием артериального притока в микроциркуляторное русло, о чем свидетельствует увеличение A_{maxC} на 30,6% ($p=0,02$) по сравнению с контрольной группой, а у больных 3 группы обнаружено снижение A_{maxD} , характеризующей состояние венозного оттока на 18,5% ($p=0,008$).

Возможно, выявленные изменения механизмов регуляции в процессе тепловой вазодилатации могут отражать эффективность применяемой фармакологической терапии у обследованных больных.

Заключение.

Выявленное в состоянии покоя увеличение перфузии в кожных покровах у всех обследованных больных сопровождалось снижением эндотелиальной активности и нарастанием пассивных механизмов контроля микрогемодинамики, связанных с увеличением артериального притока в систему микроциркуляции у пациентов с ишемическим повреждением миокарда, что может отражать успешность используемой медикаментозной терапии, однако способность микрососудов к тепловой вазодилатации оказалась сниженной, что свидетельствует об ограничении резервных возможностей гемодинамики на уровне периферического кровообращения. Полученные результаты следует учитывать в клинической практике, хотя механизмы активизации микроциркуляции и стабилизации тканевого гомеостаза нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература (references)

1. Глуценко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость-одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т.4, №1. – С. 56-63.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-61-67
3. Маколкин В.И. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии // Пособие для врачей. – М: ИЗДАТЕЛЬСТВО. – 1999. – 48 с. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_3_77
4. Медик В.А., Токмачев М., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. // Открытое акционерное общество – Издательство Медицина, 2000. – 412 с.

УДК 616-001.17:618.3-06]-089.15:[615.849.19:615.032.018.5]-092.4

EDN SYXFBS

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.17

□ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАННЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ НЕКРЭКТОМИИ И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС С ГЛУБОКИМ ТЕРМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ КОЖИ**

Ковальчук-Болбатун Т.В., Смотровин С.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Беларусь, 230014, Гродно, ул. М.Горького, 80.

7881632@mail.ru - Ковальчук-Болбатун Т.В.

Резюме. Глубокий термический ожог кожи у беременных крыс вызывает нарушения кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния в организме матери и течения беременности в виде ее прерывания, преимплантационной и постимплантационной гибели плодов. Установлено и доказано, что проведение внутривенного лазерного облучения крови на этапе подготовки к ранней хирургической некрэктомии и после нее при глубоком термическом ожоге кожи у беременных крыс позволяет компенсировать нарушения гомеостаза организма матери, вызванные ожоговой травмой и ранней хирургической некрэктомией, снизить частоту случаев прерывания беременности и общую эмбриональную смертность.

Ключевые слова: глубокий термический ожог кожи, беременность, ранняя хирургическая некрэктомия, внутривенное лазерное облучение крови, крыса

□ **EFFECTIVENESS OF THE COMBINED APPLICATION OF EARLY SURGICAL NECRECTOMY AND INTRAVENOUS LASER BLOOD IRRADIATION IN PREGNANT RATS WITH DEEP THERMAL SKIN BURN**

Kovalchuk-Bolbatun T.V., Smotrin S.M.

Grodno State Medical University

80, str. M. Gorky, Grodno, 230014, Belarus

7881632@mail.ru - Kovalchuk-Bolbatun T.V.

Abstract. Deep thermal skin burn in pregnant rats causes disturbances in the oxygen transport function of the blood and the prooxidant-antioxidant state in the mother's body and the course of pregnancy in the form of its interruption, preimplantation and postimplantation fetal death. Established and proved that intravenous laser blood irradiation at the stage of preparation for early surgical necrectomy and after it in case of deep thermal skin burns in pregnant rats makes it possible to compensate disorders in homeostasis of the mother's body caused by burn injury and early surgical necrectomy, to reduce the frequency of abortions and overall embryonic mortality.

Keywords: deep thermal skin burn, pregnancy, early surgical necrectomy, intravenous laser blood irradiation, rat

Введение. В основе современного подхода к лечению глубокого термического ожога кожи лежит активная хирургическая тактика, а именно ранняя хирургическая некрэктомия (РХН) с последующим пластическим закрытием раневого дефекта [1]. Однако хирургическое вмешательство – это операционная травма, которая может вызвать эффект «второго удара», сопровождающегося резким ухудшением состояния. Результаты проведенных ранее нами исследований свидетельствуют о том, что глубокий термический ожог кожи у беременных крыс вызывает нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК), прооксидантно-антиоксидантного состояния в организме матери и течения беременности в виде ее прерывания, преимплантационной и постимплантационной гибели плодов, а РХН при глубоком термическом ожоге кожи у беременных крыс приводит к умеренному усугублению выявленных нарушений [2]. Известно, что внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) является высокоэффективным

способом нефармакологического корригирующего воздействия на основные патогенетические звенья ожоговой травмы [3]. В связи с этим можно предположить, что проведение ВЛОК на этапе подготовки к РХН и после нее позволит компенсировать нарушения КТФК, прооксидантно-антиоксидантного состояния беременных крыс, вызванные ожоговой травмой и РХН, что будет способствовать снижению эмбриональных потерь.

Цель исследования. Оценить влияние сочетанного применения РХН и ВЛОК на КТФК, прооксидантно-антиоксидантное состояние и дальнейшее течение беременности у крыс с глубоким термическим ожогом кожи.

Методика. Экспериментальное исследование проведено на 54 беременных крысах массой 200-220 г, которые были разделены на три группы: «Ожог» – беременные крысы с глубоким термическим ожогом кожи; «Ожог + РХН» – беременные крысы с глубоким термическим ожогом кожи, которым выполнялась РХН; «Ожог + РХН + ВЛОК» – беременные крысы с глубоким термическим ожогом кожи, которым выполнялась РХН и курс ВЛОК.

Согласно Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными ожог наносили после введения тиопентала натрия (внутрибрюшинно, в дозе 50 мг/кг) на 3 сутки беременности. Методика выполнения экспериментальной травмы предусматривала ожог III степени освобожденной от шерсти кожи спины. Ожог наносили горячей жидкостью (вода) 99-100 °С в течение 15 секунд при помощи специально разработанного устройства [4]. В результате воздействия термического агента создавались унифицированные ожоговые раны площадью 12 см². РХН выполняли через 3 суток после моделирования термической травмы под обезболиванием (тиопентал натрия внутрибрюшинно, в дозе 40 мг/кг). Далее на рану накладывали D4 повязку, крепили предохранительную камеру. При этом в 1-е сутки после моделирования ожога осуществляли ВЛОК при длине волны 670 нм и мощности на выходе световода 2,0 мВт в течение 10 минут. Последующие 4 сеанса облучения крови проводили через день по 15 минут. Под адекватным наркозом на 13 и 20 сутки беременности животные выводились из эксперимента, производился забор крови путем интракардиальной пункции. На газоанализаторе Stat Profile рНОх plus L при 37°С определяли показатели КТФК: парциальное давление кислорода (рО₂), степень оксигенации (SO₂). Сродство гемоглобина к кислороду оценивали по показателю р50_{реал.} (рО₂ крови при 50%-ном насыщении ее кислородом). По формулам Severinghaus рассчитывали значение р50_{станд.} Прооксидантно-антиоксидантное состояние оценивали по концентрации первичных (диеновые конъюгаты (ДК)) и промежуточных (малоновый диальдегид (МДА)) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и показателей антиоксидантной защиты (АОЗ): α-токоферола, ретинола, церулоплазмينا и активности каталазы. Уровень ДК в плазме определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Оптическую плотность измеряли на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Концентрацию ДК выражали в ΔD₂₃₃/мл. Содержание МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета. Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически на спектрофотометре РV1251С «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 540 нм по отношению к контролю. Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л. Для определения активности каталазы в плазме использовали метод М.А. Корольюк, основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции Н₂О₂ с молибденовокислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Активность каталазы выражали в нмольН₂О₂/мин/мг белка. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 нмоль продукта за 1 минуту в условиях испытания. Концентрацию α-токоферола и ретинола определяли по методу S. L. Taylor, основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 350 нм (для α-токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь). В контрольную пробу вместо исследуемого материала вносили аликвоту бидистиллированной воды, а в стандартную –

рабочего раствора, приготовленного из стандартов α -токоферола и ретинола («Sigma»). Концентрацию α -токоферола и ретинола в плазме выражали в мкмоль/л. Для определения содержания церулоплазмина использовали модифицированный метод Равина, принцип которого основан на окислении р-фенилендамина при участии церулоплазмина.

После срединной лапаротомии выделяли матку с яичниками. В яичниках регистрировали количество желтых тел беременности. В матке подсчитывали количество мест имплантации, количество живых, мертвых, резорбированных плодов. Определяли массу живых плодов. В дальнейшем рассчитывали преимплантационную смертность (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке от общего количества желтых тел, в процентах), постимплантационную смертность (разность между количеством мест имплантации и количеством живых плодов в матке от количества мест имплантации в процентах) и общую эмбриональную смертность (разность между количеством желтых тел беременности и живыми плодами от количества желтых тел в яичниках в процентах).

Статистический анализ осуществлен с использованием программ STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft Inc., лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q) и «RStudio 1.0.143» (версия языка «R» – 3.4.1). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На 13-е сутки беременности в результате РХН pO_2 снизилось на 7,1%, SO_2 – на 7,7% ($p < 0,05$) по отношению к опытной группе «Ожог». Показатель $p50_{реал.}$ увеличился на 2 мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Схожая динамика изменений была и по показателю $p50_{станд.}$. К 20-м суткам беременности статистически значимых различий между опытными группами «Ожог» и «Ожог + РХН» не наблюдалось. Выполнение РХН совместно с ВЛОК характеризовалось улучшением кислородного обеспечения организма матери: на 13-е сутки беременности pO_2 увеличилось на 11,8%, SO_2 – на 9,2%, $p50_{реал.}$ снизилось на 1,6 мм рт. ст. ($p < 0,05$) в сравнении с группой «Ожог + РХН». Та же тенденция сохранялась и на 20-е сутки беременности.

Сочетанное применение РХН и ВЛОК способствовало снижению активности процессов ПОЛ, усиление которых наблюдалось в результате термической травмы и после выполнения некрэктомии. В группе «Ожог + РХН + ВЛОК» уже на 13-е сутки беременности концентрация МДА в плазме крови снизилась на 18,6% ($p < 0,05$), а достоверное снижение содержания ДК наблюдалось на 20-е сутки беременности по отношению к группе «Ожог + РХН». Одновременно со снижением процессов перекисидации наблюдалась активация эндогенной АОЗ. В исследуемой группе на 13-е сутки беременности активность каталазы выросла на 28,6%, уровень α -токоферола – на 38,7%, ретинола – на 50% ($p < 0,05$) по отношению к группе «Ожог + РХН». На 20-е сутки беременности активность каталазы и содержание витаминов также были достоверно выше в группе «Ожог + РХН + ВЛОК».

Влияние РХН и ВЛОК на течение беременности у крыс с глубоким термическим ожогом кожи, полученным в раннем периоде беременности, представлено в таблице 1.

Таблица 1. Влияние ранней хирургической некрэктомии и внутривенного лазерного облучения крови на смертность плодов крыс с глубоким термическим ожогом кожи

Исследуемые показатели	Ожог	Ожог + РХН	Ожог + РХН + ВЛОК
Прерывание беременности, %	33,3	33,3	22,2
Преимплантационная смертность, %	38,5	39,6	30
Постимплантационная смертность, %	25	28	27,3
Общая эмбриональная смертность, %	57,7	61,8	52,8

В группе «Ожог + РХН + ВЛОК» прерывание беременности наступило у 22,2% крыс, что на 11,1% ниже, чем в группах «Ожог» и «Ожог + РХН». Преимплантационная смертность (30%) была наименьшей среди всех групп сравнения. Постимплантационная смертность (27,3%) несколько выше, чем в группе «Ожог». Общая эмбриональная смертность снизилась на 4,9% по отношению к группе «Ожог» и на 9% по отношению к группе «Ожог + РХН».

Масса тела живых плодов на 20-й день беременности в группе «Ожог» составляла 1,97 (1,61; 2,24) г, в группе «Ожог + РХН» – 2,04 (1,72; 2,3) г, в группе «Ожог + РХН + ВЛОК» увеличилась до 2,22 (1,95; 2,65) г.

Выводы

1. Выполнение РХН совместно с ВЛОК у крыс с глубоким термическим ожогом кожи улучшает КТФК (увеличение pO_2 , SO_2 , снижение $p50_{\text{реал}}$ ($p < 0,05$) на 13-е сутки беременности), способствует снижению активности процессов ПОЛ (снижение МДА на 13-е сутки беременности, достоверное снижение ДК на 20-е сутки беременности) и активации эндогенной АОЗ (рост активности каталазы, уровня α -токоферола, ретинола ($p < 0,05$) на 13-е сутки беременности) по отношению к группе животных, которым производилась РХН без ВЛОК.

2. Сочетание РХН и ВЛОК у крыс при глубоком термическом ожоге кожи характеризуется снижением частоты случаев прерывания беременности до 22,2% и общей эмбриональной смертности на 4,9% по отношению к группе «Ожог» и на 9% по отношению к группе «Ожог + РХН», главным образом за счет снижения преимплантационной смертности плодов.

Литература (references)

1. Daigeler A., Kapalschinski N., Lehnhardt M. Therapy of Burns // Chirurg. – 2015. – V.86, N4. – P. 389-401. DOI: 10.1007/s00104-014-2919-3
2. Ковальчук-Болбатун Т.В., Зинчук В.В., Смотрин С.М., Гуляй И.Э. Влияние ранней некрэктомии у беременных крыс с глубоким термическим ожогом кожи на кислородзависимые процессы в организме матери и дальнейшее течение беременности // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2022. – Т.108, №3. – С. 296-303. DOI: 10.31857/S086981392203004
3. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – Тверь: Триада, 2012. – 336 с.
4. Глуткин А.В., Ковальчук Т.В., Ковальчук В.И. Устройство для моделирования ожоговой раны у лабораторного животного // Полезная модель №ВУ7927. Опубликовано 28.02.2012.

УДК 611.161+162.135+616-076.4

EDN RQWHVF

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.18

□ ЛДФ В ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ**Козлов В.И.**

Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
akvi13@yandex.ru – Козлов В.И.

Резюме. Материалом послужили наши многочисленные экспериментальные и клинические исследования и наблюдения за состоянием микроциркуляции у больных при сахарном диабете, гипертонической болезни, венозной недостаточности, базально-клеточной карциноме кожи и хроническом пародонтите, выполненные с помощью ЛДФ и современной биомикроскопической техники. Выявлены различные формы расстройств микроциркуляции: гиперемическая, спастическая, спастико-атоническая, структурно-дегенеративная, застойная и стазическая. Каждая из этих форм микроциркуляторных расстройств характеризуется определенным соотношением структурно-функциональных и гемореологических изменений в микрососудах, а также нарушениями их барьерной функции. Спектральный анализ ЛДФ-грамм показал, что ведущими факторами в расстройствах микроциркуляции являются: снижение вазомоторной активности микрососудов, а также дисфункция эндотелия, которая хорошо выявляется при биомикроскопическом контроле. Определены индивидуально-типологические особенности микроциркуляции, связанные с различным уровнем базального тканевого кровотока и реактивности микрососудов: мезоемический, гиперемический и гипоемический типы.

Ключевые слова: вазомотии микрососудов, капиллярный кровоток, лазерная доплеровская флоуметрия, расстройства микроциркуляции, спектр осцилляций гемомикроциркуляции, флаксметрия

□ LDF IN THE DIAGNOSIS OF BLOOD MICROCIRCULATION DISORDER**Kozlov V.I.**

Peoples' Friendship University of Russia
8, Miklukho-Maklay st., Moscow, 117198, Russia
akvi13@yandex.ru – Kozlov V.I.

Abstract. The material was our numerous experimental and clinical studies and observations of the state of microcirculation in patients with diabetes mellitus, hypertension, venous insufficiency, basal cell carcinoma of the skin and chronic periodontitis, performed using LDF and modern biomicroscopic techniques. Various forms of microcirculation disorders have been identified: hyperemic, spastic, spastic-atonic, structurally degenerative, stagnant and stasis. Each of these forms of microcirculatory disorders is characterized by a certain ratio of structural, functional and hemorheological changes in microvessels, as well as violations of their barrier function. Spectral analysis of LDF-grams has shown that the leading factors in microcirculation disorders are: a decrease in vasomotor activity of microvessels, as well as endothelial dysfunction, which is well detected by biomicroscopic control. The individual typological features of microcirculation associated with different levels of basal tissue blood flow and microvascular reactivity were determined: mesoemic, hyperemic and hypoemic types.

Key words: microvascular vasomotion, hemomicrocirculation, capillary blood flow, laser Doppler flowmetry (LDF), microcirculation disorders, microvascular oscillation spectrum, flaxmetry

Введение. Расстройства микроциркуляции весьма разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям. Поэтому в клинике различных заболеваний и экстремальных состояний, а также при коррекции микроциркуляторных нарушений необходимы как оперативная информация о состоянии кровотока на тканевом уровне, так и возможность его длительного мониторинга. Для этих целей широко используется ЛДФ (лазерная Доплеровская флоуметрия),

основанная на оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим сигналом и спектральном анализе светового сигнала, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов.

Считается, что регистрируемый при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме около 1–1,5 мм³ ткани. Это означает, что в коже человека, которая наиболее часто используется для тестирования, ЛДФ дает интегральную информацию по очень большому количеству эритроцитов, около $3,4 \times 10^4$, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани. Скорость кровотока - V_{cp} является усредненной величиной, так как осуществляется одновременное зондирование эритроцитов, движущихся с различной скоростью и в разных направлениях по микрососудам различного типа и диаметра. Как показали результаты биомикроскопических исследований, наибольшее количество эритроцитов присутствует в посткапиллярных сосудах. Поэтому примерно половина величины ЛДФ-сигнала формируется за счет тех эритроцитов, которые находятся в посткапиллярно-венулярном звене микроциркуляторного русла.

Цель исследования состояла в том, чтобы выявить из многочисленных параметров, определяемых при ЛДФ, наиболее информативно значимые для оценки состояния и расстройств гемомикроциркуляции.

Материал и методы. Материалом послужили наши многочисленные экспериментальные и клинические исследования и наблюдения за состоянием микроциркуляции у больных при сахарном диабете, гипертонической болезни, венозной недостаточности, базально-клеточной карциноме кожи и хроническом пародонтите, выполненные с помощью ЛДФ и современной биомикроскопической техники [1].

При ЛДФ регистрируются: ПМ (показатель микроциркуляции) и СКО - среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического ПМ. Оба этих показателя представляют собой интегральные характеристики подвижности эритроцитов в зондируемом объеме ткани, измеряемые в отн. ед. Если ПМ характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации, то СКО характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колеблемость потока эритроцитов, именуемую как флакс («flux»).

Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие дает возможность определить вклад различных ритмических флаксмоций в ЛДФ-грамме, что важно для диагностики состояния микроциркуляции. При анализе спектра осцилляций в ЛДФ-грамме обычно оценивается вклад 5-ти физиологически значимых биоритмических колебаний кровотока в микрососудах (в диапазоне частот от 0,02 до 2 Hz) в мощность всего спектра: миогенных, дыхательных, сердечных, а также нейрогенных и других (в частности, метаболических) косвенно влияющих на состояние микроциркуляции.

Регистрируемый при ЛДФ ПМ представляет собой интегральную характеристику подвижности эритроцитов в зондируемом объеме ткани. Поскольку запись ЛДФ-граммы ведется в режиме мониторинга, то регистрируемый статистически усредненный ПМ характеризует в относительных (перфузионных) единицах (перф. ед.) поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани. Флакс (или СКО) – это средняя амплитуда колебаний потока крови в микрососудах, равная среднему квадратическому отклонению ЛДФ сигнала, которая также измеряется в относительных единицах (перф. ед.).

Однозначно интерпретировать ПМ затруднительно. С одной стороны, чем больше этот параметр, тем выше уровень перфузии ткани, а с другой стороны, большое значение ПМ может быть сопряжено с явлением застоя крови в венулярном звене микроциркуляторного русла, так как значительный вклад в ЛДФ-сигнал около 60% дают эритроциты из венулярного звена.

Природа колебательных процессов в системе микроциркуляции достаточно сложна. На сегодняшний момент установлено, что спонтанные колебания кровотока в тканях преимущественно обусловлены вазомоциями. Ритмическая структура флаксмоций, которая выявляется с помощью спектрального анализа ЛДФ-граммы, есть интегральный результат суперпозиции различных ритмов, обусловленных миогенной природой, а также дополнительных нейрогенных, дыхательных, сердечных и других влияний на подвижность эритроцитов в

микрососудах. В наших исследованиях определялись амплитуды ритмов в соответствующих частотных диапазонах: миогенных (A_{MF}), а также нейрогенных (A_{NF}), дыхательных (A_{HF}) и кардиогенных (A_{CF}) ритмов, влияющих на модуляцию тканевого кровотока. Вклад различных ритмических составляющих оценивался по их мощности R_i в процентном отношении к общей мощности спектра M флаксмоций: $R_i = A_i^2/M \times 100\%$, где $M = A_{NF}^2 + A_{MF}^2 + A_{HF}^2 + A_{CF}^2$.

Интегральную характеристику состояния вазомоторного механизма модуляции тканевого кровотока дает индекс флаксмоций (ИФМ), который определяется по соотношению амплитуд флуктуаций в физиологически наиболее значимых диапазонах частот, выявляемых при спектральном анализе ЛДФ-граммы: $ИФМ = A_{MF} / (A_{HF} + A_{CF})$.

В исследовании микроциркуляции крови важное значение имеют различные функциональные пробы, провоцирующие направленные изменения тканевого кровотока и степень напряжения его регуляторных механизмов. Они позволяют оценить, как функциональные резервы системы, так и реактивность микрососудов, и степень вовлечения их в реакции.

Результаты. Показано, что при развитии патологического процесса, связанного с объемным дефицитом капиллярного кровотока, страдают тонкие механизмы, регулирующие транскапиллярный массоперенос и обменные процессы в тканях. Одними из ранних признаков нарушений капиллярного кровотока являются локальный спазм артериоларных сосудов, застойные явления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, а также снижение интенсивности кровотока в капиллярах. Низкая интенсивность кровотока приводит к развитию капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла и возникновению феномена артериоло-веноулярного шунтирования.

В системе кровообращения капиллярное русло является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, оно также непосредственно встроено в систему тканевых отношений; в силу этого состояние капиллярного кровотока зависит от большого числа факторов, действующих на тканевом уровне. Непосредственно патофизиологические механизмы нарушений микроциркуляции могут развиваться по типу: а) нарушения притока крови (как в результате его усиления при артериальной гиперемии, так и ослабления притока при артериальной ишемии); б) нарушений оттока, сопровождающегося, как правило, венозным застоем; в) первичной патологии капилляров. При различных типах гемодинамических расстройств в патофизиологический механизм вовлекаются нарушения проницаемости стенки микрососудов и гемореологические сдвиги, приводя к нарастающей гипоксии и ишемии тканей. В конечном итоге исходом микроциркуляторных расстройств является хроническое воспаление и некроз тканей.

Выявлены различные формы расстройств микроциркуляции: *гиперемическая, спастическая, спастико-атоническая, структурно-дегенеративная, застойная и стазическая*. Каждая из этих форм микроциркуляторных расстройств характеризуется определенным соотношением структурно-функциональных и гемореологических изменений в микрососудах, а также нарушениями их барьерной функции. Спектральный анализ ЛДФ-грамм показал, что ведущими факторами в расстройствах микроциркуляции являются: снижение вазомоторной активности микрососудов, а также дисфункция эндотелия, которая хорошо выявляется при биомикроскопическом контроле.

Определены также индивидуально-типологические особенности микроциркуляции, связанные с различным уровнем базального тканевого кровотока и реактивности микрососудов: *мезоемический тип*, характеризующийся средним уровнем кожного кровотока в покое и умеренной реактивностью микрососудов, а также *гиперемический* и *гипоемический типы* с относительно высоким и низким исходным уровнем тканевого кровотока. Преобладающим типом микроциркуляции у здоровых юношей является мезоемический тип, который определялся в 87% случаев; гиперемический (4%) и гипоемический (9%) типы встречались значительно реже. У девушек мезоемический тип микроциркуляции встречается в 57% случаев, гиперемический – 14%, а гипоемический – 29%.

Заключение. Применение ЛДФ, особенно в сочетании с биомикроскопической техникой, позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови и, тем самым, повысить качество диагностики различных заболеваний, обнаруживать их на более ранних стадиях,

наконец, создать базу для более глубокого понимания патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции, а также осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств. Предлагаемая классификация позволяет упорядочить многочисленное разнообразие расстройств микроциркуляции крови, наблюдаемые в клинической практике.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства РУДН «Приоритет-2030».

Литература (references)

1. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №4. – С. 98-98.

УДК 612.13-053.81
EDN IXFH XU
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.19

□ СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ГЕМОДИНАМИКИ В АРТЕРИЯХ И СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ИНЪЕКЦИОННУЮ КАРБОКСИТЕРАПИЮ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.

Кокарева И.Н., Халепо О.В.

ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" МЗ РФ,
Смоленск, Россия
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.
inna-nika@mail.ru – Кокарева И.Н.

Резюме. У 10 здоровых лиц молодого возраста изучено состояние вегетативного статуса и гемодинамики в артериях и микроциркуляторном русле в динамике курсовой инъекционной карбокситерапии. Выявлена активизация суммарных влияний регуляторных факторов на сердечный ритм, увеличение вклада парасимпатических влияний после первого введения CO₂, которые нарастали в динамике наблюдения. Изменения вегетативной регуляции сопровождалось в ранние сроки увеличением объемной скорости кровотока в артериях, а в последующем нарастанием как линейного, так и объемного кровотока в системе периферического кровообращения.

Ключевые слова: инъекционная карбокситерапия, вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма, гемодинамика, регионарное кровообращение, микроциркуляция, высокочастотная ультразвуковая доплерография.

□ COMPARATIVE ANALYSIS OF THE REACTION OF THE VEGETATIVE STATUS AND HEMODYNAMICS IN ARTERIES AND THE MICROCIRCULATION SYSTEM TO INJECTION CARBOXYTHERAPY IN HEALTHY INDIVIDUALS.

Kokareva I.N., Khalepo O.V.

Smolensk State Medical University
28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia
E-mail: inna-nika@mail.ru

Abstract. The state of the vegetative status and hemodynamics in the arteries and microcirculatory bed in the dynamics of a course of injection carboxytherapy was studied in 10 healthy young individuals. Activation of the total effects of regulatory factors on the heart rate, an increase in the contribution of parasympathetic influences after the first injection of CO₂, which increased in the dynamics of observation, were revealed. Changes in vegetative regulation were accompanied in the early stages by an increase in the volumetric blood flow velocity in the arteries, and subsequently by an increase in both linear and volumetric blood flow in the peripheral circulatory system.

Key words: injection carboxytherapy, vegetative regulation, heart rate variability, hemodynamics, regional circulation, microcirculation, high-frequency ultrasound Dopplerography.

Введение. Аппаратное внутривенное или подкожное введение стерильного углекислого газа, вызывая в месте инъекции локальное состояние гиперкапнии, способствует рефлекторному расширению кровеносных сосудов, что улучшает регионарное кровообращение. Формирование под действием CO₂ локальной артериальной гиперемии за счет снижения миогенного тонуса гладких миоцитов артериол и метартериол способствует увеличению притока артериальной крови в систему регионарного кровотока, повышению уровня кислорода в тканях [3]. Ацидоз, формирующийся в тканях после введения CO₂, увеличивает проницаемость капилляров, активизирует окислительное фосфорилирование и гликолиз [5]. Анализ данных литературы свидетельствует как о возможности локального, так и системного влияния инъекционной карбокситерапии на механизмы регуляции, гемодинамику, прежде всего на уровне системы микроциркуляции, тканевое окисление, однако ведущие саногенетические механизмы таких

влияний, их последовательность и взаимосвязь, которые необходимо учитывать в патогенетической терапии целого ряда заболеваний, до конца не изучены, что и послужило целью данной работы.

Цель исследования. Оценить влияние курсовой инъекционной карбокситерапии на состояние вегетативной регуляции, кровотока в артериях и системе микроциркуляции у здоровых лиц молодого возраста и выявить их взаимосвязь.

Методика. У 10 здоровых мужчин молодого возраста изучено состояние вегетативной регуляции методом вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6,7,8], кровотока в лучевой (radialis recurrens), межпальцевой артериях (arteria digitales dorsalis) слева и регионарный кровоток в области ногтевого валика второго пальца правой верхней конечности методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. После регистрации исходных показателей всем пациентам методом микроциркуляторной инъекционной карбокситерапии вводили 130 мл CO₂ трехкратно с интервалом в 3 дня. Регистрацию всех показателей ВСР и гемодинамики повторяли перед каждым введением CO₂ и через 30 минут после него. Статистическую обработку материалов проводили с помощью непараметрических критериев.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют, что использование инъекционной карбокситерапии оказало существенное влияние на состояние вегетативной регуляции уже после первого введения CO₂: произошла активизация суммарных влияний регуляторных факторов на сердечный ритм, прежде всего за счет вклада парасимпатических влияний, так же после первого использования карбокситерапии был выявлен отсроченный эффект влияния CO₂ на состояние вегетативной регуляции, который заключался в снижении выраженности симпатических влияний на общий вегетативный тонус. Наиболее выраженные изменения ВНС, выявленные после первого введения CO₂, сохранялись на 3 сутки наблюдения. Однако реакция на второе и третье введение CO₂ была менее выраженной и состояние вегетативной регуляции у обследованных лиц возвращалось к исходному, как следствие включения вегетативной нервной системой компенсаторных механизмов. Показательно, что стрессорный индекс напряжения, рассчитанный по методике Баевского [7,8], отражающий уровень стресса в момент проведения исследования, статистически значимо не изменялся на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует об отсутствии эмоционального реагирования пациента на саму процедуру инъекционной карбокситерапии, то есть выявленные изменения обусловлены не вегетативным сопровождением эмоций, а непосредственным влиянием CO₂ на систему вегетативной регуляции.

Состояние гемодинамики в лучевой и межпальцевой артериях характеризовалось нарастанием показателей объемной скорости кровотока при снижении периферического сосудистого сопротивления на 6 сутки после двукратного введения CO₂. В системе микроциркуляции выявлены признаки увеличения линейной и объемной скорости кровотока после 3-х кратного введения CO₂ на 9 сутки наблюдения. Подчеркнем, что отсроченная реакция микроциркуляторного русла на курсовую инъекционную карбокситерапию может отражать стабильность механизмов ауторегуляции периферического кровообращения у здоровых лиц молодого возраста [1,2,4].

Результаты сопоставительного анализа изменений вегетативного статуса и гемодинамики в артериях и микроциркуляторном русле свидетельствует о наличии между ними выраженной взаимосвязи при проведении курса инъекционной карбокситерапии у здоровых лиц молодого возраста.

Выводы. Выявленные системные и локальные эффекты карбокситерапии следует учитывать в клинической практике при ее использовании в патогенетическом лечении различных заболеваний, а механизмы ее местного и системного действия нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература (references)

1. Андреева И.В., Григорьев А.С. Комплексное изучение возрастных особенностей центральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т.8, №1(26).

2. Дерюгина В.А., Кирюшкина А.С., Кройдер А.С., Вахлаева М.О. Корреляционные зависимости variability сердечного ритма (ВСР) с психофизиологическим состоянием студентов под воздействием музыки // *Ceteris Paribus*. – 2022. – №12. – С. 177-179.
3. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2006. – Т.5, №1(19). – С. 84-101.
4. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2014. – №1(13). – С. 83-99.
5. Ahramiyanpour N. et al. Carboxytherapy in dermatology: A systematic review // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2022. – V.21, N5. – P. 1874-1894.
6. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control // *Science*. – 1981. – V.213 – P. 220-222.
7. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., et al. Analysis of heart rhythm variability in the use of various electrocardiographic systems (methodological recommendations) // *Bulletin of Arrhythmology Russian Journal*. – 2001. – N24. – P. 66-85.
8. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Heart Rate Variability: Measurement Methods, Interpretation, Clinical Use // *Bulletin of Arrhythmology. Russian Journal* – 2009. – N4. – P. 29-32
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – N93(5). – P. 1043-65.

УДК 599.323:591.16]:615.015.33:612.017.2

EDN RVXPNI

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.20

□ ИЗМЕНЕНИЕ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У КРЫС ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ: РОЛЬ I-NOS И E-NOS**Кужель О.П., Лазуко С.С., Беляева Л.Е.***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27.**olgakuzh2020@gmail.com – Кужель О.П.*

Резюме. Одним из механизмов нарушения тонуса артериальных сосудов при стрессе является дисфункция эндотелиоцитов, что приводит к гиперпродукции монооксида азота и образованию активных форм кислорода. Изучение NO-зависимых механизмов нарушения тонуса коронарных сосудов при ПТСР помогает отыскать возможные пути его коррекции.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, монооксид азота, NO-синтаза

□ CHANGES IN CORONARY VESSEL TONE IN RATS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: THE ROLE OF I-NOS AND E-NOS**Kuzhel O.P., Lazuko S.S.***"Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"**27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Belarus**olgakuzh2020@gmail.com – O.P. Kuzhel*

Abstract. One of the mechanisms of disturbance of arterial vascular tone under stress is endothelial cell dysfunction, which leads to hyperproduction of nitrogen monoxide and the formation of reactive oxygen species. Studying NO-dependent mechanisms of disturbance of coronary vascular tone in PTSD helps to find possible ways of its correction.

Key words: post-traumatic stress disorder, nitrogen monoxide, NO synthase

Введение. Исходя из той военной и политической обстановки, которая сложилась в мире в настоящее время, тематика развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) становится всё более актуальной. ПТСР возникает как отдаленная реакция на стрессовое событие или ситуацию чрезвычайно угрожающего, катастрофического характера, которая способна вызвать дистресс у любого человека. Последствия психологической травмы проявляются в возникновении таких психических состояний, как генерализованное тревожное расстройство, депрессия, панические атаки, зависимости, агрессивность в различных вариантах, суицидальное поведение. ПТСР развивается приблизительно в 25—35% случаев [3] и около 60% людей, переживших травму, продолжают страдать от значительных симптомов ПТСР даже через год после травмы. ПТСР приводит к состоянию хронического перевозбуждения вегетативной нервной системы, что сопровождается развитием психосоматической патологии со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Ранее нами было показано, что соматические расстройства у животных с ПТСР возникают вследствие снижения уровня кортикостерона и развития воспаления [5]. Системное воспаление низкой интенсивности наряду с окислительным стрессом приводит к нарушению сосудистого тонуса, а в дальнейшем к развитию ишемии миокарда, гипертонической болезни, гипотонии, мигрени и т.д. [2].

Многочисленные исследования показали, что оксид азота является не только вазодилататором, он также снижает агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, подавляет воспаление в сосудистой стенке, предотвращает окисление липопротеинов низкой плотности и гибель клеток в следствие апоптоза [1]. А при ПТСР гиперпродукция NO имеет большое значение

для нейрональной токсичности и дегенеративной патологии гиппокампа, что и является причиной развития когнитивных расстройств психики у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством [4].

Цель исследования. Оценить вклад оксида азота, продуцируемого индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтазой, в механизмы снижения тонуса коронарных сосудов у крыс с посттравматическим стрессовым расстройством.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были беспородные крысы-самцы массой 210-240 г (n=152), которые были разделены на 2 группы: «Контроль» (n=50), «ПТСР» (n=102). Аналог ПТСР воспроизводили, используя модифицированную модель «имитации присутствия хищника» (контакт с экскрементами кошек в течение 10 дней по 15 мин ежедневно) [6]. Следующие 2 недели животных не подвергали действию стрессора. На 25-ый день у животных определяли изменение поведения в тесте «Открытое поле», выносливости и болевой чувствительности. Поведенческую и исследовательскую активность крыс в тесте «Открытое поле» регистрировали при помощи видеосистемы SMART с последующим анализом изучаемых показателей в программе SMART 3.0. О наличии ПТСР у крыс судили по снижению их исследовательской активности и повышению тревожности (уменьшение количества вертикальных стоек в среднем на 50%, увеличение времени пребывания их в периферической зоне на 21% и увеличение времени замирания на 60%), а также сокращению времени удержания их на валике ротарод, что свидетельствует о снижении физической выносливости животных и увеличению болевой чувствительности. Признаки ПТСР наблюдались у 55% животных, среди которых имитировали присутствие хищника.

Все эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции "International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals" (Geneva, 1990). Протокол проведения экспериментов был утвержден Комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Тонус коронарных сосудов изучали на препаратах сердец крыс-самцов, изолированных по методу Лангендорфа. Сердца перфузировали раствором Кребса-Хензелейта стандартного состава, насыщенного карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂), при объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 6; 8; 10 мл/мин, используя установку для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИИ-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ), которая оборудована датчиком для измерения аортального давления (Isotec pressure transducer). Компьютерную регистрацию осуществляли при помощи программы ACAD (HSE, ФРГ).

Вклад оксида азота, образуемого различными изоформами NO-синтазы, в регуляции тонуса коронарных сосудов изучали путем добавления в перфузионный раствор неселективного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы метилового эфира N-нитро-L-аргинина (L-NAME) в концентрации 60 мкМ.

Вклад оксида азота, продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, в регуляцию тонуса коронарных сосудов изучали путем добавления в перфузионный раствор селективного блокатора iNOS – S-метилизотиомочевины (S-MT) в концентрации 10 мкМ.

Концентрацию эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтаз, в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы реактивов Elabscience Biotechnology Inc. (Китай) (Elabscience Rat NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase3, Endothelial) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R0367 с минимальной определяемой концентрацией вещества 9,38 пг/мл; Elabscience Rat NOS2/iNOS (Nitric Oxide Synthase 2, Inducible) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R0520 с минимальной определяемой концентрацией вещества 0,19 нг/мл). Оптическую плотность проб измеряли фотометром универсальным Ф300ТП (ОАО «Витязь», РБ) при рабочей длине волны 450±10.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc. STA999K347156-W), используя непараметрический метод – U-

критерий Манна-Уитни для независимых групп. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Повышение объемной скорости коронарного потока (ОСКП) с 6 до 10 мл/мин закономерно приводило к увеличению коронарного перфузионного давления (КПД) в сердцах животных группы «Контроль» с 29,0 до 81,4 мм.рт.ст., а при 15 мл/мин его величина достигала 119,5 мм рт. ст. В группе экспериментальных животных с ПТСР коронарное перфузионное давление снижалось до 56 мм рт. ст. и 103 мм рт. ст. соответственно при 10 и 15 мл/мин, таким образом коронарное перфузионное давление снижалось на 30% по сравнению с контрольными показателями. Данный факт свидетельствует о постстрессорном снижении тонуса коронарных сосудов у крыс с ПТСР.

Добавление в раствор, которым перфузировали сердца контрольной группы, L-NAME («Контроль+L-NAME») сопровождалось увеличением КПД при ОСКП 6 мл/мин – на 16%; 8 мл/мин – в 1,8 раз; 10 мл/мин – на 68%.

Добавление в раствор для перфузии сердец, выделенных из организмов животных с ПТСР неселективного блокатора эндотелиальной NO-синтазы L-NAME сопровождалось увеличением КПД (в мм рт.ст.) в той же степени, что и в сердцах животных группы «Контроль» с интактной системой NO-синтазы. Однако значения КПД оставались более низкими, по сравнению с группой «Контроль+L-NAME» при ОСКП 8 мл/мин на 46%, 10 мл/мин – 64%. Этот факт указывает на то, что при ПТСР образуется избыточная продукция NO, который синтезируется различными изоформами NO-синтазы.

При введении в раствор, которым перфузировали сердца контрольной группы S-MT («Контроль+S-MT») не приводило к увеличению КПД. Следовательно, в клетках коронарных сосудов изолированных сердец контрольных животных индуцибельная NO-синтаза не активирована или образуется в незначительных концентрациях.

В группе животных с ПТСР коронарное перфузионное давление было снижено и при 10 мл/мин составило 56,5 мм рт. ст., что на 30,5% ($p \leq 0,05$) ниже, чем у крыс группы «Контроль». Данный факт свидетельствует о постстрессорном снижении тонуса коронарных сосудов у экспериментальных животных. Ингибирование iNOS в сердцах животных с ПТСР сопровождалось увеличением КПД при ОСКП 10 мл/мин на 37% (в сравнении с группой «ПТСР»). Данный факт указывает на выраженный вклад оксида азота, продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, в механизмы постстрессорного снижения тонуса коронарных сосудов.

В сыворотке крови животных с ПТСР наблюдалось снижение концентрации эндотелиальной NO-синтазы на 28% ($p=0,018$) и увеличение концентрации индуцибельной NO-синтазы в 2,28 раза ($p=0,03$) по сравнению с контрольными значениями.

Вывод. У крыс с ПТСР выявляются нарушения в функционировании системы продукции NO. Снижение концентрации эндотелиальной NO-синтазы и увеличение содержания индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови животных могут косвенно указывать на развитие дисфункции эндотелия кровеносных сосудов крыс с ПТСР. Монооксид азота, продуцируемый iNOS, вносит существенный вклад в снижение тонуса коронарных сосудов у животных с ПТСР.

Литература (references)

1. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – №10. – С. 131 – 135. DOI: 10.17116/jnevro2017117101131-135
2. Кузнецов А.С. и др. Эндотелий. Физиология и патология: монография. – Одесса: Феникс, 2018. – 284 с.
3. Brillon P. Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique(фр.). — Montréal (Québec): Les Éditions Québec-Livres, 2013. — 456 С. doi: 10.53065/kaznmu.2022.72.55.082

4. Oosthuizen F., Wegener G., Harvey B.H. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2005. – N2. – P. 109-123. doi: 10.2147/ndt.1.2.109.61049
5. Svetlana S. et al. Posttraumatic Stress Disorder Disturbs Coronary Tone and Its Regulatory Mechanisms // *Cell Mol Neurobiol.* – 2018. – V.38, N1. – P. 209-217. DOI: 10.1007/s10571-017-0517-x
6. Tseilikman O.B. et al. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – V.83. – P. 1–83. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.07.460

УДК 617.553
EDN SEZEWY
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.21

□ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

Ларичев А.Б., Рябов М.М., Смирнова А.В., Слободская Н.А.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5.
mihail_ryabov@mail.ru – Рябов М.М.

Резюме. С целью изучения динамики показателей микроциркуляции крови при различных формах панкреонекроза проведена лазерная доплеровская флоуметрия 58 пациентам с abortивным вариантом течения заболевания и 47 – с осложненным. Исследования проводились на 1, 7 и 14 сутки лечения при помощи портативного анализатора ЛАЗМА ПФ. Выявлено, что панкреонекроз негативно влияет на микроциркуляцию крови. При деструктивном варианте нарушения капиллярной перфузии тканей имеют более стойкий характер и сохраняются до двух недель даже на фоне проводимой посиндромной терапии и стабилизации центральной гемодинамики.

Ключевые слова: панкреонекроз, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови

□ FEATURES OF THE DYNAMICS OF BLOOD MICROCIRCULATION INDICATORS IN VARIOUS FORMS OF PANCREATIC NECROSIS

Larichev A.B., Ryabov M.M., Smirnova A.V., Slobodskaya N.A.

ФГБОУ ВО Yaroslavl State Medical University
8, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia
mihail_ryabov@mail.ru – Ryabov M.M.

Abstract. In order to study the dynamics of blood microcirculation indicators in various forms of pancreatic necrosis, laser Doppler flowmetry was performed in 58 patients with an abortive version of the disease and 47 with a complicated one. The studies were conducted on days 1, 7 and 14 of treatment using a portable LAPMA PF analyzer. It was revealed that pancreatic necrosis negatively affects blood microcirculation. In the case of a destructive variant, disorders of capillary perfusion of tissues are more persistent and persist for up to two weeks, even against the background of syndromic therapy and stabilization of central hemodynamics.

Keywords: pancreatic necrosis, laser Doppler flowmetry, microcirculation of blood

Введение. Острый панкреатит - это заболевание, которое возникает в результате воспаления поджелудочной железы. В основе этого воспаления лежит активация пищеварительных ферментов внутри протоков органа, что приводит к некрозу панкреатоцитов и аутоагрессии ферментами. В результате этого развивается некроз и дистрофия паренхимы и стромы железы, что может осложниться вторичной гнойной инфекцией [2].

Острый панкреатит может протекать в двух формах: отечной и некротической. Острый отечный панкреатит, который составляет 80-85% случаев, характеризуется менее тяжелым течением, в то время как некротический панкреатит (15-20% случаев) может протекать с более тяжелыми последствиями [5]. Системные осложнения при панкреонекрозе характеризуются частотой развития 50% [6]. Смертность от острого панкреатита, несмотря на развитие современных методов лечения, остается высокой и может достигать 37% при всех формах, при панкреонекрозе – 80% [8].

При большом количестве публикаций лечебная тактика при остром панкреатите и панкреонекрозе остается в числе объектов дискуссий [10-13]. В этой связи стоит уделить внимание особенностям патогенеза заболевания как одному из опорных пунктов в принятии определяющих клиническую динамику решений. При панкреонекрозе отмечается попадание в

кровь продуктов клеточного распада, медиаторов, недоокисленных липидов [1]. Эти события, а также нарастающая гипоксия, ацидоз, энергодефицит приводят к нарушению гомеостаза. Дилатация микрососудов и увеличение проницаемости их стенок на системном уровне потенцирует гиповолемию. Вместе с тем падает сократительная активность миокарда, что ведет к развитию шока [7]. В его сосудистую стадию растет активность симпато-адреналовой системы, действующей на стенки артериол. В этой связи растет актуальность исследования микроциркуляции крови у пациентов с абортивным и деструктивными формами панкреонекроза.

Цель исследования. Изучить динамику основных показателей микроциркуляции крови при различных формах панкреонекроза.

Материалы и методы. Нами были обследованы 105 пациентов, поступивших с диагнозом острый панкреатит в хирургическое отделение КБ им. Н.А.Семашко г.Ярославля. Первую группу составили 58 больных с абортивной формой панкреонекроза (отечной формой панкреатита), вторую – 47 пациентов, у которых развились деструктивные формы воспаления поджелудочной железы. По половой принадлежности в первой и второй группе преобладали мужчины – 39 (67,2%) и 32 (68,1%) соответственно. Возраст обследованных составил в среднем $53,83 \pm 16,13$ лет и $54,2 \pm 18,3$ лет соответственно. В качестве контрольной группы рассмотрены результаты исследований у 52 условно здоровых добровольцев, которые не отличались от двух ранее описанных групп по возрастному и половому составу. Все включенные в группы лица предварительно подписали информированное согласие на участие в исследовании. 61 (58,1%) больной поступил в клинику с алкогольным панкреатитом, 26 (24,8%) – билиарной формой болезни, 18 (17,1%) – с алиментарной.

Основу обследования составила методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАЗМА ПФ (НПП «ЛАЗМА», РФ). Прибор включает малогабаритные поверхностные одночастотные вертикально-излучающие лазеры, поэтому является портативным. Анализатор имеет блок питания, не включая оптического волоконного зонда и каналов связи с компьютером проводного типа. Обмен информации с аппаратом идет по каналу Bluetooth [3; 9]. Микроциркуляцию крови оценивали последовательно на коже передней поверхности средней трети левого предплечья (зона Захарьина-Геда для сердца), затем в околопупочной области (зона Захарьина-Геда для поджелудочной железы). Изучали следующие показатели: показатель микроциркуляции крови, его стандартное отклонение и коэффициент вариации, нормированные амплитуды активных (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) и пассивных (дыхательного, сердечного) факторов контроля микроциркуляции крови, показатель шунтирования. Нормированные амплитуды колебаний рассчитывались по формуле: $А_{норм} = A_{мах} / \sigma$. Общая величина показателя шунтирования вычислялась по формуле: $ПШ = ПШ1 + ПШ2$, где ПШ1 – показатель шунтирования, имеющий связь с различием скоростей перфузии в питающих и шунтирующих микрососудах в составе микроциркуляторных единиц, ПШ2 – показатель шунтирования, обозначающий различие тех же скоростей в сосудах системы микроциркуляции крови и более крупных звеньях кровообращения [4]. Все исследования проведены в первой половине дня при температуре в помещении 21-24°C в положении лежа на спине после 30 минутного покоя обследуемого. За полчаса до исследования были исключены прием пищи и курение. Время записи ЛДФ-граммы составляло 7 минут. При абортивном панкреонекрозе исследования проводились на 1 и 7 сутки лечения в стационаре. При деструктивных формах заболевания был добавлен третий этап измерения – на 14 сутки после госпитализации. Этапность определена в соответствии с периодами клинического течения панкреонекроза по В.С.Савельеву с соавт., 1983г. Всем пациентам перед проведением исследования измеряли интенсивность абдоминального болевого синдрома по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе STATISTICA 10. Представление данных выполняли в формате средних величин с указанием стандартного отклонения. Для оценки нормальности распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Сравнение выборок по двум независимым показателям проводили, используя критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. При остром отечном панкреатите при поступлении на предплечье отмечено достоверное снижение показателя микроциркуляции крови по сравнению с нормой ($4,33 \pm 0,78$ пф.ед. и $5,19 \pm 0,78$ пф.ед. соответственно, $p = 0,037$). При панкреонекрозе значение данного параметра было еще ниже – $3,58 \pm 0,22$ пф.ед. Оно также достоверно отличалось от

физиологического, но между группами сравнения статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,61$). Интересными оказались результаты изучения показателя, отражающего модуляцию кровотока во всех диапазонах частот – среднего квадратического отклонения (СКО) и параметра, характеризующего напряженность функционирования регуляторных систем микроциркуляторного русла – коэффициента вариации. В анализируемых группах значения описанных величин на первом этапе исследования не отличались друг от друга и от нормы ($p>0,05$) (рис.1, табл. 1).

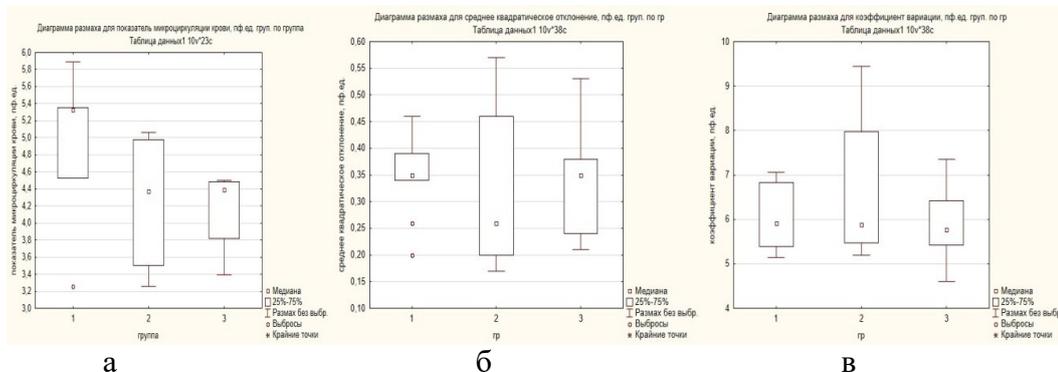


Рисунок 1. Динамика показателя микроциркуляции крови (а), среднего квадратического отклонения (б) и коэффициента вариации (в) на предплечье при поступлении в клинику: 1 – здоровые добровольцы, 2 – пациенты с отечным панкреатитом, 3 – пациенты с панкреонекрозом.

На первом этапе исследования уровень нутритивного кровотока на предплечье снижался по сравнению с нормой практически вдвое как в группе с абортивным, так и осложненным течением панкреонекроза ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). При отечном панкреатите наблюдали достоверное уменьшение нормированной амплитуды осцилляций кровотока лишь в нейрогенном диапазоне ($p=0,034$), тогда как при жировом и геморрагическом вариантах деструкции поджелудочной железы в 2 раза уменьшились амплитуды ещё и в эндотелиальном и миогенном диапазоне, а также часть спектра, характеризующая воздействие пульсовой волны. С клинической точки зрения это можно объяснить более выраженными при деструктивном панкреатите гемодинамическими расстройствами в 1 фазу течения заболевания. Они проявляются как на центральном уровне, так и в системе микроциркуляции крови. Показатель шунтирования имел тенденцию к незначительному росту в обеих группах больных ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей микроциркуляции крови на предплечье

	норма	1 сутки		7 сутки		14 сутки
		панкреатит	панкреонекроз	панкреатит	панкреонекроз	панкреонекроз
ПМ, пф.ед.	5,12±0,69	4,33±0,78*	3,58±0,22*	4,34±1,69	4,44±0,64*,**	5,7±1,07**
σ, пф.ед.	0,34±0,07	0,32±0,04	0,34±0,09	0,43±0,13	0,41±0,10	0,51±0,17*
Кv, %	6,09±0,72	6,64±1,68	6,20±1,37	7,75±1,44	8,90±1,49	9,20±2,02*
Мн, пф.ед.	2,32±0,58	1,45±0,31*	1,21±0,15*	1,92±0,09**	1,61±0,28**	1,95±0,71
Аэ, %	12,28±2,68	7,95±2,59	5,90±0,91*	9,82±4,63*	8,14±2,29	7,51±2,13*
Ан, %	13,27±4,65	9,89±2,69*	7,24±1,39*	10,0±5,97*	12,71±2,36**	9,97±0,95
Ам, %	12,52±3,68	9,33±3,26	7,94±1,81*	11,9±3,14	9,46±1,39**	8,47±0,81*
Ад, %	12,47±2,03	11,76±3,59	14,06±1,62	13,82±5,78	17,31±5,64	6,23±2,21*,**
Ас, %	18,74±6,38	21,89±7,99	11,33±1,92*	16,97±6,24**	16,49±3,63*,**	7,24±1,92*,**
ПШ, отн.ед.	1,05±0,2	1,16±0,47	1,12±0,11	0,81±0,3	1,12±0,11	1,14±0,02

ПМ – показатель микроциркуляции, Мн – нутритивный кровоток, Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – нормированные амплитуды эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного факторов контроля соответственно, ПШ – показатель шунтирования, * - $p<0,05$ по сравнению с нормой, ** - $p<0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.

При анализе результатов ЛДФ на передней брюшной стенке в группе пациентов с панкреонекрозом при поступлении отмечено достоверное уменьшение величины как общего, так и нутритивного кровотока ($p=0,008$ и $p=0,04$ соответственно). Более, чем в 2 раза уменьшилась амплитуда эндотелиальных осцилляций и в 1,5 – миогенных. В группе больных отечным панкреатитом динамика показателя микроциркуляции крови и его нутритивной составляющей в околопупочной области была сходной. Статистически значимые негативные изменения зафиксированы для амплитуд всех активных факторов контроля тканевой перфузии. Отмечен достоверный рост амплитуды осцилляций в дыхательном диапазоне (табл. 2). По всей видимости, это связано с большим объемом двигательной активности у пациентов с отечным панкреатитом ввиду меньшей выраженности абдоминального болевого синдрома по сравнению с больными панкреонекрозом. Это подтверждается сравнением результатов измерения интенсивности боли по ВАШ – $8,0\pm 0,82$ и $9,56\pm 0,62$ соответственно ($p=0,0007$).

Спустя неделю лечения в стационаре у пациентов с отечной формой панкреатита на предплечье выявили положительную динамику нутритивного кровотока, а также амплитуд его колебаний в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах ($p=0,034$, $p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно). Уменьшился показатель шунтирования, но его динамика носила вероятностный характер ($p=0,9$). При деструктивных вариантах панкреатита наблюдали сходную динамику указанных величин, она дополнялась ростом амплитуд осцилляций в миогенной и сердечной частях спектра. Показатель шунтирования у этих пациентов не изменялся по сравнению с предыдущим этапом исследования (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей микроциркуляции крови на передней брюшной стенке

	норма	1 сутки		7 сутки		14 сутки
		панкреатит	панкреонекроз	панкреатит	панкреонекроз	панкреонекроз
ПМ, пф.ед.	5,53±0,63	4,11±0,29*	4,51±0,37*	4,54±1,02	4,84±0,67	6,03±1,16
σ, пф.ед.	0,28±0,07	0,33±0,12	0,33±0,13	0,24±0,05	0,26±0,05	0,36±0,13
Кв, %	5,93±0,98	6,61±1,39	6,02±1,77	5,51±0,35	5,20±0,35	6,33±1,98
Мн, пф.ед.	2,93±0,48	1,77±0,45*	2,13±0,69*	1,87±0,32	2,18±0,3*	2,05±0,35*
Аэ, %	11,21±4,53	8,33±3,03*	5,34±0,94*	8,29±2,46	8,13±0,94**	8,93±0,35
Ан, %	11,76±3,26	9,16±3,19*	8,15±1,02	9,38±1,61	8,84±2,03	10,38±1,75
Ам, %	14,69±1,87	11,71±4,11*	10,94±1,82*	10,92±2,33	11,14±1,95*	11,83±0,89
Ад, %	13,12±2,25	15,77±3,16*	13,63±1,45	11,76±1,78**	12,76±1,94	13,98±0,95
Ас, %	14,74±4,3	16,13±6,11	12,12±1,97	16,58±5,77	22,37±2,78*,**	15,34±1,25**
ПШ, отн.ед.	0,82±0,28	0,81±0,29	0,93±0,18	0,89±0,29	0,82±0,19	0,88±0,13

ПМ – показатель микроциркуляции, Мн – нутритивный кровоток, Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – нормированные амплитуды эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного факторов контроля соответственно, ПШ – показатель шунтирования, * - $p<0,05$ по сравнению с нормой, ** - $p<0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.

При проведении ЛДФ на передней брюшной стенке на 2 этапе исследования у больных с отечным панкреатитом показатели базального и нутритивного кровотока возрастали, но недостоверно ($p>0,05$), спектральный анализ нормированных амплитуд не выявил динамики изучаемых параметров. У пациентов с деструктивной формой заболевания показатель микроциркуляции крови в околопупочной области уже не отличался от нормы, но нутритивный кровоток оставался на низком уровне. Возросли по сравнению с 1 этапом исследования амплитуды эндотелиальных и сердечных колебаний ($p=0,01$ и $p=0,003$ соответственно). Во многом это результат проведенной инфузионной терапии. По той же причине вернулся к норме показатель шунтирования (табл. 2).

Через 14 суток после госпитализации по поводу панкреонекроза на предплечье отмечен рост показателей микроциркуляции крови и нутритивного кровотока. Но достоверным он был

лишь для первого из них ($p=0,04$). Значительно выше нормы оказались СКО и коэффициент вариации. Амплитуды пассивных факторов контроля микроциркуляции крови выражено уменьшились ($p=0,02$ для обоих факторов). На передней брюшной стенке у этих больных наблюдали незначительный рост уровня базального кровотока, а его нутритивная составляющая продолжала снижаться. Это, вероятно, связано с формированием гнойного очага в забрюшинном пространстве. Амплитуды колебаний кровотока в диапазоне активных факторов его контроля были стабильны, в кардиальной части спектра зафиксирована отрицательная динамика ($p=0,02$).

Выводы. Abortивный и осложненный варианты панкреонекроза оказывают негативное влияние на микроциркуляцию крови. Она выражается в уменьшении показателя микроциркуляции кровотока и нутритивной его составляющей в различных анатомических областях. При деструктивном варианте заболевания нарушения капиллярной перфузии тканей имеют более стойкий характер и сохраняются до двух недель даже на фоне проводимой посиндромной терапии и стабилизации центральной гемодинамики.

Литература (references)

1. Власов А.П. и др. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органические повреждения // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2021. – №4. – С. 21-28.
2. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Бусырев Ю.Б., Галлямов Э.Э., Какоткин В.В., Аллахвердиева А.Р. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2020. – №3. – С. 22-28.
3. Жарких Е.В., Дунаев А.В. Распределенная система портативных анализаторов для диагностики расстройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа. // Медицинская техника. – 2024 – Т.343, №1. – С. 1-4.
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // М.: ЛЕНАНД. – 2022. – Т. 254.
5. Маркелова Н.М. и др. Роль провоспалительных цитокинов и оксида азота в патогенезе иммунодефицита при панкреонекрозе // Первая краевая. – 2021. – №4. – С. 36-39.
6. Михайлузов С.В., Моисеенкова Е.В. Клинические факторы риска развития инфицированного панкреонекроза // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – №2. – С. 21-26.
7. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т.2, №4. – С. 62-71. DOI:10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71
8. Ремизов С.И. и др. Возможности чресфистульного ультразвукового исследования в прогнозировании интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т.1, №23. – 2024 с.
9. Сидоров В.В. и др. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека // Медицинская техника. – 2021. – Т.330, №6. – С. 4.
10. Стяжкина С.Н. и др. Анализ причин летальных исходов больных с панкреонекрозом // Modern Science. – 2020. – №3-2. – С. 87-91.
11. Хубутия М.Ш. и др. Хирургические технологии минимально инвазивного лечения острого тяжелого панкреатита: методические рекомендации № 9 // Текст: непосредственный. – 2017.
12. Majidi S. et al. Acute pancreatitis: etiology, pathology, diagnosis, and treatment // Southern medical journal. – 2017. – V.110, N11. – P. 727-732. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000727
13. Pagliari D. et al. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century // European Review for Medical & Pharmacological Sciences. – 2019. – V23, N2. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16892.

УДК 616.1-053.2
EDN SKGKWV
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.22

□ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕАКТИВНОСТИ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Лазаренко В.Д., Халепо О.В.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава
России,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.
vasilisa.lazarenko.04@mail.ru – Лазаренко В.Д.

Резюме. У здоровых детей и лиц молодого возраста изучено состояние кожной микроциркуляции и способности микрососудов к эндотелий-зависимой вазодилатации методом лазерной доплеровской флоуметрии с применением ионофоретической пробы. В покое микрогемодинамика у детей характеризовалась повышением вазомоторной активности, увеличением амплитуды нейрогенного тонуса и нарастанием дыхательных ритмов. Способность к эндотелий-зависимой вазодилатации, определяемой продукцией оксида азота и эндотелиального гиперполяризующего фактора, существенно не различалась у детей и лиц молодого возраста.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелий, эндотелийзависимая вазодилатация, оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, лазерная доплеровская флоуметрия, детский возраст

□ FEATURES OF MICROCIRCULATION AND REACTIVITY OF THE MICROVASCULAR ENDOTHELIUM IN CHILDHOOD

Lazarenko. V.D., Khalepo O.V.

Smolensk State Medical University
28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia
vasilisa.lazarenko.04@mail.ru –Lazarenko V.D.

Abstract. The state of skin microcirculation and the ability of microvessels to endothelium-dependent vasodilation were studied in healthy children and young adults using laser Doppler flowmetry with an iontophoretic test. At rest, microhemodynamics in children was characterized by increased vasomotor activity, increased amplitude of neurogenic tone, and increased respiratory rhythms. The ability to endothelium-dependent vasodilation, determined by the production of nitric oxide and endothelial hyperpolarizing factor, did not differ significantly in children and young adults.

Key words: microcirculation, endothelium, endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide, endothelial hyperpolarizing factor, laser Doppler flowmetry, childhood

Введение. Система микроциркуляции поддерживает гомеостаз органов и тканей за счет реализации транскапиллярного обмена, причем максимальную эффективность органов и систем, в том числе и периферического кровообращения, определяет возможность обеспечить оптимальное соответствие их функциональной активности тем потребностям, которые имеются в тканях в данный момент времени.

Особенностью детского возраста является с одной стороны высокая скорость обменных процессов, которая требует достаточного уровня энергетического обеспечения, а с другой стороны - лабильность процессов вегетативной и гормональной регуляции. В таких условиях система микроциркуляции не всегда может обеспечить приспособление к возникающим потребностям, что в дальнейшем может угрожать стабильности гомеостаза и послужить основой для формирования патологии. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос изучения у детей особенностей микроциркуляции и функции эндотелия, обеспечивающего локальную регуляцию микрососудистого русла, при проведении нагрузочных проб [1,4].

Цель работы. Выявить особенности кожной микроциркуляции, механизмов ее регуляции и реактивность микрососудистого эндотелия при проведении пробы на эндотелий зависимую вазодилатацию у здоровых детей.

Методика. В исследование были включены здоровые лица детского и молодого возраста. Все пациенты были осмотрены участковым терапевтом или педиатром для исключения острых и хронических заболеваний. В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ все обследованные лица были разделены на 2 группы: в 1 группу были включены лица молодого возраста ($n=24$, возраст 21,6 [20,7;22,4]), во 2 группу вошли дети ($n=15$, возраст 13,4 [11,7;13,9]).

Состояние микроциркуляции в кожных покровах изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАКК-М. Функциональную нагрузочную пробу выполняли с помощью блока «ЛАКК-Тест» (НПП «Лазма», Россия) [2].

Базальный кровоток регистрировали в течение 15 минут в зоне Захарьина–Геда для сердца в кожных покровах левого предплечья. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ, пф.ед.) и коэффициент вариации (K_v , %), характеризующий вазомоторную активность микрососудов. Изучали максимальную амплитуду колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий и кардиоритмов (A_{maxD} , пф.ед., A_{maxC} , пф.ед.), отражающих состояние пассивных механизмов регуляции, и в диапазоне эндотелиальных, нейрогенных и миогенных ритмов ($A_{maxЭ}$, пф.ед., A_{maxH} , пф.ед., A_{maxM} , пф.ед.), характеризующих активные механизмы контроля мирогемодинамики.

С целью оценки реактивности эндотелиоцитов были изучены микрососудистые реакции в кожных покровах в ответ на ионофоретическое введение 1% раствора ацетилхолина. Ионофорез осуществляли с силой тока 50 мкА в течение 3 мин с последующей регистрацией кожной микрогемодинамики в течение 7 минут. Оценивали максимальную амплитуду прироста величины перфузии (ΔM , %) и резерв капиллярного кровотока (РКК, %).

Литературные данные свидетельствуют, что у здоровых лиц ведущую роль в механизмах ацетилхолин-индуцированной эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) микрососудов кожи имеют оксид азота (NO) и эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), продуцируемые микрососудистым эндотелием и обеспечивающие процесс ЭЗВД последовательно [3].

В связи с этим особый интерес представляло изучение выраженности ЭЗВД у обследованных лиц в течение первых 2 минут после начала ионофореза ацетилхолина, когда максимальный вклад в процесс вазодилатации вносит NO, и в последующие 3 минуты, которые в соответствии с данными литературы определяются влиянием EDHF [3]. С этой целью был предпринят расчет показателей площади под графиком зависимости перфузии от времени, отдельно для первых 2 минут ЭЗВД (S_{NO} , пф.ед.²) и последующих 3 минут ($SEDHF$, пф.ед.²), выполненный методом трапеций.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica 10,0» с использованием непараметрических критериев. Для количественной оценки центральных тенденций и вариации анализируемых признаков использовалась структурное среднее – медиана и межквартильный интервал. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между типичными уровнями независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты.

Показатели, характеризующие состояние микроциркуляции и механизмов ее регуляции у лиц молодого возраста, в целом соответствовала данным, приводимым в литературных источниках. Подчеркнем, что для здоровых лиц молодого возраста характерно оптимальное состояние здоровья, так как именно в этот период максимальную выраженность имеют как саногенетические процессы, так и состояние механизмов регуляции.

Полученные результаты свидетельствуют, что у детей в покое уровень перфузии в кожных покровах статистически значимо не различался с показателями у лиц молодого возраста, а вазомоторная активность микрососудов оказалась повышенной: K_v у детей оказался на 82,5% больше, чем в 1 группе ($p=0,01$).

Изучение состояния активных механизмов регуляции микроциркуляции показало, что в покое $A_{\text{maxЭ}}$ и $A_{\text{maxМ}}$ у детей статистически значимо не различалось с показателями у лиц молодого возраста, хотя была выявлена тенденция к увеличению этих показателей. Обнаружено, что $A_{\text{maxН}}$, свидетельствующая о реакции сосудов микроциркуляторного русла на симпатoadреналовые влияния, у детей оказалась больше чем у молодых лиц, на 61% ($p=0,02$). Анализ пассивных механизмов регуляции выявил, что уровень $A_{\text{maxД}}$, характеризующий по данным литературы состояние венозного оттока из системы микроциркуляции, у детей оказался больше, чем у лиц молодого возраста на 72,7% ($p=0,049$). Подчеркнем, что величина $A_{\text{maxС}}$, отражающая состояние артериального притока в микроциркуляторное русло, статистически значимо не различалось у пациентов двух групп.

Результаты пробы с ионофорезом ацетилхолина свидетельствуют, что показатели ΔM и РКК статистически значимо не различались у детей и лиц молодого возраста, то есть способность кожных микрососудов к ЭЗВД имела одинаковую выраженность в обеих группах.

Анализ этапности вазодилатации при ионофорезе ацетилхолина показал, что у детей площадь под графиком связанная с продукцией NO, рассчитанная в первые 2 минуты пробы и площадь под кривой связанная с продукцией EDHF определенная, в последующие 3 минуты, статистически значимо не различалось с показателями у здоровых лиц молодого возраста, что свидетельствует о том, что механизм ЭЗВД протекает приблизительно одинаково как в детском возрасте, так и у лиц молодого возраста при условии, что они здоровы.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что выявленное у детей повышение вазомоторной активности микрососудов, сопровождавшееся увеличением амплитуды нейрогенного тонуса и нарастанием амплитуды дыхательных ритмов, может свидетельствовать о недостаточной стабильности систем регуляции микроциркуляции.

Однако реактивность микрососудов, их способность к активизации функции эндотелия при выполнении пробы на ЭЗВД не различалась у здоровых детей и лиц молодого возраста, что свидетельствует о наличии существенных компенсаторных механизмов на уровне периферического кровообращения.

Полученные данные следует учитывать при проведении профилактических мероприятий развития сердечноvascularной патологии у детей с нестабильностью вегетативных регуляторных влияний.

Литература (references)

1. Бабошина Н.В., Тихомирова И.А., Малышева Ю.В. Возрастные особенности микроциркуляции у детей младшего школьного возраста // Журнал медико-биологических исследований. – 2016. – №1. – С. 13-21. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.1.13
2. Курпаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // М.: Медицина. – 2005. – С. 256. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-61-67
3. Малахова З.Л., Васина Е.Ю., Власов Т.Д. Эндотелий-зависимая вазодилатация сосудов кожи здорового человека: оксид азота или гиперполяризующий фактор // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т.103, №8. – С. 930-939. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218
4. Терехин С.С. и др. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке половых отличий и возрастных изменений гемомикроциркуляции // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т.3, №1. – С. 100-106. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86

УДК 535.4
EDN PDROZX
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.23

□ СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ВО ВЛАЖНЫХ МАЗКАХ КРОВИ

Лебедева М.С., Цыбров Е.Г., Никитин С.Ю.

*Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.
Факультет вычислительной математики и кибернетики МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52.
2mary.lebedeva@gmail.com – Лебедева М.С.*

Резюме. В данной работе исследуются первые два момента распределения эритроцитов по размерам и формам во влажном мазке крови при помощи методов лазерной дифрактометрии и микроскопии. Определена эмпирическая зависимость между теоретически вычисленными и экспериментально определенными значениями разброса эритроцитов по размерам и формам.

Ключевые слова: Эритроциты, влажный мазок крови, лазерная дифрактометрия, микроскопия, распределение эритроцитов по размерам и формам

□ COMPARISON OF VARIOUS OPTICAL METHODS FOR THE STUDY OF ERYTHROCYTES IN WET BLOOD SMEARS

Lebedeva M.S., Tsybrov E.G., Nikitin S.Yu.

*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University
2 building, 1, Leninskie aorv. Moscow, 119991, Russia
Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University
52 building, 1, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia
2mary.lebedeva@gmail.com – Lebedeva M.S.*

Abstract. In this study the first two moments of the distribution of erythrocytes by size and shape in a wet blood smear are investigated using laser diffractometry and microscopy methods. The empirical relationship between theoretically calculated and experimentally determined values of erythrocyte dispersion in size and shape has been determined.

Key words: Red blood cells, wet blood smear, laser diffractometry, microscopy, distribution of erythrocytes by size and shape

Введение. Существует несколько методов исследования физических характеристик эритроцитов: их размеров, ширины распределения клеток по размерам, деформационных характеристик и др. К таким методам относят микроскопию, проточную цитометрию, лазерную дифрактометрию, исследования при помощи лазерного пинцета и др. Важность исследований эритроцитов очевидна, так как эти клетки являются основными форменными элементами крови и реагируют на патологические процессы, протекающие в организме. Стандартный анализ крови стал рутинной и обязательной процедурой при постановке любого диагноза. Так как эритроциты все еще остаются не до конца изученными, необходимо развивать уже существующие и создавать новые способы их исследования.

В данной работе мы сравниваем два оптических метода: лазерную дифрактометрию и микроскопию эритроцитов во влажном мазке крови. Влажный мазок крови представляет собой сильно разбавленную суспензию эритроцитов, залитую между предметным и покровным стеклами так, чтобы клетки образовывали монослой. Преимуществом данного типа мазков по сравнению с сухими мазками является сохранение естественных форм эритроцитов в суспензии. Лазерная дифрактометрия предполагает исследование частиц или ансамблей частиц, размеры которых соизмеримы с длиной волны используемого в эксперименте лазера. Освещая клетки лазерным пучком, в дальней зоне дифракции наблюдается дифракционная картина. Решая

обратную задачу рассеяния, можно получить основные моменты распределения эритроцитов по размерам и формам (средний размер клеток, ширину, асимметрию и коэффициент эксцесса). Данный метод является развивающимся, поэтому результаты экспериментов целесообразно сравнивать с данными, полученными при помощи других методов, в частности, микроскопии.

Цель исследования. Целью работы является измерение среднего размера, а также ширины распределения эритроцитов по размерам и формам во влажных мазках крови при помощи методов лазерной дифрактометрии и микроскопии и сравнение полученных результатов.

Методика. В работе исследована венозная кровь молодых здоровых доноров (22-27) лет. Забор крови осуществлялся в день эксперимента натощак. Для приготовления влажных мазков использовалась суспензия эритроцитов в фосфатно-буферном солевом растворе (PBS) в разведении 1:200. Выбор степени разведения клеток обусловлен необходимостью получения разреженного монослоя эритроцитов во влажном мазке. Суспензия заливалась в заранее подготовленную кювету, представляющую собой склеенные предметное и покровное стекла на расстоянии примерно 100 мкм при помощи двустороннего скотча. Предварительно на предметное стекло наносился раствор альбумина до полного высыхания с целью последующего лучшего ориентирования клеток во влажном мазке [1]. Съемка дифракционных картин производилась в 5 разных местах мазка при разных значениях выдержки (от 1/20 до 1/4 с) с целью уменьшения влияния шумовых засветок. Отдельно проводилась съемка фона от кюветы без клеток на таких же значениях выдержки. В процессе обработки фон вычитался из дифракционной картины. В эксперименте использовался диодный лазер с длиной волны 659,4 нм и достаточно узким спектром ($\Delta\lambda \sim 1$ нм). Мощность лазера 2.2 мВт, расходимость пучка по уровню $0.5I_{\max}$ не превышала 0.0018 рад. Вычисление параметров ансамбля эритроцитов производилось при помощи компьютерной программы, написанной на MATLAB и реализующей алгоритм [2]. Сразу же после измерений методом лазерной дифрактометрии влажный мазок исследовался при помощи микроскопа. Для каждого мазка производилась съемка не менее 20 фотографий разных мест на увеличении 60х, затем набор изображений обрабатывался при помощи программы на MATLAB, выделяющей клетки на изображении и вычисляющей параметры исследуемого ансамбля: среднего размера и ширины распределения эритроцитов по размерам и формам. Далее вычисленные при помощи микроскопа величины использовались для определения теоретического значения видности, которая должна быть получена путем обработки данных лазерной дифрактометрии, и сравнивались с экспериментально полученной величиной.

Результаты. Нами были исследованы 25 влажных мазков, типичный вид которых представлен на рис. 1. Рядом приведено микроскопическое изображение, а также фотография дифракционной картины от такого мазка.

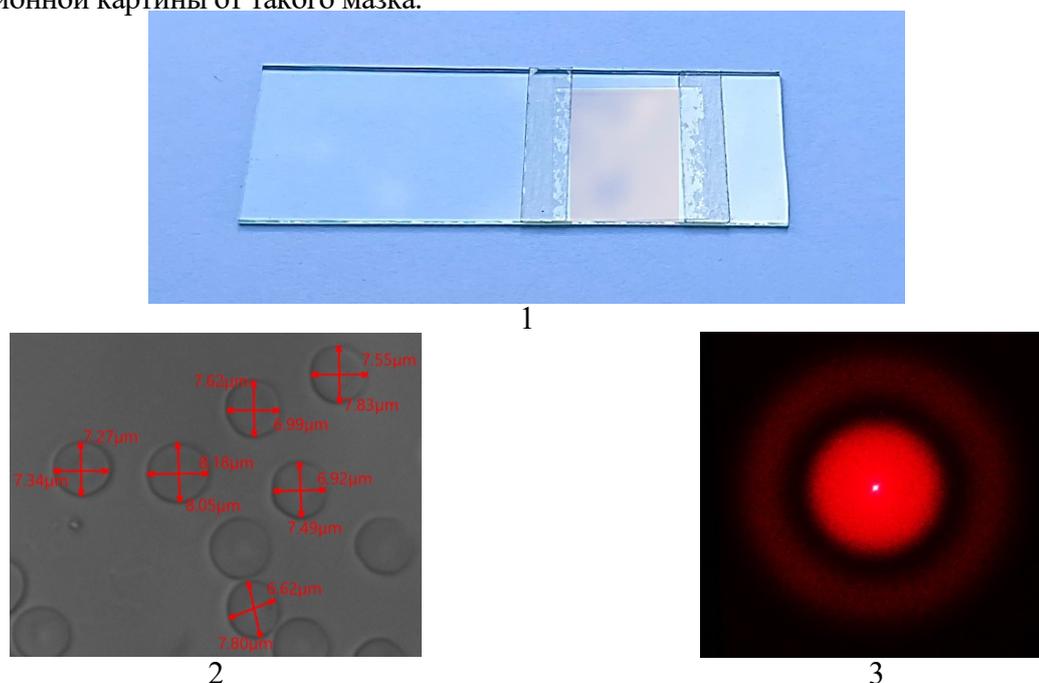


Рисунок 1. 1—Влажный мазок крови, 2—микроскопическое изображение влажного мазка под микроскопом с вычисленными значениями размеров клеток, 3—дифракционной картина от влажного мазка.

Определенные двумя методами средние значения размеров клеток отличаются не более, чем на 4% для одного мазка.

Вычисленные величины ширины распределения эритроцитов по размерам отличаются сильнее. Нами была получена связь между теоретически определенным значением разброса эритроцитов по размерам и формам и экспериментально определенным при помощи метода лазерной дифрактометрии. В алгоритм [2] обработки дифракционных картин мы ввели аппаратное число, определив его как отношение экспериментально вычисленной видности дифракционной картины к ее теоретическому значению. Оказалось, что для исследованных мазков крови это число варьируется от 0.6 до 0.8. Введение в алгоритм аппаратного числа позволило довести погрешность измерения разброса эритроцитов по размерам и формам методом лазерной дифрактометрии до уровня, не превышающего 25%.

Выводы. При помощи метода лазерной дифрактометрии можно точно определить средние размеры (диаметры) клеток в исследуемом мазке крови. Полученные значения ширины распределения эритроцитов по размерам и формам отличаются от найденных при помощи микроскопии. Это может быть связано с погрешностями алгоритмов обработки дифракционных картин, а также с погрешностями их фотометрии. Наша дальнейшая работа будет направлена на повышение качества фотометрирования дифракционных картин и разработку алгоритмов обработки данных, более устойчивых по отношению к шумам различной природы.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Московского центра фундаментальной и прикладной математики (грант № 075-15-2022-284), а также при поддержке фонда развития теоретической физики и математики «БАЗИС» (стипендиальный грант № 23-2-2-36-1).

Литература (references)

1. Лебедева М.С., Цыбров А.Е., Никандрова А.Е. Эксперименты по лазерной дифрактометрии мазков // Оптические методы исследования потоков: Труды XVI Международной научно-технической конференции. – 2021. – С. 175-182.
2. Никитин С.Ю., Устинов В.Д., Цыбров Е.Г., Лебедева М.С. Рассеяние лазерного пучка на ансамбле асимметричных эритроцитов // Оптика и спектроскопия. – 2021. – Т.129, №7. – С. 961-971. DOI: 10.21883/OS.2021.07.51089.269-20

УДК 616.12-008.1
EDN ONCVSF
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.24

□ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Леонова И.А., Болдуева С.А., Захарова О.В., Липунова А.С.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
ivanov_leonova@mail.ru – Леонова И.А.

Резюме: В статье представлены результаты исследования эндотелиальной функции, нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с микроваскулярной стенокардией. Установлено, что у большинства пациентов наблюдались расстройства эндотелий-зависимой вазодилатации по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда с функциональными пробами и расчетом индекса реактивной гиперемии (EndoPAT-2000).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, микроваскулярная стенокардия.

□ ASSESMENT OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

Leonova I.A., Boldueva S.A., Zakharova O.V., Lipunova A.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya st., 191015, Russia
ivanov_leonova@mail.ru – Leonova I.A.

Abstract: The article presents the results of a study of endothelial function, endothelium-dependent vasodilatation dysfunction in patients with microvascular angina. It was established that the majority of patients had disorders of endothelium-dependent vasodilation according to positron emission tomography of the myocardium with functional tests and calculation of the reactive hyperemia index (EndoPAT-2000).

Key words: endothelial dysfunction, microvascular angina.

Введение. Микроваскулярная дисфункция, согласно современным данным, является основой патогенеза микроваскулярной стенокардии (МВС) [1]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), а именно нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) на уровне коронарных микрососудов и происходящее вследствие этого снижение коронарного резерва реализуется в ишемию миокарда и появление клинической симптоматики [2]. «Золотым стандартом» выявления нарушений ЭЗВД является интракоронарный тест с ацетилхолином, однако, возможности выполнения такой методики ограничены вследствие того, что ацетилхолин не зарегистрирован как препарат для внутрикоронарного введения на территории Российской Федерации [3]. В клинической практике можно использовать и другие методы выявления нарушений ЭЗВД, предпочтительно неинвазивные (позитронно-эмиссионная томография миокарда (ПЭТ), магнитно-эмиссионная томография миокарда с функциональными пробами и др.). Стандартно используемый при верификации диагноза МВС тест с аденозином полезен для интегративной оценки функции коронарной микроциркуляции, так как сочетает как преимущественно эндотелий-независимый (изменение тонуса гладкой мускулатуры резистивных сосудов), так и частично – ЭЗ механизмы, а изменение миокардиального кровотока (МК) в ответ на тест с холодом дает более подробную информацию о ЭЗВД [4].

Цель исследования. Оценить нарушения ЭЗВД у пациентов с первичной МВС, выявляемые неинвазивными методами.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 98 пациентов с первичной МВС «тип 1 - МСД при отсутствии заболеваний миокарда, клапанной патологии и обструктивной ИБС», 85% женщины, средний возраст 52,3±4,3 года. Эндотелиальная дисфункция по типу эндотелий-зависимой вазодилатации определялась методом реактивной гиперемии (аппарат: EndoPAT-2000) с расчетом индекса реактивной гиперемии (RHI). Исследование выполнено у 98 человек. Нарушение ЭЗВД верифицировалось при значении RHI ≤ 1,67. ПЭТ миокарда с ¹³N-аммоний

(трансмиссионное и эмиссионное сканирование) производилось на аппарате "Ecat-Exact-47" "Siemens" по протоколу: покой-холодовая проба-фармакологическая проба (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Резерв эндотелийзависимой вазодилатации (РЭЗВД) оценивался как степень увеличения миокардиального кровотока на фоне холодной пробы (MBF cold), в процентах по сравнению с исходным миокардиальным кровотоком (MBF baseline). РЭЗВД был снижен, если прирост составлял менее 25% от исходного уровня кровотока. Исследование выполнено у 62 человек. Для сравнения наличия и степени выраженности ЭД у пациентов с МВС были сформированы также группа сравнения (90 пациентов с доказанным атеросклерозом коронарных артерий) и контрольная группа (90 здоровых лиц). Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Во время теста с холодом при ПЭТ у всех больных отмечалось снижение или незначительное (<25%) нарастание коронарного кровотока по основным трем коронарным артериям после стимуляции холодом, что свидетельствовало о наличии нарушений ЭЗВД. МК в покое (мл/мин/г) $102,4 \pm 32,4$; МК при тесте с холодом (мл/мин/г) $94,6 \pm 32,2$ * $\Delta\%$ ($M \pm \sigma$) $-2,6 \pm 21,1$ * (* $P < 0,05$).

При оценке индекса реактивной гиперемии прибором Endo-PAT-2000, было установлено, что нарушение ЭЗВД ($RNI \leq 1,67$) было выявлено у всех пациентов с МВС, 70% больных с атеросклерозом коронарных артерий, и только 13,3% лиц контрольной группы ($P < 0,05$). Среднее значение RNI у пациентов с МВС составило $1,38 \pm 0,05$, лиц с атеросклерозом коронарных артерий - $1,58 \pm 0,03$, лиц контрольной группы - $2,1 \pm 0,06$ ($P < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая корреляционная связь между индексом RNI по данным периферической тонометрии на приборе Endo-PAT2000 и таким показателем ПЭТ как MBF при проведении холодной пробой в бассейне всех трех коронарных артерий (LAD $r = 0,43$ $p < 0,01$; LCX $r = 0,42$ $p < 0,01$; RCA $r = 0,41$ $p < 0,05$). Следовательно, чем более выражена ЭД по данным ПАТ, тем меньше прирост миокардиального кровотока по данным ПЭТ при проведении холодной пробы.

При проведении статистического анализа было показано, что чувствительность метода периферической артериальной тонометрии на приборе Endo-PAT2000 в отношении диагностики МВС составила 90,0% (95% ДИ от 77,0% до 96,0%); специфичность – 83,3% (95% ДИ от 77,0% до 96,0%); точность – 87,1% (95% ДИ от 66,4% до 92,7%). Предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов: ПЦПР = 87,8% (95% ДИ от 74,5% до 94,7%); ПЦОР = 86,2% (95% ДИ от 69,4% до 94,5%).

Выводы. Таким образом, нарушения ЭЗВД вследствие ЭД являются основным механизмом микроваскулярной дисфункции. Доказательства нарушения ЭЗВД были получены при проведении ПЭТ миокарда и тестом с холодом, ЭД подтверждена путем выполнения периферической артериальной тонометрии. К сожалению, из-за того, что ацетилхолин для внутрикоронарного введения не зарегистрирован в Российской Федерации, невозможно проведение инвазивного исследования для подтверждения микроциркуляторного коронаростазма у обследованных пациентов, что ограничивает возможности верификации диагноза у подобных пациентов.

Литература (references)

1. Filippo Crea, Rocco A Montone, Riccardo Rinaldi Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction // *Circ J.* – 2022. - V.86, N9. – P. 1319-1328 DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0848
2. Sechtem U., Brown D., Godo S., Lanza G.A., Shimokawa H., Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) // *Cardiovasc Res.* – 2020. – V.116, N4. – P. 771-786 DOI:10.1093/cvr/cvaa005.
3. Christiaan Vrints, Felicita Andreotti, Konstantinos C Koskinas, Xavier Rossello, Marianna Adamo, James Ainslie, Adrian Paul Banning, Andrzej Budaj, Ronny R Buechel, Giovanni Alfonso Chiariello et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal.* – 2024. – 00. – P. 1–123 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
4. Schindler T.H., Nitzsche E.U., Olschewski M., Brink I., Mix M., Prior J., Facta A., Inubushi M., Just H., Schelbert H.R. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography // *J Nucl Med.* – 2004. – V.45, N3. – P. 419-28 DOI:10.1097/00006231-200404000-00092.

УДК 615.47+612.135

EDN JODVSC

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.25

□ **РАСПРЕДЕЛЁННАЯ СИСТЕМА ПОРТАТИВНЫХ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ АНАЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ**

Локтионова Ю.И.¹, Жарких Е.В.¹, Федорович А.А.², Сидоров В.В.³, Дунаев А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева»
Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95.

²ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ

Россия, Москва, 101000, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

³Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА»

Россия, 123458, Москва, ул. Твардовского, д.8.

julya-loktionova@mail.ru – Локтионова Ю.И.

Резюме. Работа посвящена применению оптических неинвазивных методов диагностики, реализованных в виде распределённой системы портативных мультимодальных анализаторов, для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека в различных областях медицины. Показаны возможности применения данной системы в области эндокринологии, постковидной реабилитации, и космической медицины. Предлагаемый персонализированный подход позволит повысить качество диагностики патогенетических сдвигов гемодинамического равновесия организма, оценивать эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, а также усовершенствовать медико-биологическое обеспечение безопасности организма человека в экстремальных ситуациях.

Ключевые слова: микроциркуляторно-тканевые системы, лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, мультимодальные анализаторы

DISTRIBUTED SYSTEM OF PORTABLE MULTIMODAL ANALYZERS FOR DIAGNOSING THE STATE OF MICROCIRCULATORY-TISSUE SYSTEMS: APPLICATION EXPERIENCE IN CLINICAL AND REHABILITATION PRACTICE

Loktionova Y.I.¹, Zharkikh E.V.¹, Fedorovich A.A.², Sidorov V.V.³, Dunaev A.V.¹

¹Orel State University named after I.S. Turgenev

95, Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia.

²FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia

10, Petroverigsky str., Moscow, 101990, Russia

³LAZMA Ltd., Moscow

8 Tvardovsky str., Moscow, 123458, Russia.

julya-loktionova@mail.ru – Loktionova Y.I.

Abstract. The work is devoted to the application of optical noninvasive diagnostic methods implemented in the form of a distributed system of portable multimodal analyzers to assess the functional state of microcirculatory-tissue systems of the human body in various fields of medicine. The possibilities of using this system in the endocrinology, post-COVID rehabilitation and Space medicine are shown. The proposed personalized approach will improve the quality of diagnosis of pathogenetic shifts in the hemodynamic balance of the body, evaluate the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures, as well as improve the medical and biological safety of the human body in extreme situations.

Keywords: microcirculatory-tissue systems, laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy, portable multimodal analyzers

Введение. Микроциркуляторно-тканевые системы (МТС) представляют собой структурно-функциональную единицу органов и тканей, включающих артериолы, вены, капилляры, артериоло-венулярные анастомозы, интерстициальное пространство, лимфатические капилляры и клетки тканей [4]. К основным функциям МТС относят обеспечение трофики, адаптацию и

регуляцию отдельных микрорегионов в тканях и органах. Отличительной чертой МТС является их пространственная и временная гетерогенность, а также наличие регуляторных компонент, обеспечивающих вовлечение МТС как в патогенетические, так и в саногенетические процессы. Всё вышперечисленное обуславливает практическую необходимость диагностики морфофункционального состояния МТС в условиях нормальной, патологической и экстремальной физиологии.

В настоящее время для мониторинга динамического состояния МТС применяются методы оптической неинвазивной диагностики [2], в частности лазерная доплеровская флоуметрия [10] и флуоресцентная спектроскопия [9]. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) основана на зондировании тканей лазерным излучением ближнего инфракрасного диапазона с последующей регистрацией рассеянного от движущихся эритроцитов света. Метод ЛДФ также позволяет оценивать работу механизмов регуляции микроциркуляторного русла: эндотелиального (0,095–0,021 Гц), нейрогенного (0,021–0,052 Гц), миогенного (0,052–0,145 Гц), дыхательного (0,145–0,6 Гц) и сердечного (0,6–2 Гц) [13]. На основе регистрируемых методом ЛДФ параметров микроциркуляторного русла можно судить о резервных возможностях и адаптивных особенностях организма, а также выявлять нарушения функционального состояния микроциркуляторного русла на ранних стадиях развития. Для оценки метаболических процессов применяются спектроскопические методы, такие как флуоресцентная спектроскопия (ФС). Метод ФС основан на возбуждении и регистрации флуоресценции эндогенных и экзогенных флуорофоров, например, НАДН, участвующего в цикле Кребса, изменение количества которого свидетельствует об интенсификации или замедлении метаболизма [12].

Мультимодальный подход, основанный на совмещении методов ЛДФ и ФС в одном устройстве, делает возможным получение комплексной диагностической информации об эффективности и согласованности работы систем доставки питательных веществ системой кровообращения и их утилизации при метаболизме. Такой подход реализован в портативных мультимодальных анализаторах «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия), применяемых во многих областях медицины [5,6].

Цель исследования. Показать возможности применения портативных мультимодальных анализаторов в диагностике функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека в условиях нормальной, патологической и экстремальной физиологии.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились с помощью устройств «ЛАЗМА ПФ». Анализаторы использовались в двух модификациях: первое поколение устройств имеет встроенные идентичные каналы ЛДФ (длина волны излучения 850 нм, мощность до 1 мВт), кожной термометрии и акселерометр, второе поколение дополнительно оснащено каналом ФС (длина волны излучения 365 нм, мощность до 0,5 мВт). Благодаря компактности и беспроводной передаче данных устройства объединялись в распределенную систему для одновременной регистрации параметров МТС в нескольких точках организма. В качестве областей измерений выбиралась симметричные справа и слева области висков, бассейной надглазничных артерий, ладонной поверхности третьих пальцев рук, тыльной стороны предплечий, внутренней поверхности верхней трети голени и подошвенной поверхности первых пальцев ног.

Результаты. Возможности портативных анализаторов периферического кровотока в диагностике микрососудистых изменений, связанных с сахарным диабетом 2 типа и старением, показаны в работе [15]. Наибольшую диагностическую ценность при этом показали амплитуды активных тонус-формирующих механизмов регуляции микрокровотока. Носимые анализаторы микрокровотока также использовались для оценки эффективности лечения при применении курса внутривенных вливаний раствора α -липоевой кислоты [3]. Другой значимой сферой применения портативных анализаторов периферического кровотока является выявление функциональных нарушений вазомоторной активности резистивных микрососудов кожи у мужчин с впервые диагностированной артериальной гипертензией, чему посвящена работа [7]. Также, анализаторы имеют потенциал для принятия решений о дальнейшем наблюдении пациентов на предмет наличия скрытой артериальной гипертонии [11]. Актуальным направлением является изучение микроциркуляторных нарушений пациентов, перенесших COVID-19. Так, с помощью устройств лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов было обнаружено снижение кожной перфузии и изменения вейвлет-спектра [14]. Полученные данные подтверждают, что дисфункция микроциркуляторного русла сохраняется у пациентов в течение длительного периода после выздоровления от COVID-19. В работе [8] исследовалось влияние техник полного дыхания на микроциркуляторное звено системы кровообращения. Установлено, что 5-минутные практики

полного дыхания приводили к увеличению интенсивности кровотока в области лба, пальцев рук и ног с одновременным увеличением нутритивной составляющей перфузии в конечностях. Регистрация параметров МТС с помощью распределенной системы портативных мультимодальных анализаторов является перспективной и в области космической медицины. На борту Международной космической станции в рамках целевой работы «ЛАЗМА» разработана уникальная методика регистрации параметров МТС с помощью распределенной системы портативных мультимодальных анализаторов в условиях микрогравитации во время КП, а также до и после него [1]. Полученные данные показали, что наиболее острая перестройка работы механизмов регуляции МТС происходит в течение первых 3 суток, после чего спустя 6 суток нахождения в невесомости значения параметров микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биотканей возвращаются к дополётному уровню.

Выводы. Таким образом, продемонстрирован широкий диапазон возможных клинических приложений портативных мультимодальных анализаторов микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биотканей для исследований многообразия состояний периферического отдела сердечно-сосудистой системы в норме и при патологиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 23-25-00522)

Литература (references)

1. Дунаев А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование микроциркуляции крови в условиях невесомости с помощью портативных лазерных доплеровских // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2024. – Т.58, №1. – С. 47-54.
2. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека. – 2022.
3. Жарких Е.В., Локтионова Ю.И., Сидоров В.В. и др. Контроль параметров микроциркуляции крови при терапии альфа-липоевой кислотой у пациентов с сахарным диабетом // Физиология человека. – 2022. – Т.48, №4. – С. 120-130.
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей // М.: Книжный дом Либроком. – 2013. – 496 с.
5. Сидоров В.В. и др. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека // Медицинская техника. – 2021. – Т.330, №6. – 4 с.
6. Dunaev A. Wearable devices for multimodal optical diagnostics of microcirculatory-tissue systems: application experience in the clinic and space // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2023. – V.9, N2. – P. 020201.
7. Fedorovich A.A. et al. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data // Microvascular Research. – 2022. – V.144. – P. 104419. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104419
8. Frolov A. et al. Effects of Voluntary Changes in Minute Ventilation on Microvascular Skin Blood Flow // Journal of Science in Sport and Exercise. – 2024. – P. 1-15.
9. Lakowicz J.R., Lakowicz J.R. Quenching of fluorescence // Principles of fluorescence spectroscopy. – 1983. – P. 257-301.
10. Leahy M. J. et al. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique // Technology and health care. – 1999. – V.7, N2-3. – P. 143-162.
11. Loktionova Y.I. et al. Detection of masked hypertension based on laser Doppler flowmeter measurements // Optical Technologies for Biology and Medicine. – SPIE, 2022. – V.12192. – P. 187-191.
12. Mayevsky A., Chance B. Oxidation-reduction states of NADH in vivo: from animals to clinical use // Mitochondrion. – 2007. – V.7, N5. – P. 330-339. DOI: 10.1016/j.mito.2007.05.001
13. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1999. – V.46, N10. – P. 1230-1239. DOI: 10.1109/10.790500
14. Zharkikh E.V. et al. Assessment of blood microcirculation changes after COVID-19 using wearable laser Doppler flowmetry // Diagnostics. – 2023. – V.13, N5. – 920 p. DOI: 10.3390/diagnostics13050920
15. Zherebtsov E.A. et al. Wireless dynamic light scattering sensors detect microvascular changes associated with ageing and diabetes // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2023. – V.70, N11. – P. 3073-3081. DOI: 10.1109/TBME.2023.3275654

УДК 612.135
EDN ODJMFQ
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.26

□ ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ *Danio rerio* (ZEBRAFISH) ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И АНАЛИЗА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Мачихин А.С.

ФГБУН Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН
Россия, 117342, Москва, ул. Бутлерова, 15.
machikhin@ntcup.ru – Мачихин А.С.

Резюме. Описаны достоинства модельного объекта *Danio rerio*, широко используемого для моделирования и изучения различных заболеваний, тестирования лекарственных препаратов, исследования реакции организма на внешние стрессы и решения других задач. Описаны оптические методы, применяемые для визуализации и анализа в нем микроциркуляции. Представлены результаты экспериментальных исследований сердечно-сосудистой системы *Danio rerio* с помощью метода видеокапилляроскопии.

Ключевые слова: микроциркуляция, *Danio rerio*, биофотоника, неинвазивные методы, цифровая обработка изображений.

□ *DANIO RERIO* (ZEBRAFISH) AS A MODEL ORGANISM FOR VISUALIZATION AND ANALYSIS OF MICROCIRCULATION IN EXPERIMENTAL MEDICINE

Machikhin A.S.

Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences
15, Butlerova str., Moscow, 115342, Russia
machikhin@ntcup.ru – A.S. Machikhin

Abstract. The advantages of *Danio rerio* model object, which is widely used for modeling and studying various diseases, drug testing, studying response to external stress, and solving other problems, are described. Optical techniques for visualization and analysis of microcirculation in zebrafish are described. The experimental results of cardiovascular and microcirculation studies in *Danio* by means of video capillaroscopy are presented.

Key words: microcirculation, *Danio rerio*, biophotonics, non-invasive techniques, digital image processing.

Введение. Одним из наиболее распространенных модельных биообъектов, используемых для исследования сердечно-сосудистой системы, является аквариумная рыба *Danio rerio* (zebrafish). Она широко применяется для тестирования воздействия лекарственных препаратов, изучения протекания кардиологических заболеваний, мониторинга развития кровеносных сосудов и решения других задач [1,2]. Малые размеры, простота содержания, высокая скорость размножения с получением множества (несколько сотен) эмбрионов, короткий период эмбрионального развития (3 дня) и возможность исследования в ряду поколений делают *Danio rerio* весьма удобным объектом для проведения сравнительных экспериментов на потомстве, полученном от одной пары. Благодаря прозрачности ее тела в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах [4] на эмбриональных и личиночных стадиях исследования могут проводиться неинвазивно *in vivo* с использованием оптических методов: флуоресцентной визуализации [5], конфокальной микроскопии [6], light sheet микроскопии [7], оптической когерентной томографии [8], фотоакустической микроскопии [9] и др. Они позволяют определять морфологические и гемодинамические параметры микроциркуляции крови. Большинство из этих методов являются инвазивными и/или требуют обездвиживания особи для ее пространственного сканирования. Одним из наиболее простых в реализации и при этом эффективных подходов к визуализации и анализу состояния капиллярной сети является видеокапилляроскопия [4].

Цель исследования. Продемонстрировать возможности применения метода видеокапилляроскопии для анализа микроциркуляции в тканях *Danio rerio*.

Методика. На рис. 1 пример цифровой обработки серии монохромных изображений *Danio rerio*, полученных с помощью оптического микроскопа в режиме «на пропускание», для определения параметров микроциркуляции.

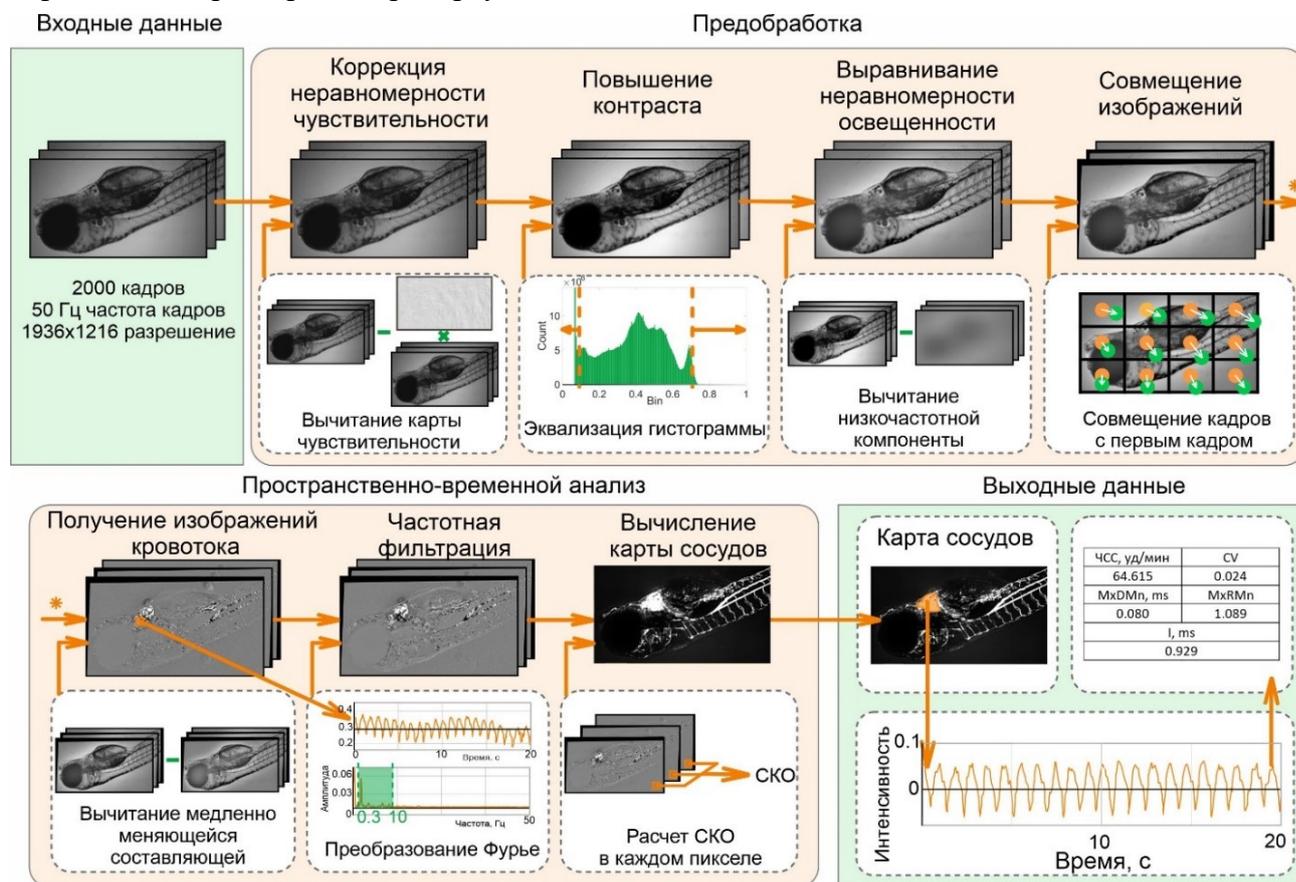


Рисунок 1. Блок-схема алгоритма цифровой обработки изображений для визуализации и анализа параметров функционирования сердечно-сосудистой системы *Danio rerio*

Предобработка изображений позволяет осуществить их пространственно совместить, так что становится возможным определение в каждом пикселе временной зависимости интенсивности пропускания света. На основе частотного анализа таких сигналов производится обнаружение на изображениях положения сердца и сосудов и далее их измерение их геометрических, временных и других параметров.

Результаты. Эффективность описанного алгоритма с различными модификациями была подтверждена при решении задач мониторинга микроциркуляции *Danio rerio* на эмбриональной, личиночной, мальковой и ювенильной стадиях развития [4,10]. При этом основные вычисляемые параметры можно разделить на три группы (рис. 2): сердечный ритм (частота сердечных сокращений, синхронность камер сердца и пр.), гемодинамические (скорость кровотока в различных сосудах) и морфологические (плотность сосудов, их распределение по диаметру и длине и пр.). Чувствительность этих параметров к внешним факторам (экологическим, токсикологическим, патогенным и пр.) установлена по результатам многочисленных экспериментов. Таким образом, стало возможным неинвазивно и количественно оценивать их влияние на микроциркуляцию *in vivo* и в режиме, близком к режиму реального времени.

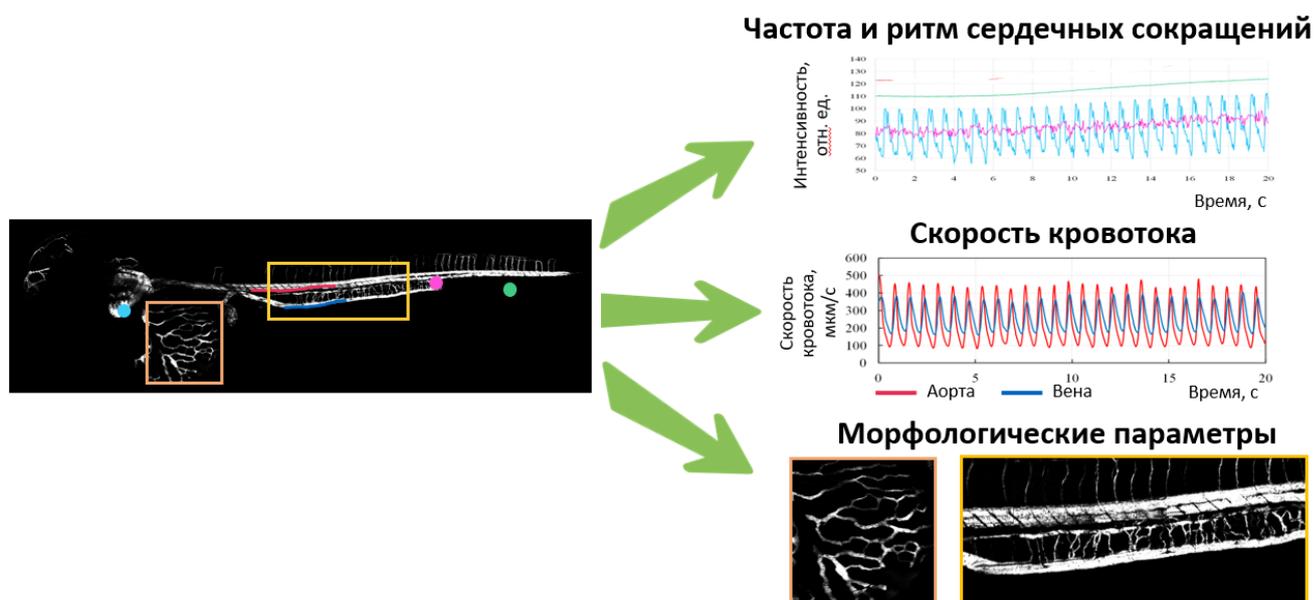


Рисунок 2. Пример вычисления параметров микроциркуляции в тканях *Danio rerio* методом видеокапилляроскопии

Выводы. Применение оптических методов мониторинга и анализа микроциркуляции в тканях *Danio rerio* позволяет выявить функциональные реакции организма на внешние стрессы и развитие различных патологий и дополнить известные представления о механизмах влияния таких факторов на различные характеристики сердечно-сосудистой системы. Определение на основе экспериментальных исследований количественных критериев для интерпретации измеряемых параметров микроциркуляции дают возможность проводить неинвазивный контроль состояния организма *in vivo*.

Исследование поддержано Российским научным фондом (проект №22-49-08012).

Литература (references)

1. Chávez M.N. et al. Zebrafish as an emerging model organism to study angiogenesis in development and regeneration // *Frontiers in physiology*. – 2016. – V.7. – P. 56.
DOI: 10.3389/fphys.2016.00056
2. Gore A.V., Monzo K., Cha Y.R. et al. Vascular Development in the Zebrafish // *Vascular Development in the Zebrafish*. – 2012. – V.2, N5.
DOI: 10.1101/cshperspect.a006684
- Poon K.L., Brand T. The zebrafish model system in cardiovascular research: A tiny fish with mighty prospects // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2013. – V.2013, N1. – 4 p.
DOI: 10.5339/gcsp.2013.4
3. Volkov M. et al. Optical transparency and label-free vessel imaging of zebrafish larvae in shortwave infrared range as a tool for prolonged studying of cardiovascular system development // *Scientific reports*. – 2022. – V.12, N1. – P. 20884.
DOI: 10.1038/s41598-022-25386-w
4. Zhang K., Zhang H., Zhou H. et al. Zebrafish embryo vessel segmentation using a novel dual ResUNet model Mode // *Computational intelligence and neuroscience*. – 2019. – V.2019, N1. – P. 8214975.
DOI: 10.1155/2019/8214975
5. Graeden E., Sive H. Live imaging of the zebrafish embryonic brain by confocal microscopy // *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. – 2009. – N26.
DOI: 10.3791/1217
- Schlaeppli A., Graves A., Weber M. et al. Light sheet microscopy of fast cardiac dynamics in zebrafish embryos // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. – 2021. – N174. – P. 62741.
DOI: 10.3791/62741

Raghunathan R., Singh M., Dickinson M.E. et al. Optical coherence tomography for embryonic imaging: a review // *Journal of biomedical optics*. – 2016. – V.21, N5. – P. 050902-050902.

DOI: 10.1117/1.JBO.21.5.050902

6. Ye S., Yang R., Shung K.K. et al. Label-free imaging of zebrafish larvae in vivo by photoacoustic microscopy // *Biomedical optics express*. – 2012. – V.3, N2. – P. 360-365.

DOI: 10.1364/BOE.3.000360

7. Machikhin A.S., Volkov M., Burlakov A. et al. Blood vessel imaging at pre-larval stages of zebrafish embryonic development // *Diagnostics*. – 2020. – V.10, N11. – P. 886.

DOI: 10.3390/diagnostics10110886

УДК 616-07
EDN OEZYCG
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.27

□ АНАЛИЗ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В СОСУДАХ КОНЕЧНОСТИ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Машков К.В., Аль-Бадри Фаркад, Верхов Д.Г., Сагайдачный А.А., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В.

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Россия. 410012. Саратов. ул. Астраханская, д.83.
konstantinpluss@yandex.ru – Машков К.В.

Резюме. Анализ микроциркуляции в сосудах руки проводился с использованием устройства "ЛАЗМА ПФ" (Россия), которое регистрировало показатели микроциркуляции и окислительного метаболизма. В исследовании участвовали 10 добровольцев (21-40 лет). Измерения кровотока проводились в три этапа в двух положениях руки: на уровне сердца и при поднятой конечности. Показатель окислительного метаболизма имел сходную с микроциркуляцией динамику, но демонстрировал увеличение усредненных значений между двумя положениями руки при каждом повторении пробы.

Ключевые слова: микроциркуляция, функциональная проба, флуоресцентная спектроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия.

□ ANALYSIS OF MICROCIRCULATION IN LIMB VESSELS BY THE METHOD OF FLUORESCENT SPECTROSCOPY

Mashkov K.V., Al-Badri Farkad, Verkhov D.G., Sagaidachnyi A.A., Usanov A.D., Skripal An.V.

Saratov State University
83, Astrakhan str., Saratov, 410012, Russia
konstantinpluss@yandex.ru – Mashkov K.V.

Abstract. Microcirculation analysis in the arm vessels was conducted using the "LAZMA PF" device (Russia), which recorded both microcirculation and oxidative metabolism indicators. The study involved 10 volunteers aged 21-40 years. Blood flow measurements were taken continuously in three stages in two arm positions: at heart level and with the arm raised vertically. The oxidative metabolism indicator showed a similar dynamic to microcirculation during the tests but demonstrated an increase in average values between the two arm positions with each subsequent repetition of the test.

Key words: microcirculation, functional test, fluorescent spectroscopy, laser Doppler flowmetry.

Введение. Одним из методов диагностики состояния микроциркуляторного русла может явиться метод флуоресцентной спектроскопии, который позволяет определить уровень кофермента НАДН (восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотид) и показатель окислительного метаболизма (ПОМ). Для оценки окислительно-восстановительных процессов в биологической ткани измеряют уровень кофермента НАДН методом флуоресцентной спектроскопии. Полагают, что концентрация НАДН в биологических тканях связана с уровнем насыщения кожи кислородом [3]. Уровень НАДН может изменяться при физической нагрузке, зависит от температуры организма и наличия различных осложнений, например, микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Для оценки окислительного метаболизма также используется показатель окислительного метаболизма (ПОМ), связывающий нутритивную составляющую перфузии крови и амплитуду флуоресценции коферментов НАДН и ФАД (флавин-аденин-динуклеотид) [1,2].

Цель исследования. Анализ показателя микроциркуляции, показателя окислительного метаболизма (ПОМ) и кофермента НАДН, характеризующих окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови в сосудах пальца руки при проведении пробы с изменением положения конечности методами флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Методика. Исследование проведено на группе добровольцев из 10 человек в возрасте 20-35 лет в помещении с температурой воздуха 23 ± 1 °С в положении сидя. На подушечки среднего пальца руки размещался датчик устройства "ЛАЗМА ПФ" (Россия). У каждого добровольца измерялись параметры микроциркуляции при двух положениях руки: «на уровне сердца» и при вертикально поднятой конечности - в положении «вверх». Измерения колебаний кровотока проводились непрерывно в течение всех этапов: три раза в двух положениях.

Запись ЛДФ-граммы проводилась непрерывно: в течение первых 3 минут рука с датчиком находилась «на уровне сердца», затем рука переводилась и удерживалась в положении «вверх» в течение следующих 3 минут, далее рука возвращалась в исходное положение и цикл измерений повторялся ещё два раза. Таким образом, в ходе пробы непрерывный сигнал микроциркуляции регистрировался трехкратно в положении руки «на уровне сердца» и трехкратно в положении руки «вверх».

Показатель микроциркуляции крови определялся методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Состояние окислительного метаболизма оценивалось по амплитуде флуоресценции биомаркера – кофермента НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) методом флуоресцентной спектроскопии. Расчёт значения показателя микроциркуляции, показателя окислительного метаболизма (ПОМ) и кофермента НАДН проводился путём определения среднего значения величины для каждой позиции руки человека.

Результаты. На рис. 1 приведены графики показателя микроциркуляции ПМ для 10 добровольцев.

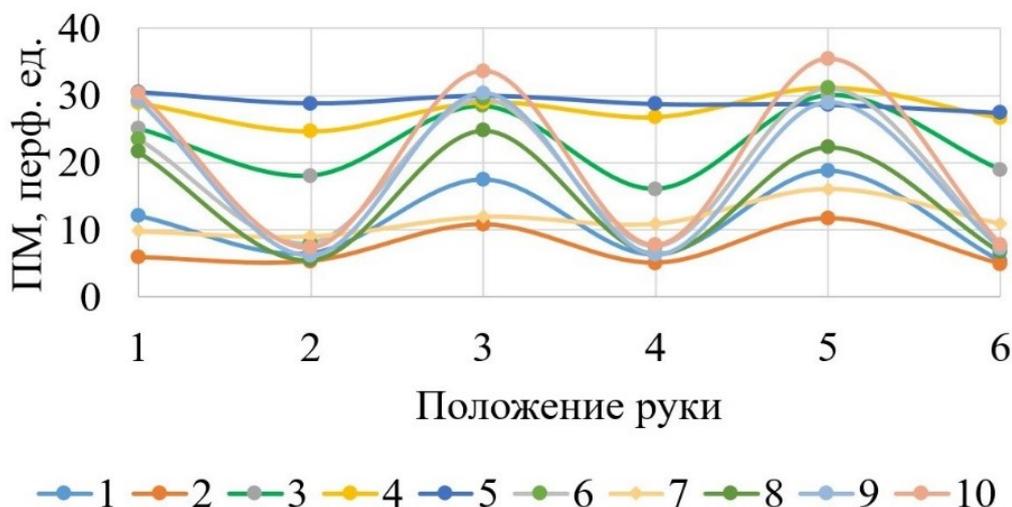


Рисунок 1. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) при изменении положения руки для всех добровольцев

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

На рис. 2 приведены графики изменения флуоресценции кофермента НАДН для всех добровольцев.

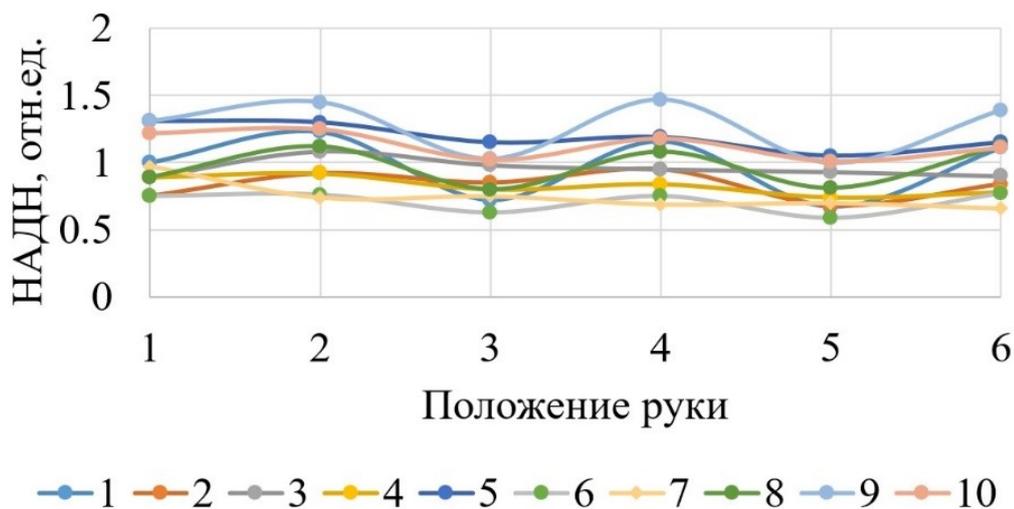


Рисунок 2. Динамика флуоресценции кофермента НАДН при изменении положения руки для всех добровольцев

На рис. 3 приведены графики изменения показателя окислительного метаболизма (ПОМ) для всех добровольцев. Показатель окислительного метаболизма (ПОМ), комплексный параметр, зависящий как от величины нутритивного кровотока в микроциркуляторном русле, так и от амплитуд флуоресценции коферментов НАДН и ФАД. Определяется в относительных единицах (отн. ед.) и рассчитывается по формуле $ПОМ = M_{НУТР} / (A_{НАДН} + A_{ФАД})$, где $A_{ФАД}$ – амплитуда флуоресценции кофермента ФАД, $M_{НУТР}$ – значение нутритивного кровотока.

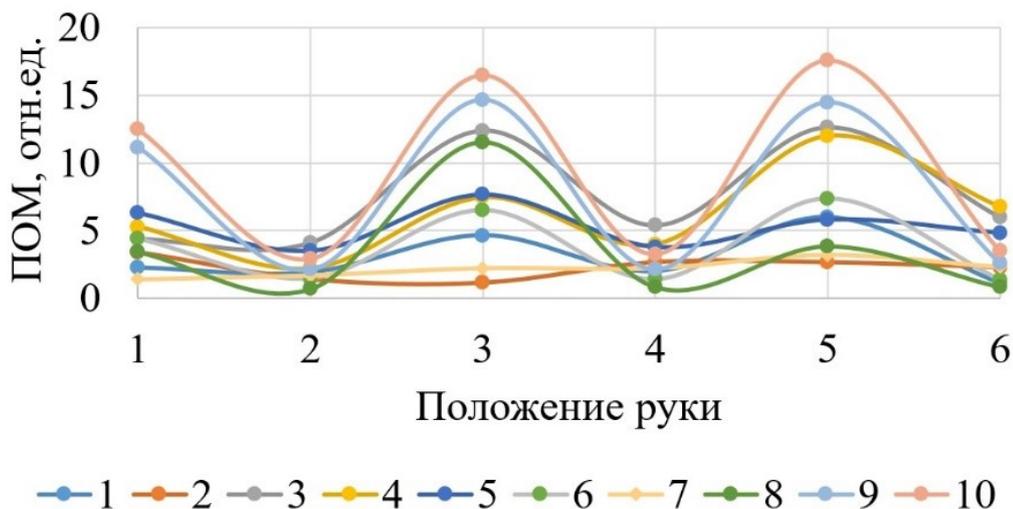


Рисунок 3. Динамика показателя окислительного метаболизма (ПОМ) при изменении положения руки для всех добровольцев

Как видно из приведенных рисунков, для динамики усредненных значений параметров ПМ, НАДН, ПОМ свойственен колебательный характер с возрастанием значений ПМ и ПОМ при каждом следующем положении руки «на уровне сердца». При этом изменение флуоресценции кофермента НАДН происходит в противофазе по отношению к параметрам ПМ и ПОМ, изменяющимся синфазно.

Выводы. Изменение положения руки приводит к существенному изменению параметров периферического кровообращения. Параметры, измеряемые с помощью методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии, имеют различных характер изменения. Уровень флуоресценции кофермента НАДН имеет противоположную динамику изменения при проведении проб и отражает недостаток кислорода в ткани при изменении

положения руки из горизонтального в вертикальное. Показатель окислительного метаболизма имеет сходную с перфузией динамику изменения при проведении проб, но демонстрирует увеличение изменения усредненных значений между двумя положениями руки при каждом следующим повторении пробы. Следует отметить, что приведенные результаты измерений выполнены на группе добровольцев, относящихся к категории здоровых пациентов. При наличии у пациентов различных сосудистых заболеваний динамика проанализированных параметров может быть совершенно иная.

Литература (references)

1. Мкртумян А.М., Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т.94, №8. – С. 957-962.
2. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. и др. Аппаратура для комплексной неинвазивной диагностики состояний компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека // *Медицинская техника*. – 2021. – №4. – С. 328.
3. Marcinek A., Katarzynska J., Sieron L. et al. Non-invasive assessment of vascular circulation based on Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF) // *Biology*. – 2023. – V.12, N3. – P. 385. DOI: 10.3390/biology12030385
4. Mizeva I., Frick P., Podtaev S. et al. Relationship of oscillating and average components of laser Doppler flowmetry signal // *Journal of Biomedical Optics*. – 2016. – V.21, N8. – P. 085002-085002. DOI:10.1117/1.JBO.21.8.085002
5. Zharkikh E.V., Dremin V.V., Dunaev A.V. Fluorescent Technology in the Assessment of Metabolic Disorders in Diabetes // *Biomedical Photonics for Diabetes Research*. – CRC Press. – 2022. – P. 197-212. DOI:10.1201/9781003112099-9

УДК 577.35
EDN KRPTZG
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.28

□ ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ СПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОГО ПИНЦЕТА *IN VITRO*

Максимов М.К.¹, Ермолинский П.Б.¹, Щегловитова О.Н.², Луговцов А.Е.¹,
Приезжев А.В.¹

¹Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

²НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи

Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. madoway@yandex.ru – Максимов М.К.

Резюме. В данной работе с помощью оптического пинцета *in vitro* были измерены силы взаимодействия эритроцитов с эндотелием, а также силы взаимодействия эритроцитов между собой в присутствии эндотелия. В качестве химических соединений, влияющих на данную систему, использовались L-Аргинин и интерферон альфа. Полученные результаты демонстрируют снижение сил агрегации и дезагрегации эритроцитов в ответ на добавление указанных веществ. Механизм данного взаимодействия связан с оксидом азота, выделяемым эндотелием, но, возможно, не ограничивается им.

Ключевые слова: Эритроциты, эндотелий, оптический пинцет, оксид азота, L- Аргинин, Интерферон альфа.

□ ENDOTHELIAL IMPACT ON RBC AGGREGATION: OPTICAL TWEEZERS IN VITRO STUDY

Maksimov M.K.¹, Ermolinskiy P.B.¹, Scheglovitova O.N.², Lugovtsov A.E.¹, Priezzhev A.V.¹

¹Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University 1, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia

²The Gamaleya national center, Moscow, Russia 18, Gamaleya st., Moscow, 123098, Russia madoway@yandex.ru – Maksimov M.K.

Abstract. In this study, the interaction forces between red blood cells (RBC) and endothelium as well as the paired RBC-RBC interaction forces were measured using the optical tweezerstechnique. RBC-endothelium interplay was altered by the addition of L-Arginine and interferon alpha. Our results show a drug-induced decrease in the RBC aggregation and disaggregation forces. The mechanism of the stated effect is related to the endothelium-derived nitric oxide but, however, it may not be limited to it.

Key words: Red blood cells, endothelium, optical tweezers, nitric oxide, L-Arginine, interferon alpha.

Введение. Эритроциты являются наиболее многочисленными клетками крови и выполняют множество функций от газообмена до иммунного ответа и тромбообразования. В кровотоке они постоянно взаимодействуют с клетками эндотелия, выстилающими изнутри стенки сосудов. Эндотелий образует барьер с регулируемой проницаемостью между кровью и тканями, а также выделяет химические соединения, необходимые в кровотоке. Одним из таких соединений являются молекулы оксида азота (NO), способные вызывать расслабление гладкомышечных клеток и увеличение просвета сосуда. Также известно о способности данной молекулы к угнетению агрегации тромбоцитов, снижению агрегации эритроцитов и увеличению деформируемости последних [1]. Агрегация и деформируемость эритроцитов являются одними из важнейших микрореологических свойств крови, изменения которых наблюдаются, в частности, при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [2]. Эндотелиальные клетки производят оксид азота с помощью фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), субстратом которой является аминокислота L-Аргинин. Активность фермента eNOS и его экспрессия зависят от многих факторов и концентраций химических веществ, например, L-Аргинина, увеличивающего количество выделяемого оксида азота, или интерферона альфа-2б,

оказывающего противоположное действие. Эритроциты способны не только изменять свои свойства под воздействием оксида азота, но и секретировать сигнальные молекулы, изменяющие свойства эндотелия, например, АТФ. Таким образом, в кровотоке между эндотелием и эритроцитами непрерывно происходит межклеточная сигнализация. Также эритроциты способны адгезировать к эндотелиоцитам, что особенно важно при некоторых заболеваниях, вызывающих патологически высокое взаимодействие между данными клетками [3]. Молекулярные механизмы взаимодействия эритроцитов и эндотелия описаны для некоторых клинических состояний, но до сих пор остаются во многом не изученными. Таким образом, изучение взаимодействия эритроцитов и эндотелия представляет не только клинический, но и фундаментальный интерес. Перспективными способами такого исследования предстают эксперименты в контролируемых условиях *in vitro*, в том числе с использованием оптических методов и, в частности, оптических пинцетов, позволяющих измерять силы межклеточного взаимодействия на уровне одиночных клеток, но в то же время не оказывающих непосредственного механического воздействия на них.

Цель исследования. Целью работы является измерение сил взаимодействия эритроцитов и эндотелия (силы адгезии) и сил парного взаимодействия эритроцитов между

собой (силы агрегации и дезагрегации эритроцитов) при воздействии на систему эндотелия эритроцитов различными соединениями, такими как L-Аргинин и интерферон альфа.

Методика. Эндотелиальная культура клеток HUVEC была выращена на круглых покровных стёклах в виде монослоя клеток. Перед частью экспериментов клетки были инкубированы с различными соединениями (L-Аргинин или интерферон альфа). В промежутках между извлечением клеток для измерений планшеты с клетками хранились в термостате при 37 °С в CO₂-среде. Забор крови осуществлялся утром в день эксперимента у здоровых доноров, подписавших информированное добровольное согласие. В качестве антикоагулянта использовался гепарин лития. Измеряемые образцы представляли собой кюветы на основе предметного стекла: на дно кюветы помещалось стёклышко с монослоем эндотелия, сверху кювета закрывалась покровным стеклом (зазор обеспечивался несколькими слоями двухстороннего скотча по бокам от стёклышка с эндотелием), объём кюветы заполнялся плазмой крови с малой долей эритроцитов (гематокрит ~ 0.5%) и, в некоторых случаях, с добавлением L-Аргинина или интерферона альфа. Края кюветы изолировались от воздуха во избежание окислительного стресса для клеток. Двухканальный лазерный пинцет собран на основе лазера Nd:YAG (1064 нм), пересчёт мощности пучка в силы осуществляется благодаря калибровке по силе вязкого трения. Мощность пучка в перетяжке достигает 10-20 мВт, клетки не повреждаются благодаря попаданию излучения в их окно прозрачности, а также благодаря эффективной диссипации тепла жидкой средой (плазмой крови). Сила адгезии эритроцита к эндотелию – минимальная сила, необходимая для свободного перемещения эритроцита оптической ловушкой по поверхности монослоя эндотелия и последующего отрыва клетки от поверхности. Сила агрегации эритроцитов – минимальная сила, необходимая для предотвращения агрегации двух эритроцитов с частично перекрывающимися мембранами. Сила дезагрегации эритроцитов – минимальная сила, необходимая для разрыва контакта двух частично проагрегировавших эритроцитов. Данные были нормированы на среднее значение контроля для каждого донора, чтобы снизить разброс из-за индивидуальных особенностей доноров.

Результаты. Инкубирование эндотелия с L-Аргинином и последующее добавление данной аминокислоты в плазму приводит к снижению сил взаимодействия эритроцитов в присутствии эндотелия (рис. 1). При этом максимальный эффект наблюдается при 100 мкМ, при увеличении концентрации эффект исчезает, и значения возвращаются к контрольным. Подобная “колоколообразная” зависимость, вероятно, вызвана ингибированием эндотелиальной синтазы оксида азота собственным продуктом – данный механизм предотвращает цитотоксическое действие высоких концентраций оксида азота.

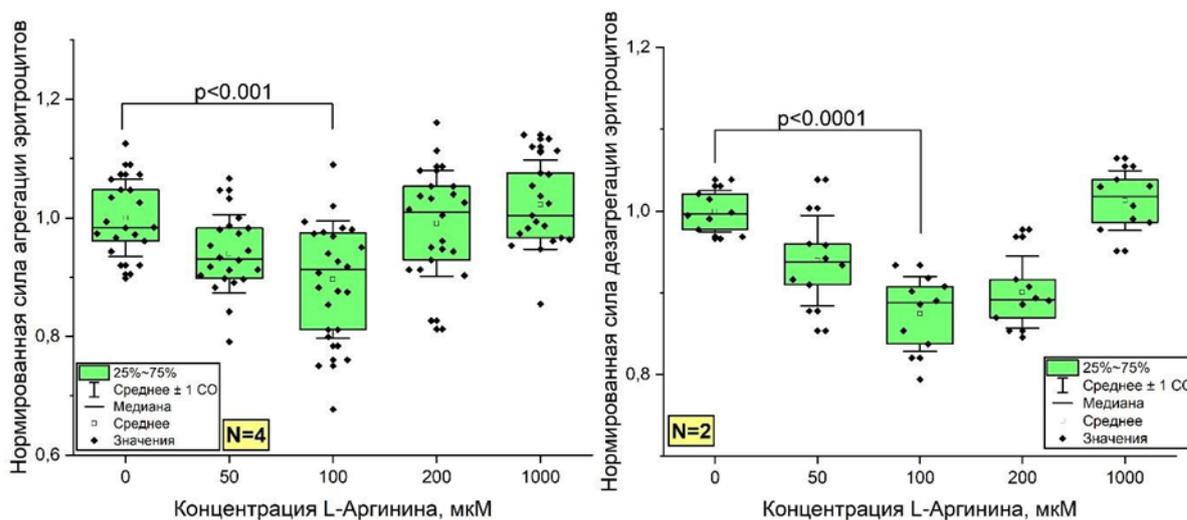


Рисунок 1. Зависимости нормированных сил агрегации и дезагрегации эритроцитов от концентрации L-Аргинина в присутствии эндотелия. Эндотелий был предварительно проинкубирован с L-Аргинином в течение 1 часа, в той же концентрации L-Аргинин был добавлен в плазму крови. N – число доноров, результаты для которых представлены на графике.

Добавление интерферона альфа к системе эндотелий-эритроциты вызвало снижение сил агрегации и дезагрегации эритроцитов (рис. 2). Эффект наблюдается практически при всех концентрациях интерферона, в случае сил агрегации прослеживается слабый тренд к увеличению сил с ростом концентрации. Известно, что действие интерферона на эндотелий приводит к снижению выделения оксида азота, тем не менее, в данной экспериментальной серии это не подтверждается. Возможно, действие интерферона в данной постановке привело к увеличению синтеза оксида азота. Также возможно наличие независимого от оксида азота механизма влияния эндотелия, простимулированного интерфероном, на эритроциты.

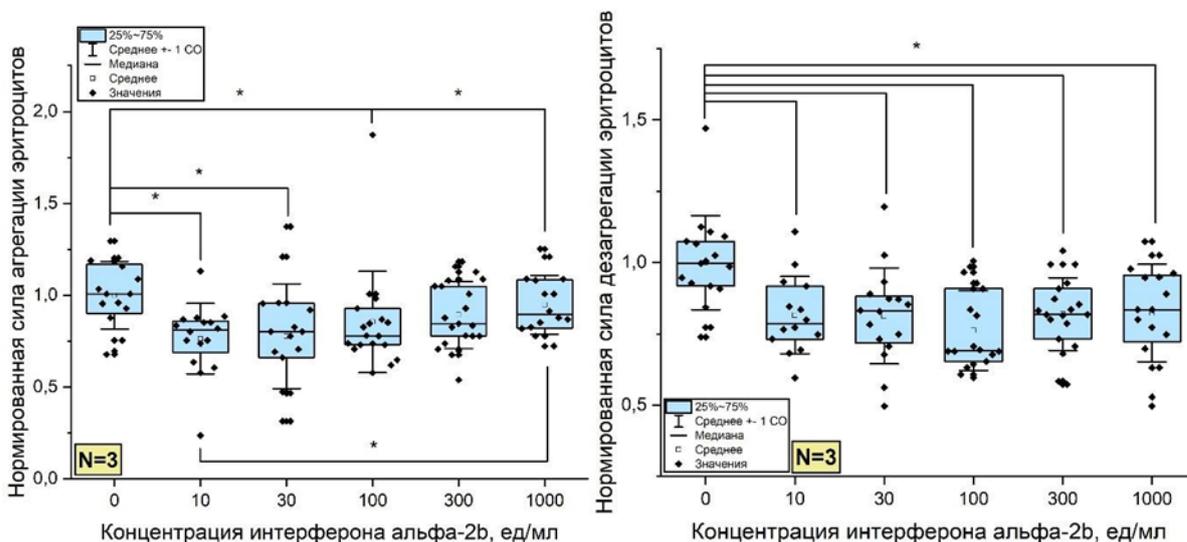


Рисунок 2. Зависимости нормированных сил агрегации и дезагрегации эритроцитов от концентрации альфа интерферона в присутствии эндотелия. Интерферон был добавлен в плазму крови непосредственно перед измерениями, инкубация эндотелия с интерфероном не проводилась. N – число доноров, результаты для которых представлены на графике.

В отличие от сил взаимодействия эритроцитов силы адгезии эритроцитов к эндотелию слабо зависят как от концентраций L-Аргинина, так и от концентраций интерферона альфа (рис. 3). В первом случае наблюдается слабый тренд к снижению сил, во втором статистически значимых отличий относительно контроля не наблюдается.

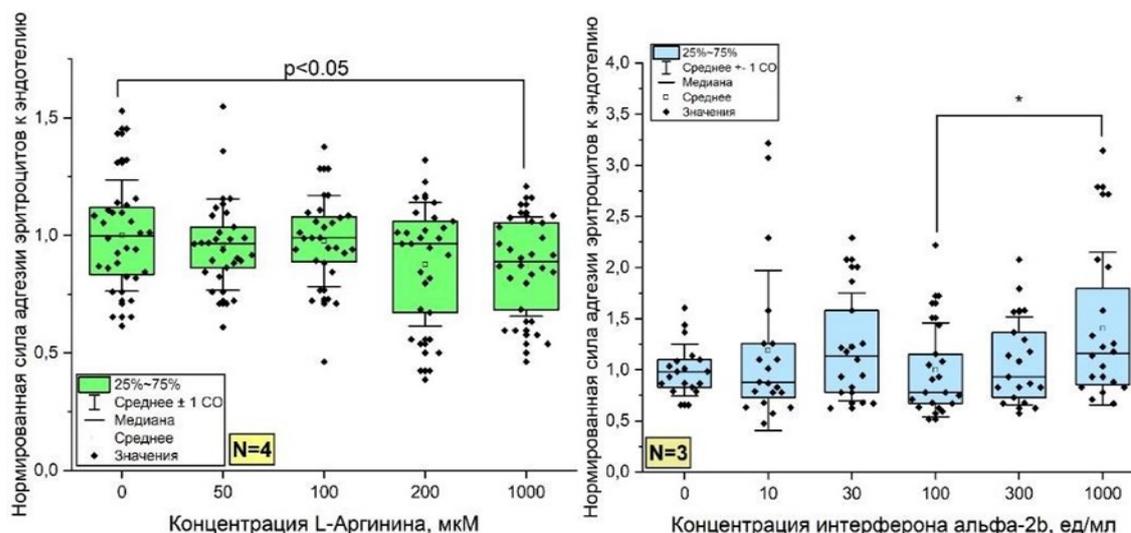


Рисунок 3. Зависимость нормированной силы адгезии эритроцитов к эндотелию от концентрации L-Аргинина в присутствии эндотелия (слева) и от концентрации альфа интерферона в присутствии эндотелия (справа). Эндотелий был предварительно проинкубирован с L-Аргинином в течение 1 часа, в той же концентрации L-Аргинин был добавлен в плазму крови. Интерферон был добавлен в плазму крови непосредственно перед измерениями, инкубация эндотелия с интерфероном не проводилась. N – число доноров, представленных на графике.

Выводы. С ростом концентрации L-Аргинина наблюдается снижение сил взаимодействия, в определённый момент сменяемое их ростом вплоть до возвращения к контрольным значениям. Подобный эффект, вероятно, обусловлен способностью оксида азота ингибировать при высоких концентрациях эндотелиальную синтазу оксида азота. Добавление интерферона альфа вызывает снижение сил вопреки теоретическим представлениям о системе. Подобный результат может свидетельствовать как о многовекторности действия данного препарата, так и о наличии независимых от оксида азота механизмов взаимодействия эритроцитов и эндотелия в данном случае. Численные значения сил составили от 1 до 10 пН. Полученные данные предоставляют новую информацию о взаимодействии эндотелия и эритроцитов. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №. 22-15-00120.

Литература (references)

1. Muravyov A.V. et al. Effects of gasotransmitters on membrane elasticity and microrheology of erythrocytes // *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol.* – 2019. – V.13, N3. – P. 225-232.
2. Maslianitsyna A. et al. Multimodal diagnostics of microrheologic alterations in blood of coronary heart disease and diabetic patients // *Diagnostics.* – 2021. – V.11, N1. – P. 76. DOI: 10.3390/diagnostics11010076
3. Wautier J.L., Wautier M.P. Cellular and molecular aspects of blood cell–endothelium interactions in vascular disorders // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V.21, N15. – P. 5315. DOI: 10.3390/ijms21155315

УДК 57.021
EDN KZHNVM
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.29

□ ПОСТОККЛЮЗИОННАЯ РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРЕМИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Михайлов П.В.¹, Замышляев А.В.², Волкова Е.Л.¹, Кузнецова Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»

Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108/1.

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5.

mpv.yar@yandex.ru

Резюме. COVID-19 относят к заболеваниям, которые сопровождаются глубокими повреждениями эндотелия и нарушением микрососудистых реакций. На сегодняшний день известно, что в краткосрочном постковидном периоде функция микрососудов не восстанавливается полностью, а знания о средне- и долгосрочных последствиях перенесенного заболевания все еще ограничены. Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие сосудистых нарушений в постковидном периоде от 1 до 2 лет.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), COVID-19, окклюзионная проба.

□ POSTOCCLUSIVE REACTIVE HYPEREMIA IN PEOPLE WHO HAVE HAD COVID-19

Mikhailov P.V.¹, Zamyshlyayev A.V.², Muravyov A.V.¹, Tikhomirova I.A.¹

¹Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky

108/1, Republikanskaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

²Yaroslavl State Medical University

5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

mpv.yar@yandex.ru

Abstract. COVID-19 refers to diseases that are accompanied by deep endothelial damage and impaired microvascular reactions. To date, it is known that in the short-term recovery period, the function of microvessels is not fully restored, and knowledge about the medium- and long-term consequences of the disease is still limited. The results of the study demonstrate the presence of vascular disorders in the postcovid period from 1 to 2 years.

Keywords: microcirculation, laser Doppler flowmetry (LDF), COVID-19, occlusion test.

Введение. Накопленные данные по симптоматике COVID-19, характеру протекания и последствиям позволяют отнести его к сосудистым заболеваниям [6]. Тяжелый острый респираторный синдромом, вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) активирует иммунную систему и вызывает гиперпродукцию провоспалительных медиаторов. В результате происходит прогрессивно нарастающий неконтролируемый синтез и миграция иммунных клеток, что сопровождается серьезными нарушениями функций эндотелия [7]. Повреждение эндотелиальных клеток проявляется в изменении эндотелий-зависимых сосудистых реакций, в частности, уменьшении резервов вазодилатации [9].

Появляется все больше исследований, в которых демонстрируются последствия перенесенного COVID-19 для сердечно-сосудистой системы. Показано, что эндотелиальная функция не может полностью восстановиться через 3 месяца после заболевания и даже спустя 6 месяцев диагностируются микрососудистые расстройства [8]. Имеются данные, что на средне- и долгосрочном периодах восстановления после COVID-19 ослабленные сосудистые реакции могут сохраняться, но в настоящее время число таких исследований ограничено [11].

Цель. Сравнение параметров развития постокклюзионной реактивной гиперемии у практически здоровых добровольцев и лиц, перенесших COVID-19.

Материал и методы. В ходе исследования были сформированы две группы наблюдения. Группу «COVID-19» составили лица в количестве 17 человек, которые в период от 12 до 24 месяцев до момента исследования были госпитализированы с клиническим диагнозом COVID-19. В группу контроля вошли 30 добровольцев, не имевшие подтвержденного диагноза COVID-19. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для проведения окклюзионной пробы использовали портативный анализатор «ЛАЗМА ПФ», который имеет беспроводной канал передачи данных по Bluetooth протоколу. В процессе исследования испытуемый находился в положении сидя, прибор фиксировали на наружной поверхности предплечья. 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. больше систолического артериального давления испытуемого. Далее после снятия окклюзии три минуты регистрировали величину микрососудистой перфузии в период развития постокклюзионной гиперемии и восстановления кровотока. Полученную запись ЛДФ-граммы анализировали и определяли следующие показатели:

- ПМисх. – среднее значение перфузии до окклюзии;
- ПМоккл. – средняя величина перфузии в период окклюзии;
- ПМмакс. – максимальное значение перфузии после снятия окклюзии;
- T1-2 – время достижения максимального значения перфузии;
- T2-4 – время полувосстановления перфузии;
- ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции (рассчитывается на основе данных амплитудно-частотного спектра);
- РКК – резерв капиллярного кровотока – процентное отношение ПМмакс. к ПМисх. [2].
- Статистическую обработку полученных цифровых материалов проводили посредством пакетов программ Microsoft Office Excel 2019 и Statistica 6.0. Сравнение данных в группах проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. Исходный показатель перфузии (ПМисх.) и ее величина во время трехминутной окклюзии (ПМоккл.) у практически здоровых лиц и перенесших COVID-19 статистически значимо не различались (табл. 1). Максимальное значение перфузии (ПМмакс.), достигнутое в период развития реактивной постокклюзионной гиперемии, у лиц группы «COVID-19» было меньше на 21% ($p<0,05$), чем в группе контроля. Время достижения ПМмакс. у лиц с последствиями COVID-19 было больше на 30% ($p<0,05$), а время восстановления перфузии меньше на 37% ($p<0,05$), чем у лиц группы контроля. Резерв капиллярного кровотока был меньше на 26% ($p<0,05$) в группе лиц, перенесших COVID-19. Индекс эффективности микроциркуляции, рассчитанный на основе данных амплитудно-частотного спектра, был снижен на 29% ($p<0,05$) в группе «COVID-19» по сравнению с данными группы контроля.

Таблица 1. Результаты исследования микроциркуляции (МЦ) с применением окклюзионной пробы у здоровых лиц и перенесших covid-19, M±σ

Показатели	Контроль (n=30)	COVID-19 (n=17)	Разница, %
ПМисх., пф.ед.	7,05±3,42	6,49±2,81	8
ПМоккл., пф.ед.	5,15±3,23	4,58±2,15	11
ПМмакс., пф.ед.	16,47±5,90	13,1±4,48	21*
T4-T2, с	13,0±6,4	17,0±6,4	30*
T6-T4, с	18,5±15,8	11,7±8,3	37*
РКК, %	155,6±79,1	114,9±76,4	26*
ИЭМ, отн.ед.	1,37±0,62	0,97±0,45	29**

Обозначения: * - различия статистически значимы при $p<0,05$; ПМисх. - средняя величина перфузии в покое (исходная); ПМоккл. - средняя величина перфузии в период окклюзии; ПМмакс. - максимальное значение перфузии, достигнутое в период постокклюзионной гиперемии; T4-T2 - время достижения максимального значения перфузии после снятия окклюзии; T6-T4 - время полувосстановления перфузии; РКК - резерв капиллярного кровотока; ИЭМ - индекс эффективности микроциркуляции (рассчитывается на основе данных амплитудно-частотного спектра).

Известно, что способность микрососудов отвечать на различные стимулы является важной характеристикой их функционального состояния, при этом многие функции реализуются при участии эндотелиальных клеток [9]. Развитие воспалительного процесса в организме может существенно влиять на функцию сосудов, что подтверждается результатами исследований, посвященных диагностике, протеканию и последствиям COVID-19 [6]. Показано, что SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение сосудов как путем прямой эндотелиальной инфекции,

опосредованной связыванием с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) эндотелиальной клетки, так и непрямого активации эндотелия из-за аномально повышенного системного воспаления [10]. Следовательно, эндотелий можно рассматривать как орган-мишень для вируса SARS-CoV-2 и как эффектор воспаления и тромбоза, играющий решающую роль в развитии COVID-19 [5].

Окклюзионная проба применялась для провокации поток-зависимой вазодилатации, которая представляет собой эндотелий-зависимое расширение сосудов, пропорциональное количеству выделившихся вазодилаторов: NO, EDHF и PGI₂ [1]. Предполагается, что PGI₂ оказывает хоть и не сильно выраженный, но стабильный вазодилаторный эффект в артериолах разного калибра. В артериолах менее 100 мкм основным вазодилатором считается EDHF, который могут выделять эндотелиальные клетки в ответ на действие химического стимула, например, ацетилхолина [4]. В артериях и артериолах более 100 мкм наибольший эффект оказывает NO и, вероятно, именно NO вносит ключевой вклад в поток-зависимое расширение сосудов, поскольку с уменьшением диаметра артериол чувствительность эндотелия к напряжению сдвига уменьшается [3]. Следовательно, можно полагать, что решающие регуляторные влияния при развитии постокклюзионной гиперемии происходят на уровне крупных артериол. Установленные в нашем исследовании уменьшение скорости развития реактивной постокклюзионной гиперемии и снижение ее выраженности у лиц, перенесших COVID-19, позволяют предположить, что долгосрочные последствия заболевания в значительной мере проявляются в нарушении работы NO-зависимых механизмов вазодилатации.

Выводы. Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие долгосрочных последствий (12-24 месяца) для системы микроциркуляции у лиц, перенесших COVID-19. По сравнению с практически здоровыми испытуемыми у них было зарегистрировано снижение резервов перфузии и скорости реакций в ответ на дозированную окклюзию.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №22-15-00120

Литература (references)

1. 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. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.
2. Крупаткин А. И. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // М.: Медицина. – 2005. – Т.254.
3. Cooke J.P., Tsao P.S. Go with the flow // Circulation. – 2001. – V.103, N23. – P. 2773-2775. DOI: 10.1161/01.CIR.103.23.2773.
4. Félétou M., Vanhoutte P.M. EDHF: new therapeutic targets // Pharmacological Research. – 2004. – V.49, N6. – P. 565-580. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.10.017.
5. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study // Lancet Haematol. – 2020. – V.7. – P. 575-582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
6. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. // Eur Heart J. – 2020. – V.41, N32. – P. 3038-3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
7. Lv B., Huang S., Huang H., Niu N., Liu J. Endothelial Glycocalyx Injury in SARS-CoV-2 Infection: Molecular Mechanisms and Potential Targeted Therapy. // Mediators Inflamm. – 2023. – P. 6685251. DOI: 10.1155/2023/6685251.
8. Province V.M., Szeghy R.E., Stute N.L. et al. Tracking peripheral vascular function for six months in young adults following SARS-CoV-2 infection // Physiol Rep. – 2022. – V.10, N24. – P. 15552. DOI: 10.14814/phy2.15552.
9. Seitz A., Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: A potential predictor of long-COVID // Int. J. Cardiol. – 2022. – V.349. – P. 155-156. Doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.051.
10. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. – 2020. – V.395. – P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
11. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // Lancet. – 2020. – V.395. – P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

УДК 616.12-008.1
EDN LVWJQY
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.30

□ **ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА**

Михайлов Р.Р., Леонова И.А., Болдуева С.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
mikromja@yandex.ru – Михайлов Р.Р.

***Резюме.** В статье представлены результаты исследования эндотелиальной функции и особенности эхокардиографических параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с исключенной органической патологией сердца. Выявлена обратная связь между индексом реактивной гиперемии и скоростью пика E, соотношением E/A, а также фракцией выброса левого желудочка.*

***Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.*

□ **ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION**

Mikhailov R.R., Leonova I.A., Boldueva S.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya st., 191015, Russia
mikromja@yandex.ru – Mikhailov R.R.

***Abstract.** The article presents the results of a study of endothelial function and characteristics of echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and excluded organic heart pathology. An inverse relationship was revealed between the index of reactive hyperemia and the rate of peak E, the E/A ratio, as well as the left ventricular ejection fraction.*

***Key words:** endothelial dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction.*

Введение. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в европейской популяции составляет 1-2%, а на территории Российской Федерации до 8,2% [1, 4]. Особый интерес в настоящее время вызывает хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), которая составляет до 50% всех случаев ХСН [2]. По последним данным отмечается четкая связь между ХСНсФВ и нарушениями эндотелиальной функции [3]. Несмотря на имеющиеся исследования, точные механизмы микроваскулярных расстройств в генезе ХСНсФВ не определены. В связи с этим актуальность данной проблемы остается высокой.

Цель исследования. Проанализировать особенности эхокардиографических параметров и эндотелиальной функции у пациентов с ХСНсФВ без структурной патологии сердца.

Материалы и методы. В исследовании участвовал 31 пациент в возрасте от 41 до 80 лет с ХСНсФВ и исключенной структурной патологией сердца, а в частности ишемической болезнью сердца, умеренными и тяжелыми пороками сердца, болезнями накопления, гипертрофической кардиомиопатией. Средний возраст пациентов равнялся 63,9±8,8 лет. Женщины составляли 74,2% (23 человека), мужчины – 25,8% (8 человек). Пациентам выполнялся клинический осмотр, расчет вероятности ХСНсФВ с использованием шкалы H2FPEF, определение уровня NT-proBNP

(аппарат: CobasE411), ЭхоКГ с оценкой диастолической функции левого желудочка в покое (аппарат: Philips EPIQ CVx). Эндотелиальная дисфункция по типу эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) определялась методом реактивной гиперемии (аппарат: EndoPAT-2000) с расчетом индекса реактивной гиперемии (RHI). Нарушение ЭЗВД верифицировалось при значении $RHI \leq 1,67$. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты. У пациентов, включенных в исследование, среди сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (96,1%), ожирение (54,9%), фибрилляция предсердий (45,2%) и сахарный диабет 2 типа (41,9%). При этом сочетание 2 и более патологий наблюдалось в 72,2% случаев. Среди исследуемых пациентов курящие составляли 31,3%. По шкале вероятности ХСНсФВ H2FPEF средний балл = $5,46 \pm 1,9$. Умеренная вероятность по шкале H2FPEF отмечалась у 45% пациентов, высокая – у 55%. При оценке уровня NT-proBNP среднее значение составило $411,3 \pm 176,2$ пг/мл. В ходе оценки параметров диастолической дисфункции ЛЖ в состоянии покоя были получены следующие средние показатели: скорость пика E = $77,62 \pm 17,4$ см/сек, скорость пика A = $78,9 \pm 16,8$ см/сек, соотношение E/A = $1,06 \pm 0,3$, скорость смещения митрального кольца ($e'(cp.)$) = $7,26 \pm 1,5$ см/сек, соотношение E/ $e'(cp.)$ = $10,96 \pm 2,1$, скорость трикуспидальной регургитации = $2,7 \pm 0,2$ м/с, индекс объема левого предсердия (иОЛП) = $42,32 \pm 8,0$ мл/м², стрейн ЛП в фазу резервуара = $26 \pm 10,4\%$, глобальный продольный срейн ЛЖ = $17,77 \pm 1,8\%$, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) = $63,43 \pm 4,5\%$. По результатам эхокардиографического исследования диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ) 1 типа определялась у 47,6% пациентов, ДД ЛЖ 2 типа – у 47,6%, ДД ЛЖ 3 типа – у 4,8%. Эндотелиальная дисфункция по типу эндотелий-зависимой вазодилатации была выявлена у 90,3% пациентов. При этом среднее значение RHI = $1,48 \pm 0,15$. Методом корреляции Пирсона обнаружена обратная связь между отношением E/A и RHI ($r_{xy} = -0,554$; $p < 0,05$), между скоростью пика E и RHI ($r_{xy} = -0,644$; $p < 0,05$) и между ФВ ЛЖ и RHI ($r_{xy} = -0,556$; $p < 0,05$).

Выводы. Большая часть пациентов с ХСНсФВ имеет нарушения эндотелиальной функции по типу эндотелий-зависимой вазодилатации. При оценке ДД ЛЖ наиболее распространенными являются 1 и 2 типы. Выявлена обратная связь между явлениями эндотелиальной дисфункции и эхокардиографическими параметрами (скорость пика E, соотношением E/A и ФВ ЛЖ). Связь носит умеренный характер, что может быть связано с малой выборкой пациентов и требует дальнейшего исследования.

Литература (references)

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения. Результаты исследования ЭПОХА – ХСН // Кардиология. – 2021. – Т.61, №4. – С. 4-14. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Терещенко С.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №11. – С. 311-374. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
3. De Luca M., Crisci G., Armentaro G. et al. Endothelial Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-An Updated Review of the Literature // Life (Basel). – 2023. – V.14, N1. – P 30. DOI: 10.3390/life14010030.
4. Theresa A., Donagh M., Marco M. et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // European Heart Journal. – 2021. – V.42, N36. – P.3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

УДК 612.13
EDN LWTLWL
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.31

□ **ОЦЕНКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВотоКА МЕТОДОМ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

С.С. Мякушин, А.И. Полозова, Смирнов М.В., Власова Т.И.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»
Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68,
smyakushin@mail.ru – Мякушин С.С.

***Резюме:** Исследование выявило изменения периферического кровотока у женщин с избыточной массой тела. Отмечено увеличение индекса аугментации, центрального систолического давления, диастолического содержания, что, вероятно, связано с повышенным сердечным выбросом и увеличением периферического сосудистого сопротивления. Метод ФПП периферических участков тела позволяет дополнить данные о состоянии сосудистой стенки и гемодинамики у женщин с избыточной массой тела.*

***Ключевые слова:** сосудистая стенка, фотоплетизмография, периферический кровоток, избыточная масса тела*

□ **ASSESSMENT OF PERIPHERAL BLOOD FLOW USING PHOTOPLETHYSMOGRAPHY IN YOUNG WOMEN WITH EXCESS BODY WEIGHT**

S.S. Myakushin, A.I. Polozova, Smirnov M.V., Vlasova T.I.

National Research Mordovia State University, Saransk, Russia
Russia 430005, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevistskaya St. 68
smyakushin@mail.ru – Myakushin S.S.

***Abstract.:** The study revealed changes in peripheral blood flow in overweight women. We noted an increase in the augmentation index, central systolic pressure, and diastolic content. The parameters changes mechanism is probably increased cardiac output and increased peripheral vascular resistance. The photoplethysmography method of peripheral areas of the body allows supplementing data on the state of the vascular wall and hemodynamics in overweight women.*

***Keywords:** vascular wall, photoplethysmography, peripheral blood flow, excess body weight*

Введение. Одним из актуальных подходов к определению сердечно-сосудистого риска у людей, страдающих артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, и рядом другим заболеваний, является оценка периферического кровотока.

Коэффициент распространенности сердечно-сосудистых заболеваний по данным ВОЗ на год в Российской Федерации составил 617,46. За последние 10 лет (2009–2019) темп роста данного коэффициента составил 107% [1, 2].

Избыточная масса тела у женщин обладает особой значимостью в контексте сердечно-сосудистых рисков из-за специфики эндокринных изменений. При избыточной массе тела и ожирении у женщин происходит эстрогеновый дисбаланс, что усугубляет метаболические и сосудистые нарушения. Исследования показывают, что снижение уровня эстрогенов и повышение активности симпатической нервной системы тесно связано с развитием АГ у женщин с избыточной массой тела [3,5].

Цель исследования. Изучить особенности периферического кровотока у молодых женщин с избыточной массой тела методом фотоплетизмографии (ФПП).

Материалы и методы. Для оценки особенности периферического кровотока использовался метод фотоплетизмографии (ФПП). Время записи 2 минуты. Для записи

показателей использовалось отечественное оборудование AngioCode-301 с программным обеспечением "AngioCode Professional".

Женщины с учетом значений индекса массы тела (ИМТ) были разделены на две группы: контрольная группа – 40 женщин с нормальной массой тела, и основная группа – 35 женщин с избыточной массой тела и ожирением I степени.

Статистический анализ проводился при помощи программ Microsoft Excel 2010, StatTech 4.0.4.

Результаты. У женщин основной группы наблюдалось повышение как систолического, так и диастолического артериального давления относительно данных контроля на 7,1% и 8,4% соответственно ($p < 0,05$), что согласуется с литературными данными и может быть связано с «увеличением объема циркулирующей крови и повышенной нагрузкой на сердце, что приводит к увеличению сердечного выброса и давления в системе» [4,6].

По данным ФПГ у женщин в основной группе показатель ДС (диастолическое содержание) крови был выше на 1,7% ($p < 0,05$), что косвенно подтверждает увеличение ОЦК и может быть расценен как фактор формирования диастолической дисфункции.

Связь ИМТ с диастолической дисфункцией хорошо описана в литературе. Romero Dorta E (2023) в своём исследовании на основе эхокардиографического анализа подтвердил, что женщины с избыточной массой тела и ожирением имеют нарушение диастолическую функции, выраженное в снижении глобальной продольной деформации левого желудочка и диастолической трансмитральной приточной волны по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [7].

Важно отметить и сосудистый компонент формирования повышенного АД при избыточной массе тела. Исследование Taurio, J. (2023) показало, что «ожирение способствует изменению симпатических влияний и гуморальных влияний в регуляции сосудистого тонуса». Эти механизмы вызывают повышение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к гипертензии [8].

В данном исследовании выявлено, что аугментационный индекс (AIp75) у женщин в основной группе на 59,7% выше (менее отрицательный), чем у женщин в контрольной группе ($p < 0,05$). Известно, что повышение AIp75 указывает на увеличение жесткости артерий.

Возрастной индекс (AGI), рассчитанный на основании производных кривой сфигмограммы, у женщин основной группы был выше контроля на 21,6% ($p < 0,05$), что может стать косвенным маркером ускоренного старения сосудистой стенки в этой группе.

Расчетный показатель центрального систолического давления у женщин в основной группе на 2,7% выше, чем у женщин в контрольной группе ($p < 0,05$). Повышение тонуса мелких артерий и артериол, связанная с избытком массы тела, вероятно увеличивает центральное систолическое давление, что в свою очередь повышает нагрузку на сердце и риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. У женщин с избыточной массой тела наблюдаются изменения гемодинамики, в виде увеличения индекса аугментации, центрального систолического давления, диастолического содержания, что, вероятно, связано с повышенным сердечным выбросом и увеличением периферического сосудистого сопротивления. Метод ФПГ периферических участков тела позволяет дополнить данные о состоянии сосудистой стенки и гемодинамики у женщин с избыточной массой тела. Полученные результаты акцентируют внимание на необходимости комплексного подхода к управлению весом в профилактике сосудистых осложнений.

Литература (references)

1. Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Низкая физическая активность как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Системные гипертензии. – 2018. – №3.
2. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева АГ., Отделенов АВ. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс // РМЖ. – 2009. – №8. – С. 548.
3. Arnal J., et al. Estrogens and atherosclerosis // European Journal of Endocrinology. – 2004. – V. 150. – P. 113-117. DOI: 10.1530/eje.0.1500113

4. Dangardt F., et al. Increased Rate of Arterial Stiffening with Obesity in Adolescents: A Five-Year Follow-Up Study // PLoS ONE. – 2013. – V.8, N2. – P. 57454. DOI: 10.1371/journal.pone.0057454
5. Grassi G., Mark A., Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension // Circulation Research. – 2015. – V.116, N6. – P. 976-990. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604
6. Kim S.-A., et al. Vascular Alterations Preceding Arterial Wall Thickening in Overweight and Obese Children // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.11, N12. – P. 3520. DOI: 10.3390/jcm11123520
7. Romero Dorta E., Wolf A., Hübscher A., Blaschke-Waluga D., Seeland U., Crayen C., Bischoff S., Mattig I., Dreger H., Stangl K., Regitz-Zagrosek V., Landmesser U., Knebel F., Stangl V., Brand A. Impact of body mass index on worsening of diastolic function and impairment of left atrial strain in the general female urban population: a subanalysis of the Berlin female risk evaluation echocardiography follow-up study // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – V.10. – P. 1242805. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1242805
8. Taurio J., Hautaniemi E.J., Koskela J.K., et al. The characteristics of elevated blood pressure in abdominal obesity correspond to primary hypertension: a cross-sectional study // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – V.23. – P. 161. DOI: 10.1186/s12872-023-03150-w

УДК 616.13.002.2-007.64-001.5:616.831-005.4-092

EDN MQSAJD

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.32

□ ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗРЫВОМ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ**Нечипуренко¹ Н.И., Пашковская¹ И.Д., Сидорович¹ Р.Р., Ахремчук¹ А.И., Степанова² Ю.И.**¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
Беларусь, 220114, Минск, ул. Ф. Скорины, 24.²Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической
медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский
университет»

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

Prof_nin@mail.ru – Нечипуренко Н.И.

Резюме. Проведены клинико-биохимические исследования у 91 пациента в остром периоде аневризматического внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) до и после хирургического клипирования артериальной аневризмы, разделенных на основные группы: с развитием церебральной ишемии (n=67) и группу сравнения без церебральной ишемии (n=24). У пациентов основной группы выявлены патогенетические факторы развития церебральной ишемии. По результатам ROC-анализа установлены биомаркеры церебральной ишемии при аневризматических ВЧК, имеющие высокую диагностическую значимость.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, внутричерепное кровоизлияние, патогенез отсроченной церебральной ишемии, маркеры отсроченной церебральной ишемии

□ GEMOCIRCULATORY AND BIOCHEMICAL DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH RUPTURED ARTERIAL ANEURYSMS**Nechipurenko¹ N.I., Pashkouskaya¹ I.D., Sidorovich¹ R.R., Ahremchyk¹ A.I., Stepanova² Y. I.**¹Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery
24, F. Skoriny str., Minsk, 220114, Belarus²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Education Institute
“Belarusian State Medical University”

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

Prof_nin@mail.ru – N.I. Nechipurenko

Abstract. Clinical and biochemical studies were conducted in 91 patients in the acute period of aneurysmal intracranial hemorrhage (ICH) before and after surgical clipping of the arterial aneurysm, divided into a main group with the development of cerebral ischemia (n=67) and a comparison group without cerebral ischemia (n=24). In patients of the main group, pathogenetic factors for the development of cerebral ischemia were identified. Based on the results of ROC analysis, biomarkers of cerebral ischemia in aneurysmal ICH were established, which have high diagnostic significance.

Key words: ruptured arterial aneurysm, intracranial hemorrhage, vascular spasm, pathogenesis of delayed cerebral ischemia, markers of delayed cerebral ischemia

Введение. Артериальные аневризмы (АА) головного мозга диагностируют у 3-5% населения, при этом 50-80% из них протекают бессимптомно в течение всей жизни. Частота развития аневризматических внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), в том числе субарахноидальных кровоизлияний (САК) варьирует от 2 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год в мире [3]. Наиболее частыми осложнениями при разрыве АА являются развитие сосудистого спазма (СС) и отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ), повышая послеоперационную

летальность в 3-3,5 раза. На протяжении последних лет ряд ученых исследовали различные медиаторы реакций воспаления в крови и ликворе пациентов с САК и развитием СС, однако предикторы СС из их числа установить не удалось. Нами ранее установлены 2 биохимических предиктора – моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), развития СС после микрохирургического клипирования шейки аневризмы у пациентов с аневризматическим ВЧК [1]. Фактор фон Виллебранта, измеренный в сыворотке крови в течение 3-х суток после САК продемонстрировал значительное увеличение и был связан с плохим исходом и развитием ОЦИ [2], при этом не являясь ее маркером. Вышеизложенное подтверждает необходимость всестороннего изучения факторов патогенеза, а также маркеров развития ОЦИ у пациентов с разорвавшимися АА, что представляется важной проблемой не только в теоретическом отношении, но и в практической деятельности нейрохирургов.

Цель исследования. Изучить гемоциркуляторные интрацеребральные и биохимические нарушения в крови, установить маркеры развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА.

Материалы и методы. Обследованы 91 пациент с разрывом АА и развитием САК в остром периоде. В основную группу с развитием ОЦИ вошло 67 пациентов в возрасте $49,0 \pm 9,8$ лет. Количество дней после разрыва аневризмы на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (5; 11) суток. Летальность пациентов в этой группе в остром периоде составила 3%. В группу сравнения без развития ОЦИ включены 24 пациента в возрасте $52,8 \pm 11,2$ лет. Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 13). В неврологическом статусе пациентов исследовали функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координаторную сферы, менингеальные знаки. Для оценки тяжести ишемического инсульта применяли шкалу NIHSS.

Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы. Оценка качества клипирования АА проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым. Для контроля адекватности церебрального кровотока в эфферентных артериях головного мозга после клипирования аневризмы СМА использовали интраоперационную ультразвуковую флоуметрию. Снижение средней скорости объемного кровотока (Q_{mean}) в эфферентных сосудах после клипирования СМА на 25% по сравнению с исходной скоростью, считали как нарушение потока крови по сосуду. Для диагностики локализации и размера АА, внутримозговых кровоизлияний и ОЦИ у пациентов на момент поступления в стационар, на 2-е и 8-е сутки после клипирования аневризмы проводили КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Подсчет объема ишемического инсульта производили по шкале ASPECTS.

Забор образцов крови для исследования кислородтранспортной функции крови (КТФК), первичного и вторичного гемостаза, вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены локтя в 1-е сутки госпитализации пациентов и на 10-12-е сутки после нейрохирургического лечения. Изучение КТФК проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer»). Количественное определение концентрации нитратов/нитритов (NO_x) в плазме крови выполняли с помощью реактива Грисса. Функциональную активность тромбоцитов изучали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multiplate. Концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (ИАП-1) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа тест-наборами «R&Dsystems». Для сравнения использовали аналогичные показатели 26 практически здоровых лиц.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. ROC-анализ выполняли с использованием программы «Attestat» версия 13.1.

Результаты. Основная и группа сравнения между собой изначально не отличались по клиническим параметрам. У 11 (16%) пациентов из основной группы при поступлении была диагностирована церебральная ишемия, развившаяся после разрыва АА. У остальных пациентов этой группы ишемические события развились на 2-е либо 8-10-е сутки после клипирования АА и были подтверждены с помощью нейровизуализации и (или) клинически. На момент госпитализации и на 10-12-е сутки после операции в основной группе баллы по шкале NIHSS

были выше ($U, p=0,002$) и ($U, p=0,0001$) соответственно относительно группы сравнения. В основной группе пациентов сразу после операции (1-2-е сут) средний балл по шкале ASPECTS составил $7,7 \pm 2,5$ и был снижен относительно группы сравнения ($t=3,4, p=0,001$), что указывает на наличие у них обширной гиподенсивной зоны в бассейне СМА. На 8-10-е сутки после операции эта разница между группами сохранилась ($t, p=0,00005$).

По данным интраоперационной флоуметрии показано снижение скорости объёмного кровотока в сегментах М2 СМА после клипирования аневризмы у 19 из 23 пациентов с АА СМА на 15% по сравнению с исходной скоростью, что отражает сохранение адекватного уровня гемодинамики в исследуемом сосуде после клипирования аневризмы. У 4-х пациентов снижение скорости Q_{mean} в сегментах М2 СМА после клипирования аневризмы снизилась более чем на 25%, от исходного уровня, что потребовало переустановить клипс Язаргила с достижением исходного уровня скорости объёмного кровотока.

Сравнительный анализ показателей КТФК у пациентов обеих групп до и после лечения представлен в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей КТФК у пациентов обеих групп до и после операции

Показатель	До операции		После операции	
	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=16	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=16
p_{vO_2} , мм рт.ст.	39,4 (27,7; 60,0)	33,2 (26,6; 44,1)	40,5 (32,5; 45,7)	39,6 (29,5; 50,2)
s_vO_2 , %	70,6 (40,1; 88,5)	63,4 (55,0; 77,1)	69,7 (51,3; 78,1)	71,7 (52,9; 80,2)
$p50$, мм рт. ст.	28,0 (26,3; 30,8)	26,6 (26,4; 27,3) $U=152, p=0,05$	28,5 (26,7; 31,1)	27,9 (26,8; 32,1)

При оценке параметров КТФК в основной группе установлено повышение значения $p50$ ($p=0,05$) в венозной крови относительно группы сравнения, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и облегченном транспорте его в ткани. Данный факт можно рассматривать как возможный механизм компенсации тканевой гипоксии при развитии ОЦИ в этой группе пациентов.

Динамика изменений содержания NOx и АПФ и их соотношение в крови у пациентов обеих групп до и после лечения дана в таблице 2. В основной группе пациентов с ОЦИ доминируют метаболиты, отвечающие за вазоконстрикторные реакции при ослабленной вазодилатирующей функции сосудистой регуляции. До операции у пациентов основной группы выявлена достоверно более высокая степень агрегации тромбоцитов – 234 (207; 267) AU против 204 (171; 238) AU в группе сравнения ($p=0,032$). В этот же период наблюдения в основной группе показано возрастание концентрации ИАП-1 (4,5 (3,7; 5,7) пг/л) относительно группы сравнения (3,5 (3,4; 4,2), $p=0,034$).

Таблица 2. Биохимические показатели крови у пациентов обеих групп до и после операции, Ме (квартили)

Показатель	До операции		После операции	
	Основная группа, n=65	Группа сравнения, n=21	Основная группа, n=65	Группа сравнения, n=21
NOx, мкмоль/л	10,2 (8,8; 15,6)	12,4 (10,5; 16,5)	12,0 (8,6; 15,0)	16,3 (14,8; 18,0) $U=220, p=0,0003$
АПФ, пг/л	107,7 (74,4; 121,1)	77,4 (64,4; 101,0) $U=147, p=0,06$	101 (84,8; 119,6)	73,4 (63,9; 89,0) $U=52, p=0,014$
NOx/АПФ	0,13 (0,09; 0,17)	0,19 (0,11; 0,22) $U=137, p=0,035$	0,11 (0,08; 0,19)	0,22 (0,15; 0,26) $U=47, p=0,008$

Для установления маркеров церебральной ишемии у пациентов с аневризматическим САК был проведен ROC-анализ клинико-лабораторных показателей, достоверно отличающихся между группами с ОЦИ и без ОЦИ в дооперационном периоде. Диагностическая значимость, установленная при 95% доверительном интервале (ДИ), включает значения AUC и характеризуются высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и/или диагностической специфичностью (ДС): NIHSS – AUC ROC-кривой 0,76 (ДИ 0,65-0,86; $p = 0,001$), ДЧ 67,0%, ДС 95,0%; $p50$ – AUC ROC-кривой 0,78 (ДИ 0,71-0,86; $p = 0,000$), ДЧ 75,5%, ДС 79%; СтАТ – AUC

ROC-кривой 0,95 (ДИ 0,91-0,98; $p = 0,000$), ДЧ 90%, ДС 87,5%; АПФ – AUC ROC-кривой 0,92 (ДИ 0,88-0,97; $p = 0,000$), ДЧ 87%, ДС 87,5%; ИАП-1 – AUC ROC-кривой 0,93 (ДИ 0,89-0,97, $p = 0,000$), ДЧ 89,0%, ДС 83,0%.

Заключение. К основным биохимическим звеньям патогенетической структуры развития ОЦИ пациентов с разорвавшимися АА относятся следующие важнейшие факторы: нарушение утилизации кислорода ишемизированными тканями; повышение тромбогенного потенциала крови; дисфункция вазорегулирующих метаболитов с преобладанием вазоконстрикторных реакций. По результатам ROC-анализа установлены биомаркеры ОЦИ и их пороговые уровни при аневризматических САК, имеющие высокую диагностическую значимость.

Литература (references)

1. Нечипуренко Н.И. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2020. – Т.17, №4. – С. 470-479. DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-470-479
2. Frijns C.J.M. et al. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. –2006. – V.77, N1. – P. 77-83. DOI: 10.1136/jnnp.2005.064956
3. Long B., Koyfman A. et al. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management // Emerg Med Clin North Am. – 2017. – V.35, N4. – P. 803-824. DOI: 10.1136/jnnp.2005.064956

УДК 615.47+612.135

EDN LITKZG

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.33

□ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЭРОБНОЙ НАГРУЗКИ РАЗНОЙ МОЩНОСТИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ**Паршакова В.Е.¹, Жарких Е.В.¹, Локтионова Ю.И.¹, Литвин Ф.Б.², Жигало В.Я.³, Дунаев А.В.¹,**¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева», Орел, Россия

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

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный университет спорта», Россия, 214018 Смоленск, ул. Гагарина, 23³ФГБОУ ВО «Брянский инженерно-технологический университет», Брянск, Россия Россия, 241037, Брянск, проспект Станке Димитрова 3.

Viktorya.Parshak@yandex.ru – Паршакова В.Е.

Резюме. В данной статье рассматривается влияние физической нагрузки (ФН) разной мощности на параметры системы микроциркуляции крови (МЦК) организма спортсменов разной квалификации для оценки эффективности тренировочного процесса. Разработана методика оценки функционального состояния МЦК у спортсменов, основанная на использовании портативных мультимодальных анализаторов, которые реализуют метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследование продемонстрировало увеличение показателя микроциркуляции крови и уровня нутритивного кровотока у всех исследуемых групп спортсменов, наиболее заметное при применении нагрузки максимальной мощности.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, носимые мультимодальные устройства, микроциркуляция крови, физическая нагрузка.

□ STUDY OF THE EFFECT OF ANAEROBIC EXERCISE OF DIFFERENT POWER ON CHANGES IN BLOOD MICROCIRCULATION PARAMETERS**Parshakova V.E.¹, Zharkikh E.V.¹, Loktionova Y.I.¹, Litvin F.B.², Zhigalo V.Ya.³, Dunaev A.V.¹**¹Orel State University, Orel, Russia

95, Komsomolskaya str., Orel, 302026

²Smolensk State University of Sports, Russia

23, Gagarina str., Smolensk, 214018

Bryansk State Technological University of Engineering, Russia

3, Stanke Dimitrova Avenue, Bryansk, 241037

Viktorya.Parshak@yandex.ru - Parshakova V.E.

Abstract. This article considers the influence of physical load (PL) of different power on the parameters of the blood microcirculation system (BMS) of the organism of athletes of different qualifications to assess the effectiveness of the training process. A method of assessing the functional state of the MBC in athletes based on the use of portable multimodal analyzers that implement the method of laser Doppler flowmetry (LDF) has been developed. The study demonstrated an increase in the blood microcirculation index and nutritive blood flow level in all studied groups of athletes, most noticeable when applying the maximum power load.

Keywords: laser Doppler flowmetry, wearable multimodal devices, blood microcirculation, physical activity.

Введение. Функциональное состояние системы кровообращения играет ключевую роль в обеспечении адекватного снабжения тканей кислородом и питательными веществами, особенно в условиях интенсивной физической активности [1]. Одним из важнейших факторов, влияющих на параметры микроциркуляции крови (МЦК), являются физические нагрузки, и в частности, аэробные нагрузки разного объема и интенсивности. Выполнение аэробных нагрузок различной

мощности требует дополнительных поставок кислорода, в результате активизируется работа кардиореспираторной системы. В сердечно-сосудистой системе основные адаптационные процессы разворачиваются на уровне системы микроциркуляции крови. В профессиональном спорте крайне важно контролировать оказываемую на организм спортсменов нагрузку с целью повышения эффективности тренировочного процесса и минимизации риска получения травм.

Цель исследования. Исследование влияния аэробных нагрузок разной мощности на параметры МЦК для выявления адаптационных возможностей микроциркуляторного русла по энергетическому и пластическому обеспечению рабочих органов.

Методика. В последнее время набирается популярность метод оптической неинвазивной диагностики состояния МЦК, а именно метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанном на зондировании ткани лазерным излучением и анализе рассеянной и отраженной от движущихся в тканях эритроцитов составляющей [2]. Метод ЛДФ дополнительно позволяет изучать колебательные явления в микроциркуляторном русле в широком спектре частот (от 0,0095 до 2 Гц), которые определяются через применение вейвлет-преобразования [3,4].

Экспериментальные исследования проводились с использованием распределенной системы носимых мультимодальных устройств «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП ЛАЗМА, Москва), которые реализуют метод ЛДФ. Анализаторы размещались симметрично на дорсальной поверхности нижней части предплечий. Волонтеры в момент измерения располагались в положении сидя, руки лежали на столе на уровне сердца. На рисунке 1 представлен пример зарегистрированного ЛДФ сигнала и места фиксации анализаторов.

В исследование влияния мощности физической нагрузки (ФН) приняли участие 7 женщин-волейболисток в возрасте 30 ± 4 лет, разделённые на 3 группы в зависимости от уровня работоспособности. Испытуемые работали в зоне субмаксимальной аэробной мощности, которая составляла 70% от максимальной величины пульса. После этого испытуемые выполняли физическую нагрузку на велоэргометре продолжительностью 3 мин на пульсе 150-155 уд/мин. По завершению работы подсчитывался пульс и по его величине испытуемых распределяли на группы по уровню физической работоспособности. Затем, испытуемые выполняли дозированную физическую нагрузку разной мощности: 1 Вт/кг массы тела, 1,5 Вт/кг и 2,5 Вт/кг массы тела.

В таблице 1 представлена информация о видах нагрузки и количественном составе групп.

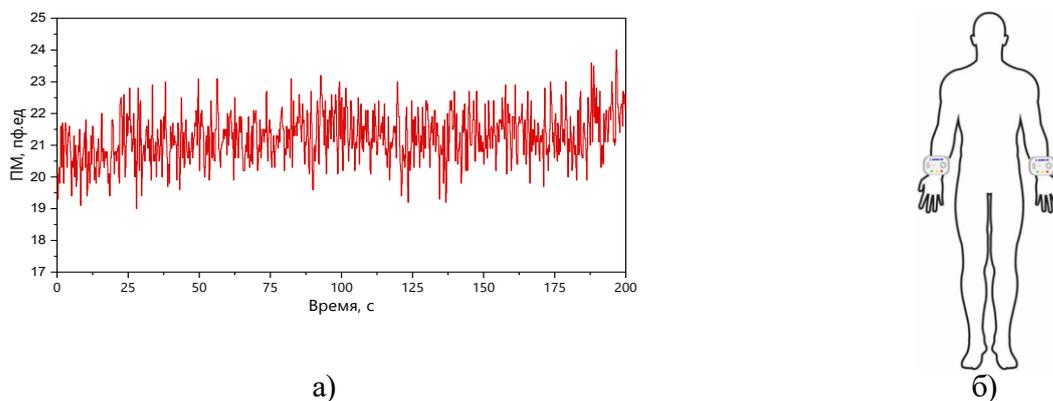


Рисунок 1 – Зарегистрированный сигнал ЛДФ (а), места фиксации анализаторов (б)

Исследования включали 3 этапа: регистрация параметров методом ЛДФ длительностью 10 мин до ФН, ФН в течении 3 мин с использованием велоэргометра в качестве нагружающего устройства, и повторная запись параметров ЛДФ в течение 10 мин.

Таблица 1 – Характеристики видов нагрузки и распределения групп добровольцев

Уровень работоспособности	Высокий	Средний	Низкий
Количество волонтеров	1	3	3
Количество измерений у каждого волонтера	2	4	4

В ходе выполнения работы были рассчитаны следующие параметры: показатель микроциркуляции крови (ПМ, пф.ед.), уровень нутритивного кровотока ($M_{\text{нуптр}}$, пф.ед.), уровень

шунтированного кровотока ($M_{\text{нупр}}$, пф.ед.), амплитуды эндотелиальных ($A_{\text{э}}$, пф.ед.), амплитуды нейрогенных ($A_{\text{н}}$, пф.ед.), миогенных ($A_{\text{м}}$, пф.ед.), амплитуды дыхательных ($A_{\text{д}}$, пф.ед.) и амплитуды сердечных ($A_{\text{с}}$, пф.ед.) колебаний. Наибольшие изменения после ФН были выявлены в параметрах ПМ, $M_{\text{нупр}}$, $A_{\text{н}}$ и $A_{\text{м}}$.

У волейболисток с высокой и низкой работоспособностью наблюдалось повышение показателя микроциркуляции крови после ФН при каждом уровне нагрузки. При нагрузке 2,5 Вт/кг прирост ПМ составил 78% у спортсменов с высокой работоспособностью и 37% — с низкой. При нагрузке 1 Вт/кг увеличение составило 12% и 19% соответственно, а при нагрузке 1,5 Вт/кг — 92% у волонтеров с низкой работоспособностью. Это свидетельствует об усилении кровотока в области исследования (рисунок 2а).

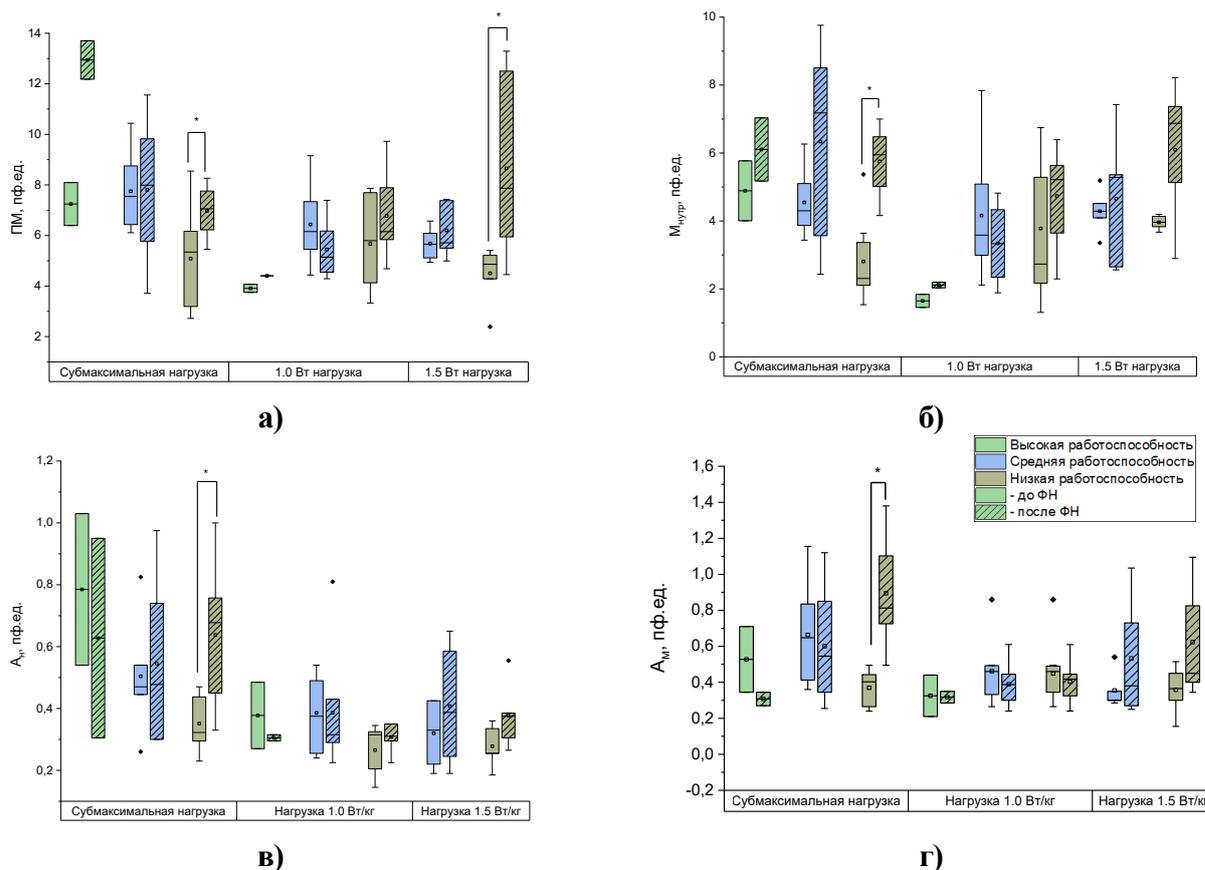


Рисунок 2 – Значения показателя микроциркуляции крови (а), нутритивного кровотока (б), амплитуд нейрогенных (в) и миогенных (г) колебаний на предплечье в исследуемых группах при применении ФН разной мощности

* статистически значимые отличия параметров подтверждена по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Во всех группах было зафиксировано увеличение уровня нутритивного кровотока при всех видах нагрузки, однако наибольший прирост наблюдался при нагрузке 2,5 Вт/кг. У спортсменов со средней работоспособностью это увеличение составило 39%, а с низкой работоспособностью — 104%. В группе с высокой работоспособностью наибольшее изменение было зарегистрировано при нагрузке 1 Вт/кг, составив 28%. Увеличение $M_{\text{нупр}}$ указывает на перераспределение артериальной крови в пользу нутритивного русла при сохранении общей объемной скорости кровотока после ФН, что свидетельствует о повышении доставки кислорода и питательных веществ к тканям. У спортсменов с низкой работоспособностью после ФН было зафиксировано увеличение $A_{\text{н}}$ на 81%, а также $A_{\text{м}}$ на 142%. Снижение тонуса сосудов и развитие вазодилатации свидетельствует о включении компенсаторных механизмов поставки энергетического и пластического субстрата в рабочие органы. В группе с высокой работоспособностью, напротив,

наблюдалось снижение A_n и A_m на 20% и 42% соответственно, что указывает на повышение сосудистого тонуса.

Выводы. Таким образом, использование портативных мультимодальных лазерных анализаторов для оценки состояния микроциркуляторного русла человека позволяет выявлять индивидуальные особенности адаптации спортсменов к различным ФН и наиболее оптимальные режимы тренировки индивидуально для каждого спортсмена. Дополнительные данные о параметрах периферического кровотока спортсменов разных уровней квалификации помогут создать уникальную методику оценки функционального состояния системы МЦК спортсменов, что позволит прогнозировать их результаты на предстоящих соревнованиях.

Литература (references)

1. Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Терехов П.А., Косорыгина К.Ю. Комплексное применение природных биостимуляторов в тренировочном процессе высококвалифицированных легкоатлетов // Человек. Спорт. Медицина. – 2018. – Т.8, №5. – С. 135–139.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2005. – 256 с.
3. Tuma R. F., Duran W., Ley K. Microcirculation: Second edition // Academic Press. – 2011. – 1000 p.
4. Дунаев А. В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека: монография. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с.

Паршакова В.Е., лаборант НТЦ биомедицинской
фотоники ОГУ им. И.С. Тургенева. +7 (4862) 75-13-18
Жарких Е.В., научный сотрудник НТЦ биомедицинской
фотоники ОГУ им. И.С. Тургенева. +7 (4862) 75-13-18

УДК 616.13-002. 616.13-004.6. 611.161
EDN IVRIIM
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.34

□ ДОПЛЕРОГРАФИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КАК ВАЖНОЕ ЗВЕНО В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ряполова О.А., Азнаурова О.В., Богач Е.Н.

ГБУЗ МО «Санаторий Пушкино»
Россия, 141211, Московская область, Пушкино, Красноармейское шоссе, 28А
alin688@yandex.ru – Ряполова О.А.

Резюме. Оценивая факторы риска ишемической болезни сердца у пациентов без клинических проявлений заболевания, мы провели исследование 24 испытуемым. В нашей работе использовались такие методы функциональной диагностики, как сфигмография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование микроциркуляторного русла, эхокардиография, с помощью которых определяли жесткость артериальной стенки, функцию эндотелия, упруго-эластические свойства грудного отдела аорты, диастолическую функцию левого желудочка. В результате исследования установили, что доплерография дистального кровотока является чувствительным и точным методом изучения функции эндотелия и может быть использована как метод экспресс-диагностики при выявлении факторов риска ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: факторы риска, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная функция, микроциркуляция, доплерография, дуплексное сканирование, сфигмография, эхокардиография.

□ THE ROLE OF MICROVASCULATURE DOPPLEROGRAPHY IN DETERMINING RISK FACTORS AND EARLY DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Ryapolova O.A., Aznaurova O.V., Bogach E.N.

State Healthcare Institution of the Moscow Region "Pushkino Sanatorium"
28A, Krasnoarmeyskoye Shosse, Moscow Region, Pushkino, 141211, Russia
alin688@yandex.ru – Ryapolova O.A.

Abstract. Assessing the risk factors of coronary heart disease in patients without clinical manifestations of the disease, we conducted a study of 24 people. In our work we used such methods of functional diagnostics as sphygmography, duplex scanning of the brachiocephalic arteries, ultrasound examination of the microvasculature and echocardiography. As a result, we determined the arterial stiffness, endothelial function, elastic properties of the thoracic aorta and diastolic function of the left ventricle. We found that Dopplerography of distal blood flow is a sensitive and accurate method for studying the function of the endothelium and can be used as a method of express diagnostics in identifying risk factors for coronary heart disease.

Keywords: risk factors, coronary heart disease, endothelial function, microcirculation, Dopplerography, duplex scanning, sphygmography, echocardiography.

Введение. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом как одной из причин преждевременной смертности населения, базируется на своевременном выявлении факторов риска этих заболеваний. Факторы риска ИБС были официально установлены в начале 1960-х годов по данным Фрамингемского исследования и делятся на немодифицируемые (возраст, пол, семейный анамнез) и модифицируемые (дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточный вес, гиподинамия) [2].

Для выявления заболевания в доклинической стадии используются такие методы функциональной диагностики, как определение индекса жесткости сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с ультразвуковой оценкой сосудодвигательной функции эндотелия, эхокардиография. В нашем

санатории эти методы исследования внесены в диагностические программы определения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ранней диагностики ишемической болезни сердца. Особое внимание в настоящее время уделяют изучению микроциркуляторного звена сердечно-сосудистой системы, так как функциональные и структурные нарушения на уровне микроциркуляторного русла являются одним из механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время доказано, что нарушение функции микрососудов кожи на уровне артериол имеет прямую связь с изменениями микроциркуляции миокарда [4], а так как в микроциркуляторном русле сосредоточена большая часть эндотелия, то дисфункция эндотелия влияет на изменение микроциркуляции. Поэтому мы включили в диагностические программы исследование микроциркуляторного русла.

Цель исследования. Изучить роль доплерографии микроциркуляторного русла как одного из методов определения факторов риска ишемической болезни сердца.

Методика. В исследовании участвовали 24 пациента в возрасте от 36 до 59 лет, без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование начинали на сфигмографе VaSera VS-1500N, определяющим жесткость сосудистой стенки (индекс CAVI) и сосудистый возраст. Затем использовали ультразвуковые методы диагностики : на аппарате ACUSON S2000 проводили дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и определяли индекс деформации просвета сонной артерии с учетом разницы ее диаметра в систолу и диастолу, которая должна составлять не менее 6,5%, исследовали функцию эндотелия с помощью пробы эндотелийзависимой вазодилатации по изменению диаметра плечевой артерии (ПА) до и после компрессии (в норме диаметр увеличивается не менее, чем на 10%) [1,3], проводили эхокардиографию для определения диастолической функции левого желудочка и упруго-эластических свойств грудного отдела аорты с учетом скорости систолического и диастолического смещения аорты в систолу и диастолу.

При изучении функции эндотелия обязательно исследовали микроциркуляцию (МЦР) кисти на аппарате Минимакс доплер К. Для этого методом высокочастотной доплерографии определяли пульсовую и объемную скорость кровотока и индексы периферического сопротивления до и после компрессии плечевой артерии. В норме индексы периферического сопротивления понижаются, скоростные показатели повышаются не менее, чем на 20% от исходного уровня [5].

Используя специальную программу ультразвукового аппарата Акусон Х-300 устанавливали степень риска сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале (с учетом толщины комплекса интима-медиа, уровня артериального давления, холестерина, сахара, крови, курения). Данное исследование подтверждает взаимосвязь и взаимовлияние факторов риска.

При выявлении патологии, в том числе наличия атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, назначали пробу с физической нагрузкой – тредмил.

Результаты исследования. В таблице 1. приводятся результаты исследований с указанием пола и возраста пациента. Проводилась качественная оценка нативных данных без применения специальной статистической программы.

Таблица 1. Данные исследования пациентов по программе выявления факторов риска ишемической болезни сердца.

	Возраст	Пол	Индекс CAVI	Диаметр ПА (%)	МЦР (%)	Деформация просвета ОСА (%)	Упруго-эластические свойства аорты	Диастолическая функция ЛЖ	Риск развития ССЗ (%)
1	36	ж	норма	18	40	12	не нарушены	нормальная	2-низкий
2	38	м	повышен	0	0	4	не нарушены	дисфункция- 1тип	7-умеренный
3	38	м	норма	8	25	10	не нарушены	нормальная	3-низкий
4	39	ж	норма	10	34	10	не нарушены	нормальная	3-низкий
5	41	ж	норма	15	44	12	не нарушены	нормальная	4 -низкий
6	44	ж	повышен	3	0	3	не нарушены	Дисфункция 1 тип	8-умеренный
7	45	м	норма	8	25	8	не нарушены	нормальная	4 -низкий
8	45	ж	повышен	0	8	4	не нарушены	нормальная	9-умеренный
9	47	м	норма	9	м	7	не нарушены	нормальная	4 -низкий
10	49	ж	повышен	2	0	3	нарушены	Дисфункция 1 тип	20-высокий

11	50	м	повышен	5	10	3	не нарушены	Дисфункция 1 тип	11-средний
12	53	м	норма	5	27	7	не нарушены	нормальная	4 -низкий
13	53	ж	повышен	7	10	4	не нарушены	Дисфункция 1 тип	11-средний
14	53	ж	повышен	9	11	4	нарушены	Дисфункция 1 тип	5-умеренный
15	55	ж	повышен	0	0	3	нарушены	Дисфункция 1 тип	9-умеренный
16	56	ж	повышен	5	10	5	не нарушены	Дисфункция 1 тип	5-умеренный
17	57	м	норма	3	30	14	не нарушены	нормальная	4 -низкий
28	57	м	повышен	6	0	3	нарушены	Дисфункция 1 тип	24-высокий
19	58	ж	норма	6	28	7	не нарушены	Дисфункция 1 тип	8-умеренный
20	58	ж	норма	10	25	10	не нарушены	дисфункция-1 тип	6-умеренный
21	59	м	норма	8	24	11	не нарушены	Дисфункция 1 тип	6-умеренный
23	59	м	норма	10	22	10	не нарушены	Дисфункция 1 тип	4 -низкий
24	59	ж	норма	14	30	12	не нарушены	нормальная	3-низкий

Как видно из таблицы, у 10 пациентов было выявлено нарушение почти всех показателей жесткости и сосудодвигательной функции артерий. У 6 из них обнаружены атеросклеротические бляшки в БЦА, и при проведении данным пациентам нагрузочной пробы в 2 случаях получили положительный результат (у мужчины 38 лет и женщины 44 лет).

Таким образом, хотя возраст и является немодифицированным фактором риска, но в нашем исследовании у некоторых пациентов более старшего возраста не обнаружена патология, а у 2 пациентов до 45 лет выявлены признаки ИБС. Поэтому выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний желательно начинать после 30 лет, особенно при наличии у таких пациентов дислипидемии, метаболического синдрома, склонности к артериальной гипертензии.

Также можно отметить, что исследование функции эндотелия с использованием показателей микроциркуляторного кровотока является более точным, почти всегда согласуется с другими методами исследования, представленными в таблице, помогает в сомнительных случаях при выявлении дисфункции эндотелия (при отсутствии четкого увеличения диаметра плечевой артерии).

Выводы.

1. Своевременное выявление факторов риска является залогом профилактики заболеваний сердца, так как определяет не только риск развития заболевания, но и помогает ранней диагностике ишемической болезни сердца.
2. Применение метода высокочастотной доплерографии микроциркуляторного русла занимает важное место среди других методов диагностики факторов риска ИБС, благодаря чувствительности и точности этого метода исследования.
3. Допплерография микроциркуляторного может применяться как самостоятельный метод экспресс-диагностики факторов риска ИБС, особенно при невозможности применить другие диагностические методы.

Литература (references)

1. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме» // Региональное кровообращение и микроциркуляция – 2019 – Т.18, №2– С. 19-27. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
2. Латфуллин И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение // Казань 2017. – С. 49-127.
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва 2007. – С. 151-152, 183-187.
4. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. Москва 2004. – С. 17-25, 73-87.
5. Петрищев Н.Н. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии // СПб.: СП-Минимакс. – 2009.– С. 3-14.

УДК 612.13
EDN JANUJW
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.35

□ ВЛИЯНИЕ МОДУЛИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ НА КОЛЕБАНИЯ КРОВотоКА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА

Самбуров Т.К., Красникова И.В., Красников Г.В.

ФГБОУ ВО "Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого"
Россия, 300026, Тула, пр. Ленина, 125.
gvkrasnikov@gmail.com – Красников Г.В.

Резюме. Проведено исследование влияния различных типов низкочастотной модуляции дыхательного ритма на колебания вариабельности сердечного ритма и микроциркуляторного кровотока по данным фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии. Продемонстрирован специфичный частотно-зависимый характер амплитуды вынужденных колебаний для сердечного ритма и сигналов кровотока в зависимости от типа и частоты модуляции.

Ключевые слова: модулированное дыхание, колебания кровотока, микроциркуляция, вейвлет анализ

□ INFLUENCE OF MODULATED BREATHING ON BLOOD FLOW OSCILLATIONS IN THE HUMAN CARDIOVASCULAR SYSTEM

Samburov T.K., Krasnikova I.V., Krasnikov G.V.

Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Avenue, Tula, 300026, Russia
gvkrasnikov@gmail.com – G.V. Krasnikov

Abstract. Using photoplethysmography and laser Doppler flowmetry data, the influence of various types of low-frequency modulation of the respiratory rhythm on heart rate variability and microcirculatory blood flow oscillations was studied. A certain frequency-dependent nature of the amplitude of forced oscillations of heart rate and blood flow signals is shown depending on the type and frequency of modulation.

Key words: modulated respiration, blood flow oscillations, microcirculation, wavelet analysis

Введение. Известно, что сердечно-сосудистая система (ССС) характеризуется резонансными свойствами на частотах около 0.1 Гц, что продемонстрировано в экспериментах с управляемым дыханием. Однако, несмотря на значительный объем накопленных данных, многие аспекты влияния дыхания на гемодинамику остаются неясными [1-4].

Для объяснения резонансного взаимодействия на уровне ССС предложена двухконтурная модель на основе механизма барорефлекса [1,2]. Формирование высокоамплитудных колебаний вариабельности сердечного ритма (ВСР) при ритмической стимуляции с частотой около 0.1 Гц обусловлено существованием петли обратной связи с постоянной задержкой для механизмов контроля ЧСС и артериального барорефлекса. Также предполагается существование петли обратной связи артериального барорефлекса и механизмов контроля сосудистого тонуса. Однако, в следствие большей инерционности механизмов контроля сосудистого тонуса и большего времени отклика, по сравнению с ВСР, резонансные частоты в этом случае должны быть существенно ниже: в диапазоне 0.02 - 0.03 Гц [1,2].

Для изучения возможного резонанса на уровне сосудистой системы, с предполагаемой частотой 0.02-0.03 Гц использование управляемого дыхания сильно затрудняется тем, что испытуемым приходится дышать с периодичностью 2 - 3 раза в минуту, что очевидно невозможно для «обычного» нетренированного испытуемого. В этом случае дыхание на очень медленных частотах приводит к аномальным типам дыхания или задержке дыхания, что сильно искажает результаты [4].

В этой связи, для преодоления указанных проблем, нами предпринята попытка использования низкочастотной модуляции нормального дыхательного ритма. Модулируя параметры синусоиды по амплитуде, частоте или базовой линии можно обеспечить целевую низкочастотную составляющую дыхания и, при этом, испытуемым не приходится дышать очень медленно или прибегать к задержкам дыхания.

Цель исследования: оценка влияния разных типов низкочастотной модуляции паттерна дыхания на колебания кровотока в сердечно-сосудистой системе человека.

Методика. На условиях информированного согласия в экспериментах принимали участие 9 практически здоровых студентов-добровольцев (5 девушек и 4 юношей) возраста 20-22 лет. В процессе исследования были выполнены регистрации сигналов динамики кровенаполнения тканей подушечки пальца посредством фотоплетизмографии (ФПГ), микроциркуляторного кровотока кожи пальца и предплечья посредством лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ВСР посредством электрокардиографии.

С помощью оригинального программного обеспечения была реализована возможность управления паттерном дыхания испытуемыми на основе визуального контроля совмещения собственной пневмограммы и эталонного паттерна дыхания. Все испытуемые предварительно тренировались управлять собственным дыханием в соответствии с заданными паттернами.

Эталонные паттерны дыхания формировали на основе синусоиды, посредством изменения параметров амплитуды и частоты гармонической функции. В нашем исследовании были использованы три типа модуляции: амплитудная (АМ), частотная (ЧМ) и модуляция базовой линии (МБЛ). В варианте АМ использовали частоты модуляции 0.1, 0.06 и 0.03 Гц при несущей частоте 0.25 Гц. В вариантах ЧМ и МБЛ использовали частоты 0.06 и 0.03 Гц при несущей частоте 0.2 Гц. Для сравнения использовали вариант немодулированного дыхания (НМ) с частотой 0.1 Гц. Во всех вариантах управляемого дыхания амплитуда несущих колебаний была фиксированной для всех испытуемых и соответствовала удвоенной средней амплитуде спонтанного дыхания.

В первой серии последовательно регистрировались 5-минутные записи исследуемых сигналов в следующих условиях: спонтанное дыхание, управляемое дыхание с частотой 0.1 Гц, АМ дыхание с частотой 0.1 Гц, АМ дыхание с частотой 0.06 Гц и АМ дыхание с частотой 0.03 Гц.

В второй серии последовательно регистрировались 5-минутные записи исследуемых сигналов в следующих условиях: спонтанное дыхание, ЧМ дыхание с частотой 0.06 Гц, ЧМ дыхание с частотой 0.03 Гц, МБЛ дыхание с частотой 0.06 Гц и МБЛ дыхание с частотой 0.03 Гц. Между записями испытуемым предоставляли 5-минутные перерывы для восстановления нормального дыхания и отдыха.

Для зарегистрированных сигналов был произведен расчет спектральной плотности мощности на основе непрерывного вейвлет-преобразования. Спектральный анализ выполнялся в программной среде вычислений с открытым исходным кодом R версии 4.3.3 с помощью пакета WaveletComp версии 1.1. Анализировали максимальные амплитуды колебаний на частотах стимуляции.

Результаты. На рис. 1 представлены максимумы спектральной мощности модулированных колебаний для всех используемых вариантов модуляции и всех типов исследуемых сигналов.

В сравнении с немодулированным дыханием (0.1 Гц) амплитуда вынужденных низкочастотных колебаний, обусловленных модулированным дыханием, на уровне ВСР и системного кровотока (ФПГ) значительно ниже. Однако на уровне системы микроциркуляции (ЛДФ пальца и предплечья) различие мощности модулированных и немодулированных колебаний менее выражено и эффекты сопоставимы. В условиях наших экспериментов с точки зрения амплитуды вынужденных колебаний, наиболее эффективным оказался вариант амплитудной модуляции паттерна дыхания. В условиях АМ продемонстрирована наибольшая амплитуда отклика, что характерно для всех исследуемых сигналов.

В условиях АМ дыхания проявляется частотно-зависимая специфика реакции, которая различается для ВСР и сигналов кровотока (ФПГ и ЛДФ). ВСР демонстрирует резонансные свойства на частоте 0.1 Гц. В сосудистой же системе наблюдается сдвиг максимума (предполагаемой резонансной частоты) в низкочастотную область: в сигналах фотоплетизмографии на частоту 0.06 Гц, в сигналах микроциркуляторного кровотока кожи пальца и предплечья на частоту 0.03 Гц. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают гипотезу Vaschillo et al. [1,2] о существовании специфических резонансных частот для ВСР и механизмов регуляции сосудистого тонуса.

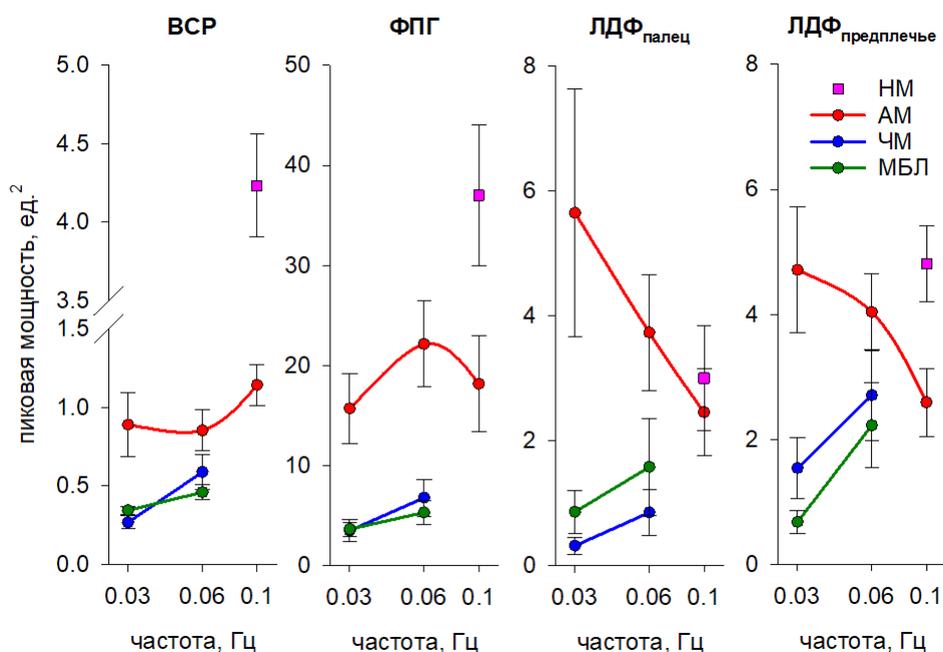


Рисунок 1. Усредненная пиковая мощность сигналов ВСР, ФПГ и ЛДФ кровотока кожи пальца и предплечья на частоте ритмического воздействия в условиях немодулированного дыхания с частотой 0.1 Гц и использованных вариантов модулированного дыхания с частотами модуляции 0.1, 0.06 и 0.03 Гц ($M \pm m$, $n=9$).

Формальная оценка мощности частотно-модулированных колебаний на частоте модуляции, представленная на рис. 1, свидетельствует о низкой эффективности данного варианта модуляции, по сравнению с АМ. Однако, при этом, сложность состава спектров ЧМ-сигналов затрудняет интерпретацию эффективности воздействия и требует разработки специального подхода к оценке эффективности влияния и дальнейших исследований.

Вариант с модуляцией базовой линии, в нашем случае, продемонстрировал наименьшую эффективность вследствие наименьшей мощности генерируемых вынужденных колебаний и наибольших затруднений при воспроизведении данного паттерна дыхания для испытуемых.

Выводы. 1. Низкочастотная модуляция дыхания вызывает появление высокоамплитудных колебаний в сигналах ВСР, ФПГ и ЛДФ на соответствующей частоте и может быть использована для исследования эффектов дыхания в области субреспираторных частот.

2. Наибольшая эффективность генерации низкочастотных ритмов посредством модулированного дыхания в сигналах ВСР, ФПГ и ЛДФ характерна для варианта амплитудной модуляции паттерна дыхания. 3. Амплитуда отклика зависит от частоты модуляции, что подтверждает данные о существовании резонансных частот в ССС у человека. 4. Максимальная амплитуда отклика в сигналах ВСР соответствует частоте модуляции (предполагаемой резонансной частоте) 0.1 Гц. В сигналах ФПГ предполагаемая резонансная частота соответствует 0.06 Гц. В сигналах ЛДФ максимальная амплитуда отклика соответствует частоте модуляции 0.03 Гц.

Литература (references)

1. Ovadia-Blechman Z., Gavish B., Levy-Aharoni D., Shashar D., Aharonson V. The coupling between peripheral microcirculation and slow breathing // *Medical engineering & physics*. – 2017. – V.39. – P. 49-56. DOI:10.1016/j.medengphy.2016.10.009.
2. Patwardham A., Vallurupalli S., Evans J., Knapp C., Bruce E. Use of amplitude-modulated breathing for assessment of cardiorespiratory frequency response within subrespiratory frequencies // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 1998. – V.45, N2. – P. 268-273. DOI:10.1109/10.661275.
3. Vaschillo E.G., Vaschillo B., Lehrer P.M. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback // *Applied psychophysiology and biofeedback*. – 2006. – V.31, N2. – P. 129-142. DOI:10.1007/s10484-006-9009-3.
4. Vaschillo E.G., Vaschillo B., Pandina R.J., Bates M.E. Resonances in the cardiovascular system caused by rhythmical muscle tension // *Psychophysiology*. – 2011. – V.48, N7. – P. 927-936. DOI:10.1111/j.1469-8986.2010.01156.x.

УДК: 57.085.23; 57.031; 57.053.2

EDN GPJCZL

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.36

□ СВЯЗАННЫЙ С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА ПЕПТИД НОРМАЛИЗУЕТ КОЛЕБАНИЯ Ca^{2+} И NO В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ МЫШИ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Серов Д.А.^{1,2}, Воронина Д.Ю.¹, Дюкина А.Р.¹, Гриневич А.А.¹, Сафронова В. Г.¹, Танканаг А.В.¹

¹Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Пушчинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Россия, 142290, Пушкино, Московская обл., Институтская ул., 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова»

Россия, 119991 ГСП-1, г. Москва, ул. Вавилова д. 38.

dmitriy_serov_91@mail.ru – Серов Д.А.

Резюме. Сахарный диабет (гипергликемия в частности) изменяет характеристики колебаний концентраций кальция и NO в эндотелиоцитах и вызывает эндотелиальную дисфункцию. Исследовано влияние пептида, связанного с геном кальцитонина, на характеристики колебаний кальция и NO в эндотелиоцитах мышцы в условиях нормогликемии и гипергликемии. Исследуемый пептид защищал эндотелиоциты от индуцированных гипергликемией изменений колебаний кальция и NO. Мы полагаем, что пептид, связанный с геном кальцитонина, может защищать от микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: связанный с геном кальцитонина пептид, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, кальциевые осцилляции, вейвлет-преобразование, оксид азота

□ CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE NORMALISES Ca^{2+} AND NO OSCILLATIONS IN MURINE ENDOTHELIOCYTES DURING HYPERGLYCAEMIA

Serov D.A.^{1,2}, Voronina D.Yu.¹, Dukina A.R.¹, Safronova V. G.¹, Grinevich A.A.¹, Tankanag A.V.¹

¹ Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences

3, Institutskaya Str., 142290, Pushchino, Russia

² Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences

38, Vavilove Str., 119991, Moscow

dmitriy_serov_91@mail.ru – Serov D.A.

Abstract. Diabetes mellitus (hyperglycemia in particular) alters the characteristics of calcium and NO concentration oscillations in endotheliocytes and causes endothelial dysfunction. The effect of calcitonin gene-related peptide on the calcium and NO oscillations in murine endotheliocytes under normoglycemia and hyperglycemia was investigated. The investigated peptide protected endotheliocytes from hyperglycemia-induced changes of calcium and NO oscillations. We suggest that the calcitonin gene-related peptide may protect against microvascular complications of diabetes mellitus.

Keywords: calcitonin gene-related peptide, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, calcium oscillations, wavelet transform, nitric oxide

Введение. Сахарный диабет (СД) – метаболическое нарушение, вызванное нарушением транспорта глюкозы в клетки и приводящее к гипергликемии. Число пациентов с диагнозом СД в мире постоянно растет [1]. За период 2000-2021 г. число пациентов с СД увеличилось с >150 миллиона до >530 миллионов соответственно, что соответствует ~6% всей мировой популяции [2-4]. В России на 2020 год число пациентов с диагнозом СД составило ~4,6 миллионов (3,12% населения РФ), из которых ~96% имеют СД 2 типа (СД2Т) [5].

Ряд осложнений СД (ишемическая болезнь сердца, нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия) связан с развитием эндотелиальной дисфункции [6-10]. Детальное изучение молекулярных механизмов развития эндотелиальной дисфункции при СД позволит найти новые терапевтические подходы для предотвращения развития осложнений СД. Потенциальными механизмами развития эндотелиальной дисфункции являются изменения колебаний цитоплазматической концентрации кальция ($[Ca^{2+}]_i$) сигнализации и продукции оксида азота ($[NO]_i$) в эндотелиоцитах [11]. Гипергликемия модифицирует амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) осцилляций $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах микрососудов. Эффекты функционального теста (нагрев до 40 °С) на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ также изменяются на фоне гипергликемии [12].

В развитие микрососудистых осложнений вовлечены СД PLC- и цАМФ-зависимые сигнальные пути [13, 14]. Биологически активные вещества, модулирующие активность данных сигнальных путей, могут быть потенциальными терапевтическими агентами для защиты от развития микрососудистых осложнений СД. Многообещающим вазоактивным агентом является пептид, связанный с геном кальцитонина (calcitonin gene related peptide, CGRP) [15]. Цель настоящей работы оценить эффекты CGRP на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах микрососудов кожи мыши.

Материалы и методы. Эндотелиоциты из микрососудов кожи мыши были изолированы методом центрифугирования на градиенте плотности перколла (Percoll™) с предварительной диссоциацией тканей 2,5 ед/мл диспазой (Stemcell, Канада) и 0,2% коллагеназой II типа (Abscam, Великобритания) [16]. Изолированные клетки культивировали во флаконах T-25 с дном, обработанным 0,1% желатином (ПанЭко, Россия) в среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 50 ед.акт./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина (все ПанЭко, Россия) и 50 мкл коктейля эндотелиальных ростовых факторов из мозговой ткани телят (ECGS) (Sigma-Aldrich, США) при 37 °С и атмосфере 5% CO₂. Экспрессию CD31 проверяли с помощью иммуофлуоресцентного окрашивания парой антител: поликлональных антител кролика против CD31 мыши и вторичных AF488-меченных антител козы против IgG кролика (Abscam, Великобритания) При субкультивировании клетки отделяли от подложки с помощью смеси 0,25% трипсина и 0,53 мМ ЭДТА (ПанЭко, Россия). Для экспериментов клетки рассеивали на круглые покровные стекла Ø 25 мм (Menzel-Glaser, Германия) и культивировали до 100% конfluence. Далее клетки 24 ч инкубировали в условиях нормогликемии (5,5 мМ глюкозы) или гипергликемии (22 мМ глюкозы). После инкубации клетки окрашивали флуоресцентными зондами 5 мкМ Fura-2 AM (Thermo Fisher, США) и 5 мкМ DAF-FM (ATC Bioquest, США) в растворе солей Хенкса с 5,5 (нормогликемия) или 22 мМ (гипергликемия) глюкозы соответственно в течение 2 ч в CO₂-инкубаторе, после инкубации отмывали несвязанные зонды свежим раствором Хенкса. Концентрации Ca²⁺ и NO в клетках регистрировали с помощью флуоресцентной светодиодной имиджинг-системы, разработанной и усовершенствованной к.б.н. Асташевым М.Е. [17, 18]. Запись данных проводили с помощью программного обеспечения WinFluorXE (J. Dempster, Великобритания). $[Ca^{2+}]_i$ в цитоплазме оценивали по отношению яркостей флуоресценции при длинах волн 340/510 к 380/510 нм, $[NO]_i$ - по яркости флуоресценции 490/520 нм. Из всех значений предварительно вычитали фоновые значения яркости. Регистрацию флуоресценции во всех вариантах эксперимента выполняли при одинаковых настройках яркости осветителей, экспозиции и усиления с частотой 0,25 Гц. Регистрацию $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ осуществляли в течение 20 мин при 37 °С и 20 мин при температуре 40 °С. Добавку CGRP (конечная концентрация 100 нМ) выполняли на первой мин. Анализировали записи в промежутках 5-20 мин и 25-40 мин, чтобы избежать переходных процессов. В каждом эксперименте проанализировано >100 клеток. Для каждого варианта было выполнено не 4 независимых экспериментов. Дальнейший анализ данных выполняли с использованием ImageJ (НИН, США) и программ для амплитудно-частотного анализа на основе адаптивного вейвлет-преобразования, написанных сотрудниками лаборатории механизмов регуляции биосистем Асташевым М.Е. и Танканаг А. В. [19, 20].

Результаты исследования. CGRP 100 нМ при нормогликемии и 37 °С значительно увеличивал амплитуду колебаний как $[Ca^{2+}]_i$, так и $[NO]_i$; в частотном диапазоне 0,01-0,15 Гц (Рис 1А и 2А). CGRP дополнительно снижал амплитуды колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах в диапазоне частот 0,005-0,008 Гц (Рис. 1 А).

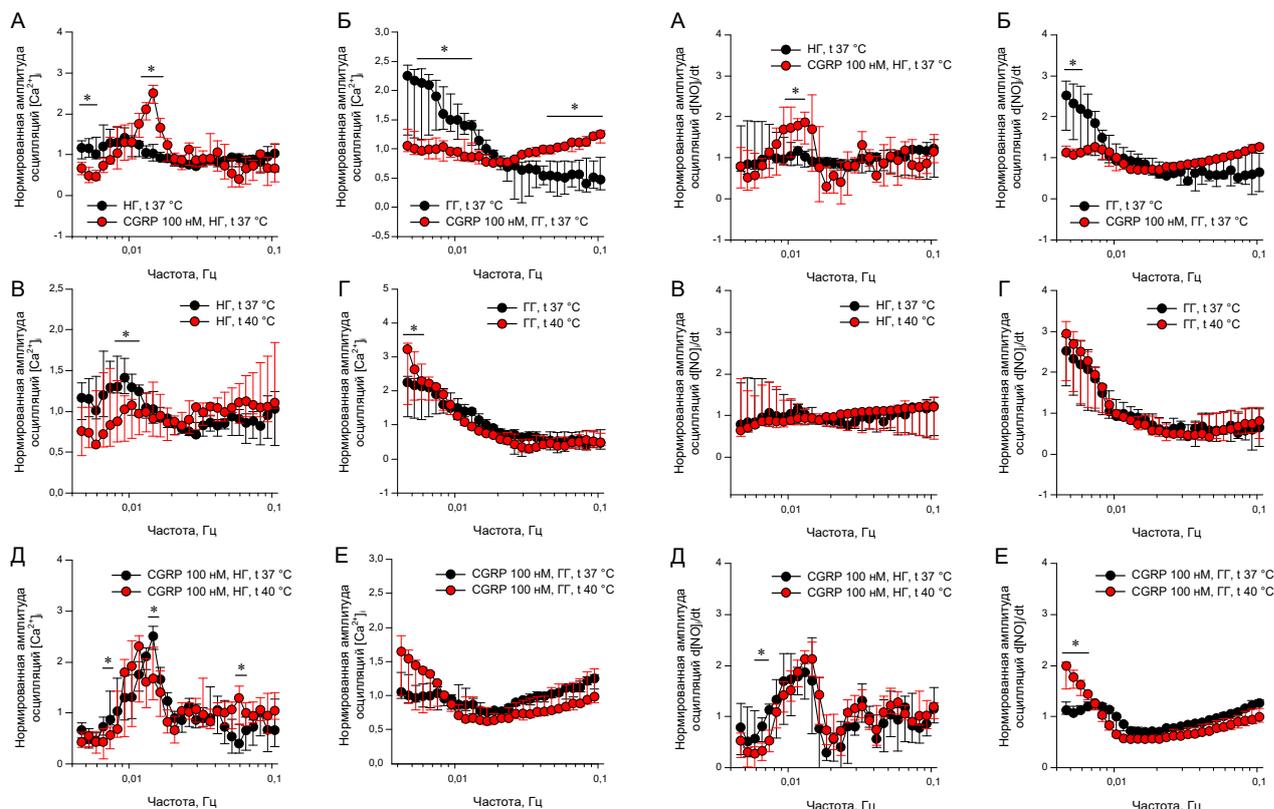


Рисунок 1. Влияние CGRP 100 нМ на АЧХ колебаний концентрации $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах при нормогликемии (А, В, Д) и гипергликемии (Б, Г, Е) в покое и на фоне тепловой пробы. * - $p < 0,05$ ($n=4$) критерий Манна-Уитни для непарных сравнений или Вилкоксона для парных сравнений.

Рисунок 2. Влияние CGRP 100 нМ на АЧХ колебаний $[NO]_i$ в эндотелиоцитах при нормогликемии (А, В, Д) и гипергликемии (Б, Г, Е) в покое и на фоне тепловой пробы. * - $p < 0,05$ ($n=4$) критерий Манна-Уитни для непарных сравнений или Вилкоксона для парных сравнений.

Гипергликемия увеличивала амплитуды колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в диапазоне частот 0,005-0,01 Гц по сравнению с нормогликемией при 37 °С (Рис. 1Б и 2Б). Добавление CGRP отменяло эффекты гипергликемии на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ при 37 °С (Рис. 1Б и 2Б). CGRP дополнительно увеличивал амплитуды колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в диапазоне частот 0,05-0,1 Гц (Рис. 1Б). Тепловая проба при нормогликемии снижала амплитуду колебаний $[Ca^{2+}]_i$ на частотах 0,007-0,01 Гц (Рис. 2В) и не изменяла АЧХ колебаний $[NO]_i$ (Рис. 2Г).

Тепловая проба при нормогликемии на фоне 100 нМ CGRP сдвигала пик колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в более низкочастотную область (с центральной частоты с ~0,015 на ~0,01 Гц) (Рис. 1Д). Тепловая проба на фоне гипергликемии, наоборот, вызывала увеличение амплитуд колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в диапазоне частот 0,005-0,007 Гц (Рис. 1Г). Добавление CGRP 100 нМ отменяло эффект тепловой пробы на фоне гипергликемии (Рис. 1Е). Тепловая проба на фоне как нормо-, так и гипергликемии не изменяла АЧХ колебаний $[NO]_i$ (Рис. 2В, Г).

На фоне CGRP 100 нМ начинает проявляться ответ клеток на тепловую пробу. В случае нормогликемии тепловая проба сдвигала пик колебаний $[NO]_i$ в более высокочастотную область (Рис. 2Д). Тепловая проба на фоне гипергликемии и 100 нМ CGRP вызывала увеличение амплитуды колебаний $[NO]_i$ в диапазоне частот 0,005-0,007 Гц (Рис. 2Е).

Обсуждение. Полученные нами данные об изменениях АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах под действием CGRP принципиально согласуются с данными литературы о способности CGRP изменять Ca^{2+} - и NO-зависимую сигнализацию в эндотелиоцитах [21-23]. Данные о модификации спектров колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах в покое (37 °C) и в ответ на тепловую пробу (40 °C) по действию CGRP получены нами впервые. Молекулярно-клеточные механизмы обнаруженных эффектов требуют дальнейшего изучения. Профилактический или терапевтический потенциал биологически активных соединений, воздействующих на сигнализацию с вовлечением цАМФ, активно обсуждается в последнее время [24]. Наши данные о способности CGPR, активатора аденилатциклазы и цАМФ-зависимой сигнализации, подтверждают данную концепцию.

Выводы. CGRP отменяет эффекты гипергликемии на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах микрососудов кожи мыши и может выступать как потенциальный вазопротекторный агент при защите от микрососудистых осложнений СД.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00215).

Литература (references)

1. Olokoba A.B., Obateru O.A., Olokoba L.B. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends // Oman Medical Journal. – 2012. – V.27, N4. – P. 269-273. DOI: 10.5001/omj.2012.68
2. Hossain M.J., Al-Mamun M., Islam M.R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused // Health Science Reports. – 2024. – V.7, N3. DOI: 10.1002/hsr2.2004
3. Scherbov S., Lutz W., Sanderson W.C. The Uncertain Timing of Reaching 8 Billion, Peak World Population, and Other Demographic Milestones // Population and Development Review. – 2011. – T. V.37, N3. – P. 571-578. DOI: 10.1111/j.1728-4457.2011.00435.x
4. Chamnan P., Simmons R.K., Forouhi N.G., Luben R.N., Khaw K.T., Wareham N.J., Griffin S. J. Incidence of Type 2 Diabetes Using Proposed HbA1c Diagnostic Criteria in the European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk Cohort // Diabetes Care. – 2011. – V.34, N4. – P. 950-956. DOI:10.2337/dc09-2326
5. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? // Terapevticheskii arkhiv. – 2019. – V. 91, N10. – P. 4-13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
6. Farmaki P., Damaskos C., Garmpis N., Garmpi A., Savvanis S., Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus // Current Cardiology Reviews. – 2021. – V.16, N4. – P. 249-251. DOI: 10.2174/1573403X1604201229115531
7. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H. et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045 // Ophthalmology. – 2021. – V.128, N11. – P. 1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
8. Gregg E.W., Sattar N., Ali M.K. The changing face of diabetes complications // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2016. – V.4, N6. – P. 537-547. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30010-
9. Nguyen T.T., Shaw J.E., Robinson C. et al. Diabetic Retinopathy Is Related to Both Endothelium-Dependent and -Independent Responses of Skin Microvascular Flow // Diabetes Care. – 2011. – V.34, N6. – P. 1389-1393. DOI: 10.2337/dc10-1985
10. Muris D.M.J., Houben A.J.H.M., Schram M.T., Stehouwer C.D.A. Microvascular Dysfunction Is Associated With a Higher Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2012. – V.32, N12. – P. 3082-3094. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300291
11. Serov D., Tankanag A., Astashev M. Low-frequency oscillations of murine skin microcirculations and periodic changes of $[Ca^{2+}]_i$ and $[NO]_i$ levels in murine endotheliocytes: An effect of provocative tests // Cell Biology International. – 2021. – V.46, N3. – P. 427-442. DOI: 10.1002/cbin.11743
12. Серов Д.А., Асташев М.Е., Шайхутдинова Э.Р. и др. Осцилляции кожной микроциркуляции, кальция и NO в эндотелиоцитах при моделировании сахарного диабета 2 типа у мышей // Book Осцилляции кожной микроциркуляции, кальция и NO в эндотелиоцитах при моделировании

- сахарного диабета 2 типа у мышей / Editor. – г. Пущино: Серпухов: Типография Пятый Формат, 2023. – С. 174-180.
13. Solomon S.S., Palazzolo M. Effect of Insulin and Lipolytic Hormones on Cyclic AMP Phosphodiesterase Activity in Normal and Diabetic Rat Adipose Tissue // *Endocrinology*. – 1975. – V.96, N6. – P. 1366-1373. DOI: 10.1210/endo-96-6-1366
 14. Santo S.S., Sergio N., Luigi D.P., Giuseppe M. et al. Effect of PLC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes-associated PAD // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2006. – V.72, N3. – P. 231-237. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.10.007
 15. Sekiguchi N., Kanatsuka H., Sato K., Wang Y. et al. Effect of calcitonin gene-related peptide on coronary microvessels and its role in acute myocardial ischemia // *Circulation*. – 1994. – V. 89, N1. – P. 366-374. DOI: 10.1161/01.cir.89.1.366
 16. Cha S.T., Talavera D., Demir E., Nath A.K., Sierra-Honigmann M. R. A method of isolation and culture of microvascular endothelial cells from mouse skin // *Microvascular Research*. – 2005. – V.70, N3. – P. 198-204. DOI: 10.1016/j.mvr.2005.08.002
 17. Safronova V.G., Vulfius C.A., Astashev M.E. et al. $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors regulate murine bone marrow granulocyte functions // *Immunobiology*. – 2021. – V.226, N1. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152047
 18. Serov D., Tikhonova I., Safronova V., Astashev M. Calcium activity in response to nAChR ligands in murine bone marrow granulocytes with different Gr-1 expression // *Cell Biology International*. – 2021. – V.45 N7. – P. 1533-1545. DOI: 10.1002/cbin.11593
 19. Асташева Е.В., Асташев М.Е., Кичигина В.Ф. Осцилляторная активность и кросс-частотные взаимодействия в гиппокампе и связанных с ним структурах мозга во время обработки сенсорной информации // *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*. – 2017. – Т.67, №2. – С. 208-216. DOI:10.7868/S0044467717020034
 20. Танканаг А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т.17, №3. – С. 33-41. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-33-41
 21. Gray D.W., Marshall I. Human α -calcitonin gene-related peptide stimulates adenylate cyclase and guanylate cyclase and relaxes rat thoracic aorta by releasing nitric oxide // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – V.107, N3. – P. 691-696. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14508.x
 22. Guo Y., Zhang Q., Chen H., Jiang Y., Gong P. Overexpression of calcitonin gene-related peptide protects mouse cerebral microvascular endothelial cells from high-glucose-induced damage via ERK/HIF-1/VEGF signaling // *The Journal of Physiological Sciences*. – 2019. – V.69, N 6. – P. 939-952.
 23. Yoshimoto R., Mitsui-Saito M., Ozaki H., Karaki H. Effects of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide on contractions of the rat aorta and porcine coronary artery // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – V.123, N8. – P. 1645-1654. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701805
 24. Wang Y., Liu Q., Kang S.-G., Huang K., Tong T. Dietary Bioactive Ingredients Modulating the cAMP Signaling in Diabetes Treatment // *Nutrients*. – 2021. – V.13, N9. DOI: 10.3390/nu13093038

УДК: 57.085.23:57.031:57.053.2

EDN IPVМЕН

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.37

□ **ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА «Y» НА АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЛЕБАНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ Ca^{2+} И NO В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ КОЖИ МЫШИ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

Серов Д.А.^{1,2}, Воронина Д.Ю.¹, Дюкина А.Р.¹, Сафронова В. Г.¹, Гриневич А.А.¹, Танканаг А.В.¹

¹ Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Пушчинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Россия, 142290, Пушино, Московская обл., Институтская ул., 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова»

Россия, 119991 ГСП-1, г. Москва, ул. Вавилова д. 38.

dmitriy_serov_91@mail.ru – Серов Д.А.

Резюме. Применение вазопротекторных агентов может защитить от развития осложнений сахарного диабета. Потенциальным вазопротекторным агентом может выступать нейропептид Y. Для оценки функционирования эндотелия нами были выбраны характеристики колебаний концентраций кальция и NO в эндотелиоцитах микрососудов кожи мыши. Нейропептид Y защищает эндотелиоциты от вызываемого гипергликемией изменения колебаний концентраций кальция и NO и может рассматриваться как потенциальный вазопротекторный агент.

Ключевые слова. Нейропептид Y, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, кальциевые осцилляции, вейвлет-преобразование, оксид азота

□ **INFLUENCE OF NEUROPEPTIDE «Y» ON AMPLITUDE-FREQUENCY CHARACTERISTICS OF CONCENTRATION Ca^{2+} AND NO IN ENDOTHELIOCYTES IN NORMAL AND HYPERGLIKEMIA MICE SKIN IN NORM AND HYPERGLIKEMIA**

Serov D.A.^{1,2}, Voronina D.Yu.¹, Dukina A.R.¹, Safronova V. G.¹, Grinevich A.A.¹, Tankanag A.V.¹

¹ Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences

3, Institutskaya St., Pushchino, 142290, Russia

² Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences

38, Vavilove St., Moscow, 119991, Russia

dmitriy_serov_91@mail.ru – D.A. Serov

Abstract. The use of vasoprotective agents may protect against the development of complications of diabetes mellitus. Neuropeptide Y may be a potential vasoprotective agent. To assess endothelial functioning, we selected characteristics of fluctuations in calcium and NO concentrations in endotheliocytes of mouse skin microvessels. Neuropeptide Y protects endotheliocytes from hyperglycaemia-induced changes in calcium and NO concentration fluctuations and can be considered as a potential vasoprotective agent.

Keywords. Neuropeptide Y, neudabetes mellitus, endothelial dysfunction, calcium oscillations, wavelet transform, nitric oxide

Введение. Сахарный диабет (СД) является системным метаболическим нарушением, характеризующимся изменением транспорта глюкозы в клетки организма, результатом которого является гипергликемия. СД является одним из самых распространённых метаболических нарушений и имеет высокую социальную значимость [17]. Широкая группа осложнений СД 2

типа (СД2Т) ассоциирована с нарушением функционирования макро- и микрососудов: гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульты, диабетическая ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа и т.д. [5]. Имеются данные о взаимосвязи микрососудистых осложнений диабета с развитием эндотелиальной дисфункции [10]. Потенциальными механизмами развития эндотелиальной дисфункции являются нарушения кальциевой сигнализации и продукции оксида азота (NO) в эндотелиоцитах [16]. Ранее нами было показано, что амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) колебаний концентрации цитоплазматического кальция ($[Ca^{2+}]_i$) и NO ($[NO]_i$) изменяются на фоне гипергликемии [19]. Вазоактивные соединения могут быть потенциальными терапевтическими агентами для защиты пациентов от развития осложнений сахарного диабета. В частности, интерес представляют активаторы PLC- и сАМР-зависимых сигнальных путей, которые вовлечены в патогенез СД [15]. Нейропептид Y (NPY) является таким вазоактивным соединением. Целью настоящей работы было исследование влияния NPY на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах мышцы при нормо- и гипергликемии в покое и на фоне функционального теста — тепловой пробы.

Материалы и методы. Эндотелиоциты из микрососудов кожи мышцы были изолированы методом центрифугирования на градиенте плотности перколла (Percoll™) с предварительной диссоциацией тканей 2,5 ед/мл диспазой (Stemcell, Канада) и 0,2% коллагеназой II типа (Abscam, Великобритания) [2]. Изолированные клетки культивировали во флаконах T-25 с дном, обработанным 0,1% желатином (ПанЭко, Россия) в среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 50 ед.акт./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина (все ПанЭко, Россия) и 50 мкл коктейля эндотелиальных ростовых факторов из мозговой ткани телячьей (ECGS) (Sigma-Aldrich, США) при 37 °С и атмосфере 5% CO₂. Экспрессию CD31 проверяли с помощью иммуофлуоресцентного окрашивания CD31 с помощью анти-CD31-антител и вторичный AF488-меченных антител (Abscam, Великобритания). Клетки рассевали на круглые покровные стекла Ø 25 мм (Menzel-Glaser, Германия) и культивировали до 100% конfluence. Далее клетки 24 ч инкубировали в условиях нормогликемии (5,5 мМ глюкозы) или гипергликемии (22 мМ глюкозы). После инкубации клетки окрашивали флуоресцентными зондами 5 мкМ Fura-2 AM (Thermo Fisher, США) и 5 мкМ DAF-FM (ATC Bioquest, США) в растворе солей Хенска с 5,5 или 22 мМ глюкозы соответственно в течение 2 ч в CO₂-инкубаторе. Концентрации Ca²⁺ и NO в клетках регистрировали с помощью флуоресцентной светодиодной имиджинг-системы, описанной ранее [12,14]. Запись данных выполняли с помощью программного обеспечения WinFluorXE (J. Dempster, Великобритания). Регистрацию флуоресценции во всех условиях выполняли при одинаковых настройках мощности освещения, экспозиции и усиления. С итоговой частотой 1 кадр/4 сек. Регистрацию $[Ca^{2+}]_i$ (длины волн возбуждения и испускания 340/510 к 380/510 нм) и $[NO]_i$ (490/520 нм) осуществляли в течение 20 мин при температуре 37 °С и 20 мин при температуре 40 °С. Добавку NPY (конечная концентрация 100 нМ) выполняли на 1 мин. Анализировали записи в промежутках 5-20 мин и 25-40 мин, чтобы избежать переходных процессов. В каждом эксперименте проанализировано >100 клеток. Для каждого варианта было выполнено не менее 4 независимых экспериментов. Дальнейший анализ данных выполняли с использованием ImageJ (НИН, США) и программ для амплитудно-частотного анализа на основе адаптивного вейвлет-преобразования, написанных авторами [18].

Результаты. NPY значительно увеличивал амплитуду колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах в частотном диапазоне 0,007-0,009 Гц и уменьшал – на частоте ~0,02 Гц (Рис. 1А). Тепловая проба без добавления NPY снижала амплитуду колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в клетках на частотах 0,008-0,01 Гц (Рис. 1В). Тепловая проба на фоне NPY также уменьшала амплитуду колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в том же частотном диапазоне, что и без добавки NPY (Рис.1Д).

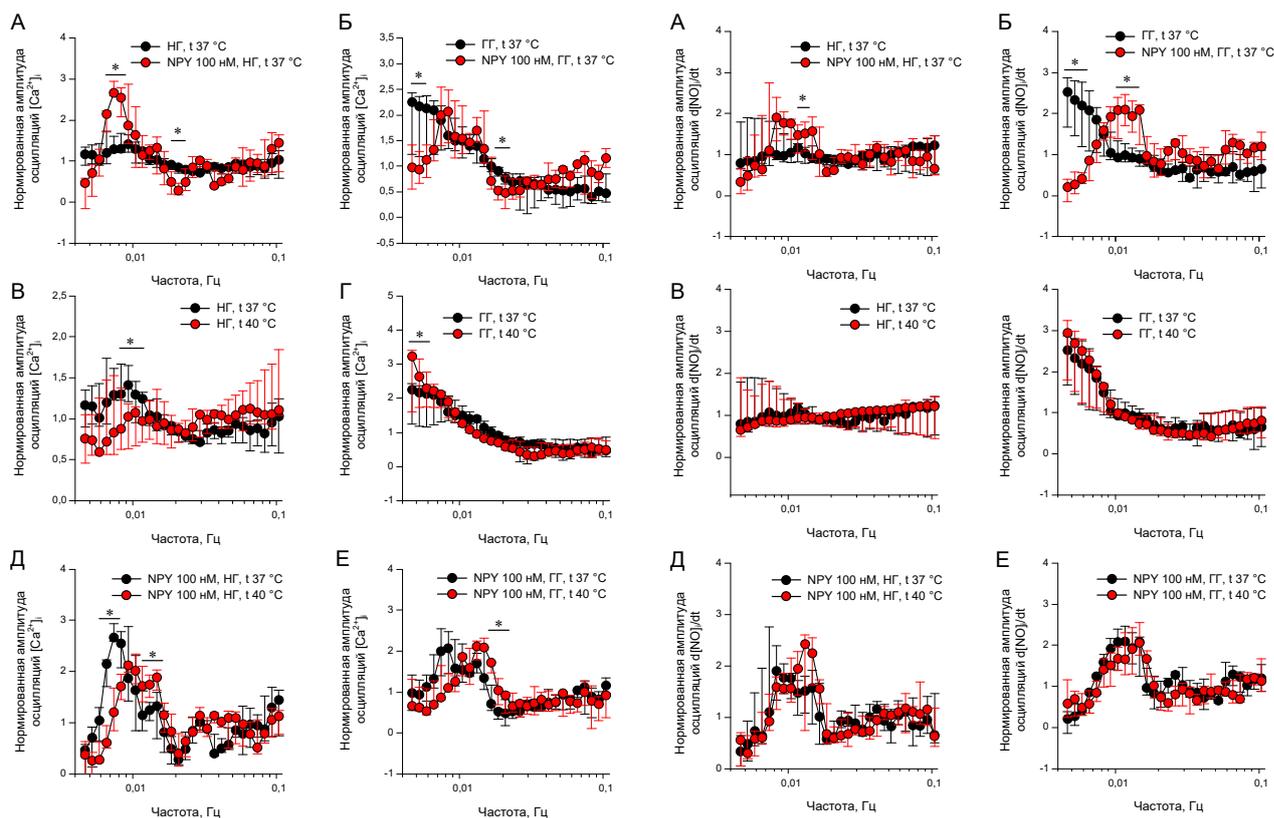


Рисунок 1. Влияние NPY 100 нМ на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах при нормогликемии (А, В, Д) и гипергликемии (Б, Г, Е) в покое и на фоне тепловой пробы. * - $p < 0,05$ (n=4) критерий Манна-Уитни для непарных сравнений или Вилкоксона для парных сравнений.

Рисунок 1. Влияние NPY 100 нМ на АЧХ колебаний $[NO]_i$ в эндотелиоцитах при нормогликемии (А, В, Д) и гипергликемии (Б, Г, Е) в покое и на фоне тепловой пробы. * - $p < 0,05$ (n=4) критерий Манна-Уитни для непарных сравнений или Вилкоксона для парных сравнений.

Для гипергликемии свойственно повышение амплитуд колебаний $[Ca^{2+}]_i$ на частотах 0,005-0,01 Гц по сравнению с нормогликемией (Рис. 1 А, Б). NPY снижал амплитуду колебаний $[Ca^{2+}]_i$ на данных частотах до значений, сопоставимых с контролем (Рис. 1 А, Б), и дополнительно снижал амплитуду колебаний на частоте $\sim 0,02$ Гц.

Тепловая проба на фоне гипергликемии увеличивала амплитуды колебаний $[Ca^{2+}]_i$ на частотах 0,005-0,007 Гц (Рис. 1 Г). Тепловая проба на фоне NPY и гипергликемии вызывала сдвиг частоты колебаний $[Ca^{2+}]_i$ с $\sim 0,006$ на $\sim 0,02$ Гц (Рис. 1 Е). Следовательно, NPY отменял эффекты гипергликемии на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах в покое и модифицировал эффекты тепловой пробы на фоне гипергликемии.

Добавление NPY также увеличивало амплитуду колебаний $[NO]_i$ на частоте $\sim 0,015$ Гц в покое при нормогликемии (Рис. 2 А). Тепловая проба на фоне нормогликемии без NPY не изменяла АЧХ колебаний $[NO]_i$ (Рис. 2 В). Добавление NPY вызывало тенденцию к дополнительному росту амплитуд колебаний $[NO]_i$ на частоте $\sim 0,015$ Гц на фоне тепловой пробы, однако, данное изменение не достигло статистической значимости (Рис. 2 Д). Гипергликемия без NPY в покое увеличивала амплитуды колебаний $[NO]_i$ в интервале частот 0,005-0,01 Гц по сравнению с нормогликемией в покое (Рис. 2 Г). Добавление NPY на фоне гипергликемии снижало амплитуды колебаний $[NO]_i$ в интервале частот 0,005-0,007 Гц и увеличивало – в диапазоне 0,009-0,011 Гц (Рис. 2 Б). Тепловая проба в присутствии NPY не изменяла АЧХ колебаний $[NO]_i$ при гипергликемии, как и в контроле (Рис. 2 Е).

Обсуждение. Полученные нами данные согласуются с литературными данными о кальций-модулирующей активности NPY, в том числе, на эндотелиальных клетках [7]. Однако влияние

NPY на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах показано нами впервые. Нами также впервые показаны эффекты NPY на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ в эндотелиоцитах на фоне гипергликемии и тепловой пробы. Обнаруженное нами участие NPY в изменении АЧХ колебаний скорости наработки оксида азота также согласуется с литературными данными о модулирующем эффекте NPY на активность NOS [8]. Влияние NPY на характеристики колебаний $[NO]_i$ в условиях покоя, тепловой пробы и гипергликемии описаны нами впервые. Колебания $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в частотном диапазоне 0,005-0,018 Гц соответствуют колебаниям эндотелиального ритма кожной микроциркуляции [6]. Изменение кальциевого и NO гомеостаза эндотелиоцитов рассматривается как одна из причин эндотелиальной дисфункции (Andreeva, et al., 2023). Следовательно, индуцированные гипергликемией изменения АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и/или $[NO]_i$ могут быть связаны с развитием микрососудистых осложнений СД. NPY частично отменял эффекты гипергликемии на АЧХ $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$, поэтому мы предполагаем, что NPY может выступать как потенциальный терапевтический агент для предупреждения развития микрососудистых осложнений СД.

Выводы. NPY отменяет эффекты гипергликемии на АЧХ колебаний $[Ca^{2+}]_i$ и $[NO]_i$ в эндотелиоцитах микросудов кожи мыши и может выступать как потенциальный вазопротекторный агент при СД.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00215).

Литература (references)

1. Andreeva V.D. et al. Combining nitric oxide and calcium sensing for the detection of endothelial dysfunction // *Communications Chemistry*. – 2023. – V.6, N1. – P. 179.
2. Cha S.T., Talavera D., Demir E., Nath A.K., Sierra-Honigmann M. R. A method of isolation and culture of microvascular endothelial cells from mouse skin // *Microvascular Research*. – 2005. – V. 70, N3. – P. 198-204.
3. Farmaki P., Damaskos C., Garmpis N., Garmpi A., Savvanis S., Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus // *Current Cardiology Reviews*. – 2021. – V.16, N4. – P. 249-251.
4. Fernández-Velasco M., Ruiz-Hurtado G., Gómez A. M., Rueda A. Ca^{2+} handling alterations and vascular dysfunction in diabetes // *Cell Calcium*. – 2014. – V.56, N5. – P. 397-407.
5. Gregg E.W., Sattar N., Ali M.K. The changing face of diabetes complications // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2016. – V.4, N6. – P. 537-547.
6. Kvermmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the Human Cutaneous Blood Perfusion Signal Modified by Endothelium-Dependent and Endothelium-Independent Vasodilators // *Microvascular Research*. – 1999. – V.57, N3. – P. 298-309.
7. Low A.M., Sormaz L., Kwan C.Y., Daniel E.E. Mobilization of internal Ca^{2+} by vasoactive intestinal polypeptide in endothelial cells // *European Journal of Pharmacology*. – 1997. – V.339, N2-3. – P. 227-235.
8. Morley J.E., Alshaher M.M., Farr S.A., Flood J.F., Kumar V.B. Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase: further evidence for a role of nitric oxide in feeding // *Peptides*. – 1999. – V.20, N5. – P. 595-600.
9. Muris D.M.J., Houben A.J.H.M., Schram M.T., Stehouwer C.D.A. Microvascular Dysfunction Is Associated With a Higher Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – V.32, N12. – P. 3082-3094.
10. Nguyen T.T., Shaw J.E., Robinson C., Kawasaki R., Wang J.J., Kreis A.J., Wong T.Y. Diabetic Retinopathy Is Related to Both Endothelium-Dependent and -Independent Responses of Skin Microvascular Flow // *Diabetes Care*. – 2011. – V.34, N6. – P. 1389-1393.
11. Prieto D., Buus C.L., Mulvany M.J., Nilsson H. Neuropeptide Y regulates intracellular calcium through different signalling pathways linked to a Y1-receptor in rat mesenteric small arteries // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – V.129, N8. – P. 1689-1699.
12. Safronova V.G., Vulpius C.A., Astashev M.E., Tikhonova I.V. et al. $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors regulate murine bone marrow granulocyte functions // *Immunobiology*. – 2021. – V.226, N1.

13. Santo S.S., Sergio N., Luigi D.P. et al. Effect of PLC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes-associated PAD // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2006. – V. 72, N3. – P. 231-237.
14. Serov D., Tikhonova I., Safronova V., Astashev M. Calcium activity in response to nAChR ligands in murine bone marrow granulocytes with different Gr-1 expression // *Cell Biology International*. – 2021. – V.45, N7. – P. 1533-1545.
15. Solomon S.S., Palazzolo M. Effect of Insulin and Lipolytic Hormones on Cyclic AMP Phosphodiesterase Activity in Normal and Diabetic Rat Adipose Tissue // *Endocrinology*. – 1975. – V.96, N6. – P. 1366-1373.
16. Tessari P., Cecchet D., Cosma A. et al. Nitric Oxide Synthesis Is Reduced in Subjects With Type 2 Diabetes and Nephropathy // *Diabetes*. – 2010. – V.59, N9. – P. 2152-2159.
17. Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – V.12, N10. – P. 616-622.
18. Асташева, Е.В. Осцилляторная активность и кросс-частотные взаимодействия в гиппокампе и связанных с ним структурах мозга во время обработки сенсорной информации / Е.В. Асташева, М.Е. Асташев, В.Ф. Кичигина // *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*. – 2017. – Т.67, №2. – С. 208-216.
19. Серов Д.А., Асташев М.Е., Шайхутдинова Э.Р., Северюхина М.С., Танканаг А.В. Осцилляции кожной микроциркуляции, кальция и NO в эндотелиоцитах при моделировании сахарного диабета 2 типа у мышей // *Book Осцилляции кожной микроциркуляции, кальция и NO в эндотелиоцитах при моделировании сахарного диабета 2 типа у мышей / Editor*. – г. Пущино: Серпухов: Типография Пятый Формат, 2023. – С. 174-180.
20. Танканаг, А.В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т.17, №3. – С. 33–41.

УДК 616-07
EDN GIPRKH
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.38

□ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ

Скрипаль Ан.В., Верхов Д.Г., Машков К.В., Усанов А.Д., Аль-Бадри Фаркад, Сагайдачный А.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Россия, 410012, Саратов, ул. Астраханская, д.83. skriplav@info.sgu.ru – Скрипаль Ан.В.

Резюме. Состояние артериальных сосудов может быть оценено по форме пульсовой волны давления с использованием функциональных проб. В работе предложен метод анализа резистентности сосудов на участке диастолической волны в области дикротического изгиба. Проведены измерения кривизны дикротического изгиба у 10 добровольцев при двух положениях руки: горизонтальном и вертикальном. Показано, что изменение положения руки приводит к уменьшению кривизны дикротического изгиба. Это можно объяснить тем, что при поднимании руки вверх происходит отток крови из конечности, что приводит к изменению состояния сосудов, в частности уменьшению их резистентности.

Ключевые слова: резистентность сосудов, функциональная проба, диастолическая волна, пульсовая волна.

□ METHOD FOR DIAGNOSTICS OF ARTERIAL VESSELS BY PRESSURE PULSE WAVE SHAPE

Skripal An.V., Verkhov D.G., Mashkov K.V., Usanov A.D., Al-Badri Farkad, Sagaidachnyi A.A.

Saratov State University
83, Astrakhan str., Saratov, 410012, Russia
skriplav@info.sgu.ru – Skripal An.V.

Abstract. By assessing the level of nicotine dependence on the Fagerström test, the type of Smoking behavior based on horn's questionnaire, and the motivation for quitting based on the questions...

Key words: nicotine addiction, smoking, motivation to quit smoking.

Введение. Одним из методов диагностики состояния артериальных сосудов является анализ формы пульсовой волны давления, регистрируемой методами сфигмографии [3]. На форму пульсовой волны влияют многочисленных факторы, таких как эндотелиальная дисфункция, сосудистое ремоделирование, чувствительность гладкомышечного слоя сосудов и др [4, 5]. Перечисленные факторы в целом влияют на резистентность сосудов, которая в значительной мере определяет состояние артериальной системы сосудистого русла.

Цель исследования. Разработка метода диагностики резистентности артериальных сосудов по форме пульсовой волны давления.

Методика. В исследовании принимали участие 10 добровольцев в возрасте от 21 до 43 лет. Перед проведением исследований добровольца адаптируют к окружающей обстановке, например, посредством 10 минутного отдыха в положении сидя или лежа. Добровольцу измеряли значение диастолического давления. Для определения резистентности артериальных сосудов надевали окклюзионную манжету на руку человека в области плечевой артерии. Манжета соединялась с датчиком воздушного давления посредством пневмоканала. В манжету нагнеталось давление посредством механической ручной помпы до значений выше диастолического давления. Далее производили регистрацию пульсовой волны давления с

помощью пневмодатчика в течение нескольких циклов сердечного сокращения. При этом производили запись кривой пульсовой волны давления с датчика давления через аналого-цифровой преобразователь в памяти цифрового устройств (компьютера).

На диастолическом участке пульсовой волны выделяли область дикротического изгиба волны, совпадающей с областью ретроградной волны. Далее определяли локальный максимуми угол наклона производной на данном участке и ее знак. В ходе исследований использовался метод изменения функционального состояния сосудов конечности при изменении ее положения из горизонтального 0 (на уровне сердца) в вертикальное 1 («вверх»).

Для обработки и анализа зарегистрированного сигнала пульсовой волны были использованы высокоуровневый язык программирования Python и среда разработки Jupiter Notebook.

Результаты. На рис.1 приведены результаты измерений пульсовой волны давления за время 10 секунд при горизонтальном (а) и вертикальном (б) положении руки.

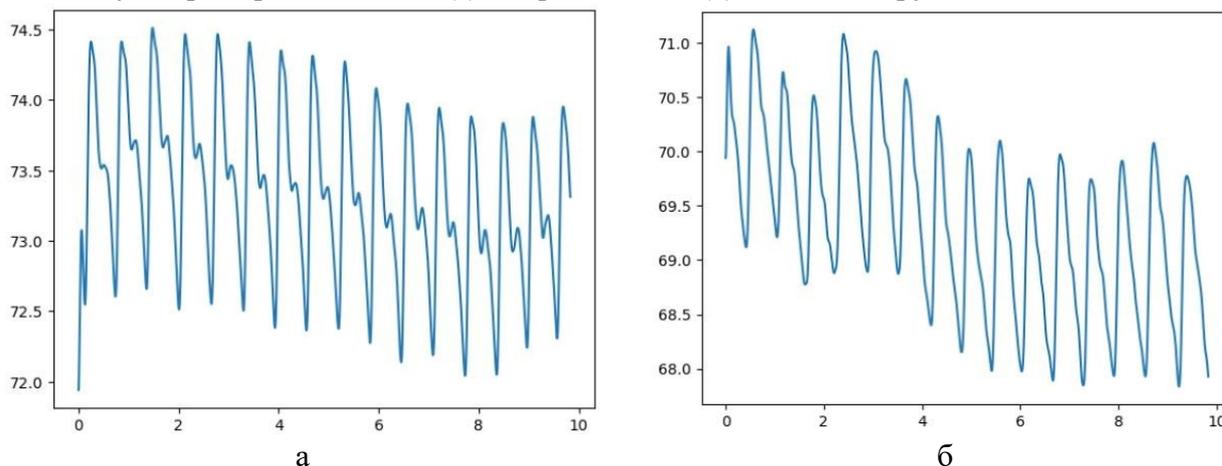


Рисунок 1. Форма пульсовой волны давления за время 10 секунд при горизонтальном (а) и вертикальном (б) положении руки

На рис.2 приведена форма пульсовых волн, нормированных на единицу, в пределах одного кардиоцикла при горизонтальном (а) и вертикальном (б) положении руки.

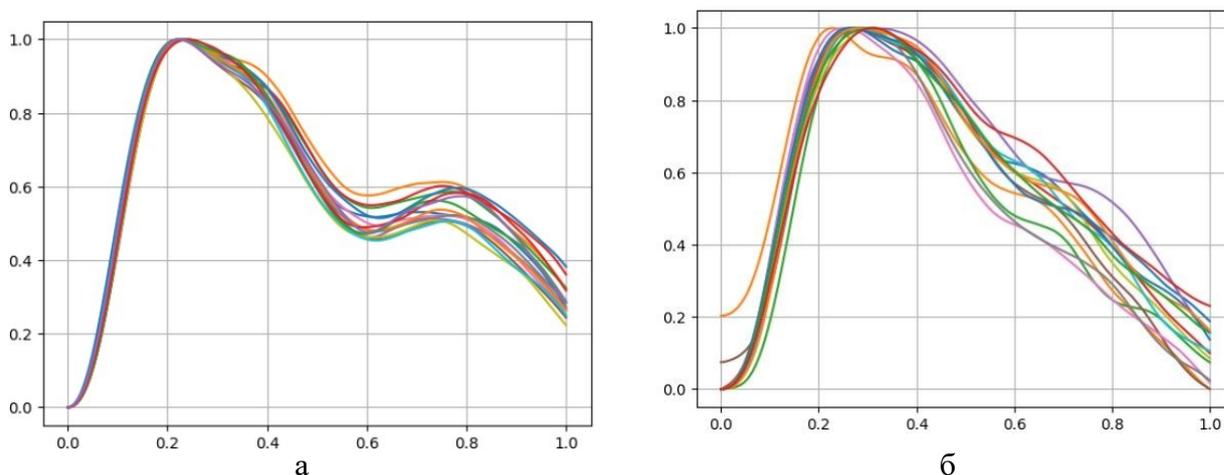


Рисунок 2. Форма пульсовых волн, нормированных на единицу, при горизонтальном (а) и вертикальном (б) положении руки

Как видно из рис.2, Изменение положения руки приводит к значительному изменению формы пульсовой волны давления. При этом изменяется кривизна дикротического изгиба на диастолическом участке, существование которого обусловлено формированием обратного кровотока [1, 2]. При этом его выраженность связывается с увеличением резистентности артериальной сосудистой системы.

На рис.3 показан разброс максимальных значений производной на диастолическом участке для двух положений рук.

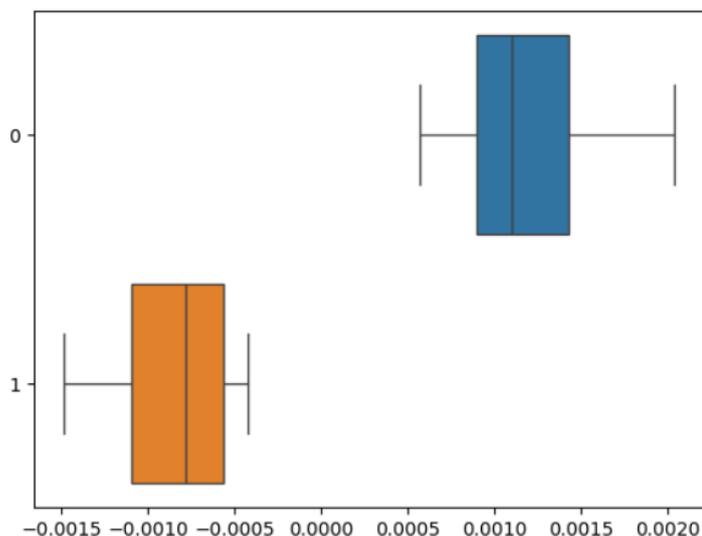


Рисунок 3. Разброс максимальных значений производной на диастолическом участке при горизонтальном (0) и вертикальном (1) положении руки

Как видно из рис. 3, среднее значение максимальной производной на участке дикротического изгиба больше в положении руки на уровне сердца. При поднимании руки вверх среднее значение максимальной производной на участке дикротического изгиба уменьшается. Это можно объяснить тем, что в положении руки вверх происходит отток крови из конечности, что приводит к изменению состояния сосудов, в частности уменьшению их резистентности. Последнее и приводит к изменению формы пульсовой волны из высокорезистивного в низкорезистивное. Параметром, который характеризует такое изменение, может быть кривизна дикротического изгиба, которая определялась по значению максимальной производной на этом участке. Аналогичная обработка результатов измерений была проведена для остальных добровольцев, участвовавших в исследовании.

На рис.4 приведена карта значений максимальной производной на участке дикротического изгиба для всех испытуемых. Как видно из рис.4, чем меньше начальное значение максимальной производной, тем меньше величина изменения максимальной производной.

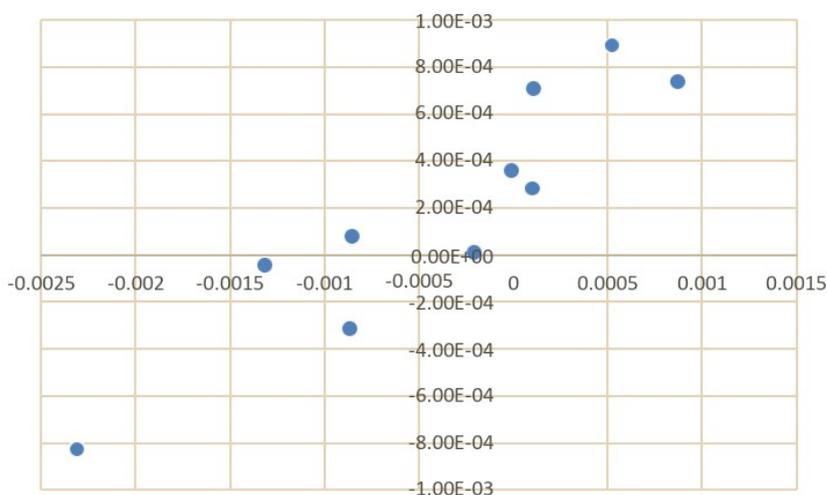


Рисунок 4. Карта изменения максимальной производной на участке дикротического изгиба при изменении положения руки в зависимости от начального значение максимальной производной для всех испытуемых

Выводы. Таким образом, значение максимальной производной на участке дикротического изгиба может быть параметром, который характеризует резистентное состояние артериальной сосудистой системы.

Литература (references)

1. Калакутский Л.И., Федотов А.А. Диагностика дисфункции сосудистого эндотелия методом контурного анализа пульсовой волны // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2009. – Т.98, №9. – С. 93-98.
2. Скрипаль А.В., Бахметьев А.С., Брилёнок Н.Б. и др. Индекс отражения пульсовой волны у юных спортсменов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2020. – Т.20, №2. – С. 125-133. DOI:10.18500/1817-3020-2020-20-2-125-133
3. Федотов А.А., Акулова А.С. Исследование сфигмографического измерительного преобразователя пульсовой волны // Вестник Самарского государственного аэрокосмического университета. – 2015. – Т.14, №4. – С. 192-199. DOI:10.18287/2412-7329-2015-14-4-192-199
4. Green D.J., Spence A., Rowley N., Thijssen D. H., Naylor L.H. Vascular adaptation in athletes: is there an ‘athlete’s artery’ // Exp. Physiol. – 2012. – V.97, N3. – P. 295-304. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058826
5. Walther G., Nottin S., Karpoff L., Pérez-Martin A., Dauzat M., Obert P. Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature // Acta physiologica. – 2008. – V.193, N2. – P. 139-150. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01834.x

УДК 577.35
EDN GLBKRV
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.39

□ **ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Софронов Е. А.¹, Тапиров Д. А.¹, Гурфинкель Ю. И.², Луговцов А.Е.¹, Приезжев А.В.¹

¹Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.
Sofronov3956@mail.ru – Софронов Е.А.

Резюме. В представленной работе с помощью неинвазивного метода поток-опосредованной дилатации замкнутой зоны была оценена функция эндотелия и её истощаемость после последовательных нагрузок у спортсменов, здоровых людей и пациентов с кардиальной патологией. В качестве маркера для оценки использовалось изменение диаметра сосудов относительно состояния покоя в течение минуты после трёхминутной окклюзии. Механизм данного изменения в основном связан с вырабатываемым клетками эндотелия оксидом азота. Полученные результаты демонстрируют значимые различия эндотелиальной функции у трёх групп людей.

Ключевые слова: эндотелий, функция эндотелия, оксид азота, сердечно-сосудистые заболевания

□ **PECULIARITIES OF MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH CARDIAC PATHOLOGY.**

Sofronov E.A.¹, Tapirov D.A.¹, Gurfinkel Y.I.², Lugovtsov A.E.¹, Priezzhev A.V.¹

¹Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia

²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia
1, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia
Sofronov3956@mail.ru – Sofronov E. A.

Abstract. In the presented work, using a non-invasive method of flow-mediated closed-zone dilation, the endothelial function and its exhaustibility after successive loads in athletes, healthy people and patients with cardiac pathology were assessed. The change in the diameter of the vessels relative to the resting state during a minute after a three-minute occlusion was used as a marker for assessment. The mechanism of this change is mainly associated with nitric oxide produced by endothelial cells. The results obtained demonstrate significant differences of endothelial function assessed in three groups of people.

Key words: Endothelium, endothelial function, nitric oxide, cardiovascular diseases.

Введение. Микроциркуляция и эндотелиальная функция играют ключевую роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы и обеспечении адекватного кровоснабжения тканей. Эндотелий выстилает сосуды изнутри и выполняет ряд важных регуляторных функций, включая модуляцию сосудистого тонуса, регулирование проницаемости сосудистой стенки, участие в воспалительных реакциях и предотвращение тромбообразования [1]. Эндотелиальная функция часто характеризуется способностью сосудов к динамической смене фаз вазоконстрикции и вазодилатации [2]. Это позволяет адаптировать капиллярный кровоток в соответствии с потребностями обмена веществ в тканях. Одним из наиболее активных веществ, определяющих функцию эндотелия, является оксид азота (NO), который секретируется эндотелиальными клетками и вызывает расслабление гладкомышечных клеток, приводя к увеличению просвета сосудов [3].

Эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляции являются важными патофизиологическими механизмами, способствующими развитию и прогрессированию различных кардиальных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Кроме того, функция эндотелия признана независимым предиктором некоторых сердечных патологий, что подчеркивает её клиническое значение в стратификации риска у пациентов [1].

Цель исследования. Целью работы является оценка и сравнительный анализ эндотелиальной функции и её истощаемости у здоровых людей, спортсменов и пациентов с кардиальной патологией с применением метода поток-опосредованной дилатации замкнутой зоны для динамического отслеживания изменения поперечного сечения сосудов.

Методика. В исследование были включены 105 человек (64 мужчины и 41 женщина). Из них 76 – пациенты с кардиальной патологией (ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз), 14 – спортсмены, 15 – практически здоровые добровольцы контрольной группы. Все исследования проводились утром после ночного голодания. Во время измерений пациенты находились в положении сидя. Целевой областью изучаемых сосудов являлось предплечье, в котором влияние мышечной массы на получаемые результаты было минимальным.

В процессе измерения верхняя часть руки была окклюдирована на 3 минуты путем увеличения давления манжеты до 150 мм рт. ст. Сразу по окончании трёх минут воздух стравливался и начиналось измерение, а именно после накачивания манжеты на предплечье выше уровня систолического давления она медленно сдувалась, и артериальное давление оценивалось по колебаниям внутреннего давления манжеты. Эти колебания возникают из-за изменения объёма крови в артерии и позволяют фиксировать пульсовое давление. По изменению поперечного сечения (внутреннего объёма) сосудов, определяемому изменениями внутреннего давления в манжете, оценивается эндотелиальная функция, которая характеризует отношение поперечного сечения сосудов в процессе измерения к поперечному сечению сосудов до начала окклюзии в процентах.

Для спортсменов и контрольной группы проводилась серия последовательных измерений с перерывами в 5 минут, по которой оценивалась истощаемость функции эндотелия в процессе повторяющихся нагрузок.

Результаты. Результаты оценки функции эндотелия, рассчитанной в среднем за всё время измерения (1 мин) представлены на рис. 1. Как можно заметить, функция эндотелия у людей, активно занимающихся спортом, значительно выше в сравнении с контрольной группой и группой пациентов. Подобный результат может быть связан с постоянными нагрузками на клетки эндотелия в процессе физических упражнений. В то же время у пациентов с кардиальными патологиями наблюдается снижение показателя эндотелиальной функции по сравнению с контрольной группой.

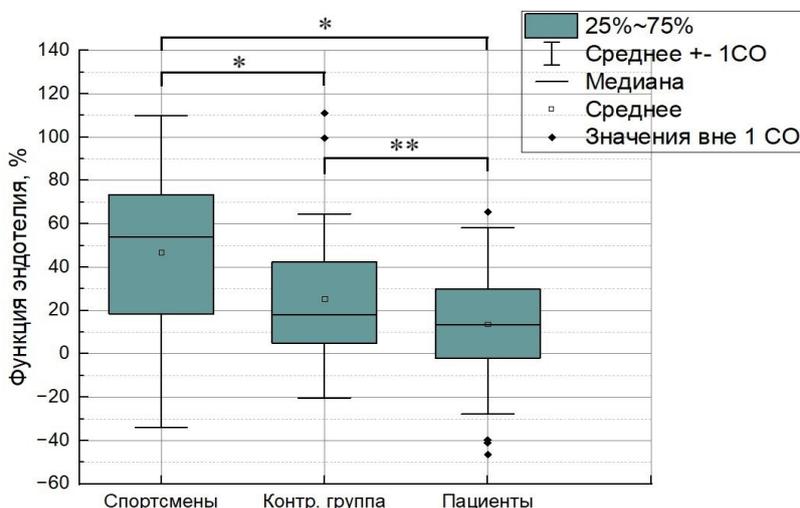


Рисунок 1. Функция эндотелия для каждой исследуемой группы. ** $p < 0.05$; * $p < 0.01$

Также была проведена оценка изменения функции эндотелия динамически в процессе всего измерения после восстановления кровотока, результаты представлены на рис. 2.

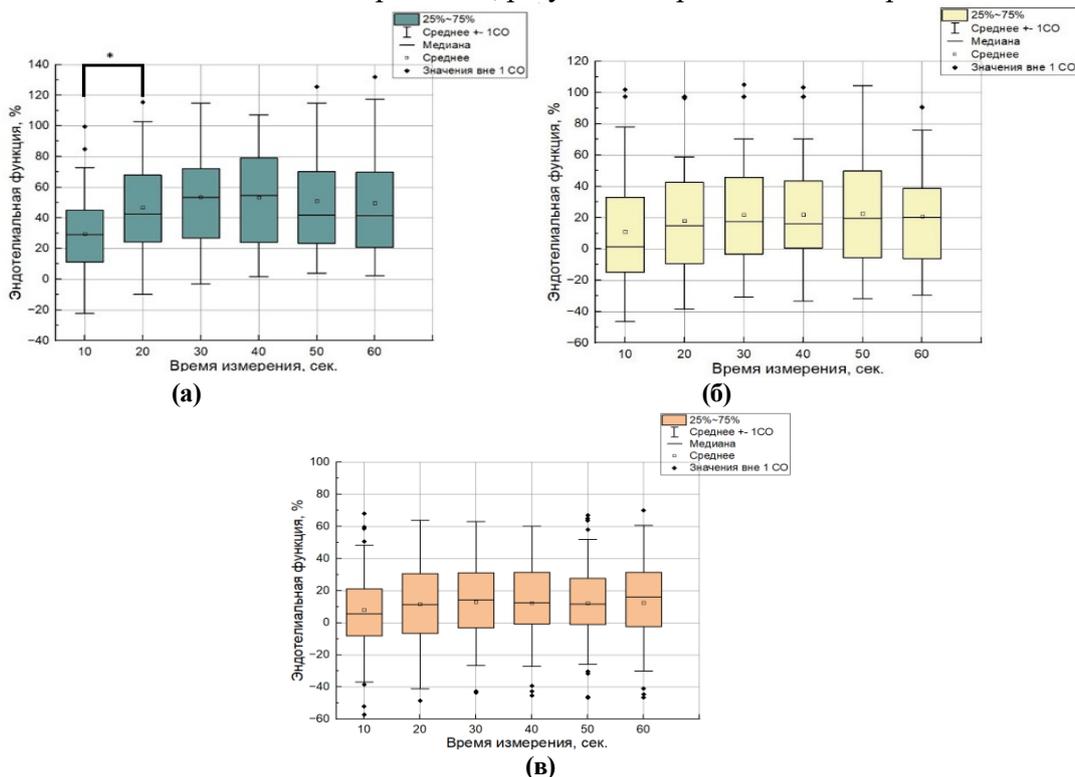


Рисунок 2. Функция эндотелия в течение минуты после восстановления кровотока: (а) для группы спортсменов, (б) контрольной группы, (в) для группы пациентов с кардиальными патологиями. * $p < 0.01$

Для группы спортсменов сразу после начала измерений наблюдается быстрый рост значений эндотелиальной функции и сохранение данных значений на высоком уровне вплоть до завершения измерений (60 сек). В то же время значения функции эндотелия контрольной группы и группы пациентов в момент начала измерения находятся на одном уровне (около 10%), однако в дальнейшем у контрольной группы наблюдается тенденция к росту, но статистически значимые отличия отсутствуют, в то время как у пациентов с кардиальной патологией значения остаются в среднем на одном уровне в течение всего измерения.

Для исследования истощаемости эндотелиальной функции в процессе длительных последовательных нагрузок, процедура измерения повторялась от 3 до 5 раз с перерывами в 5 минут. Данное исследование проводилось только для группы спортсменов и контрольной группы. Результаты представлены на рис. 3.

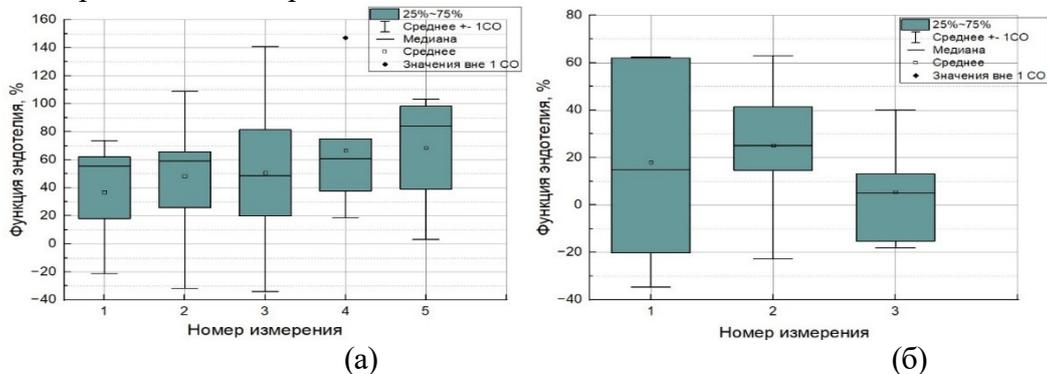


Рисунок 3. Функция эндотелия при проведении серии последовательных измерений: (а) для группы спортсменов, (б) для контрольной группы

В среднем для группы спортсменов наблюдается тенденция к росту функции эндотелия до выхода на «плато» после четвёртого измерения в серии, в то время как для контрольной группы

прослеживается тенденция к снижению после второго проведенного измерения. Ввиду малого размера выборки, статистически значимых отличий не обнаружено.

Выводы. Эндотелиальная функция здоровых людей, спортсменов и пациентов с кардиальной патологией существенно различаются. У спортсменов наблюдается более быстрый рост функции эндотелия после окклюзионной пробы, что свидетельствует о более выраженном ответе эндотелиальных клеток на окклюзионную пробу и адаптивности сосудистой системы к нагрузкам. У здоровых лиц из контрольной группы эндотелиальная функция демонстрирует тенденцию к росту после восстановления кровотока, однако этот рост менее выражен в сравнении с группой спортсменов. Также наблюдается более быстрая истощаемость функции эндотелия по сравнению с группой спортсменов, что свидетельствует о меньшей устойчивости сосудов и клеток эндотелия к длительным нагрузкам. У пациентов с кардиальной патологией эндотелиальная функция остаётся на низком уровне в процессе измерений, что объясняется наличием нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 23-45-00027.

Литература (references)

1. Lupinskaya Z.A., Zariflyan A.G., Gurovich T.D. Эндотелий. Функция и дисфункция: монография. – 2008.2.
2. Ukawa T, Takayanagi T, Morimoto H, et al. Novel non-invasive method of measurement of endothelial function: enclosed-zone flow-mediated dilatation (ezFMD). Med Biol Eng Comput. – 2012 – V.50, N12. – P. 1239-1247. DOI: 10.1007/s11517-012-0955-z
3. Hirano H, Takama R, Matsumoto R, Tanaka H, Hirano H. et al. Assessment of Lower-limb Vascular Endothelial Function Based on Enclosed Zone Flow-mediated Dilatation. Sci Rep. – 2018 – V.18, N8(1). – P. 9263. DOI: 10.1038/s41598-018-27392-3

УДК 616.13-089
EDN FCWDSS
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.40

□ **ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ИЗВИТОСТЬЮ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (ВСА).**

Сухарева Т.В.¹, Батрашов В.А.², Коньсов М.Н.³, Колесник Д.И.⁴, Морозов К.М.⁵

¹ГБУЗ МО Королевская городская больница

Россия, 141070, Московская область, Королёв, ул. Циолковского, 24.

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

³Атырауский областной кардиологический центр.

Республика Казахстан, 060005, Атырау, ул. Смагулова, 14

⁴Центральный клинический госпиталь ФТС

Россия, 107143, Москва, Открытое шоссе, 32

⁵ММС-клиник

Россия, 121108, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Фили-Давыдково, Рублёвское шоссе, 11

morozovkonstantin@yandex.ru – Морозов К.М.

Резюме: В статье проанализировано клиническое течение у 65 больных с извитостями ВСА. Акцентировано внимание на «эволюцию» извитости и клиническим проявлениям у различных возрастных групп. Обоснована хирургическая тактика у больных с извитостями ВСА, как профилактики тяжелых неврологических расстройств.

Ключевые слова: извитость, неврологические расстройства.

□ **INITIAL DYNAMICS OF REGIONAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LONG-EXISTING TOVULUSITY OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY (ICA).**

Sukhareva T.V.*, Batrashov V.A.***, Konysov M.N., Kolesnik D.I.***, Morozov K.M.****

City Hospital. Korolev. Moscow. 141070. Russia

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Atyrau Regional Cardiovascular Center. Atyrau. Republic of Kazakhstan.

Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service, Moscow, Russian Federation,

MMC Clinics, Moscow, Russian Federation.

Abstract. Clinical tenor has been analyzed from 65 patients with ICA pathological deformation in the article. The attention has been accented to the "evolution" of the pathological deformation and to clinical manifestations of different age groups. As the prevention of severe neurological disorders, surgical approach has been grounded with patients who have ICA pathological deformation.

Keywords: pathological deformation, neurological disorders.

Введение. По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, инсульт переносят в течение года около 6 млн человек [1, 2], являясь основной причиной инвалидизации населения, поражая примерно 3,2 на 10 000 жителей [2, 5]. Учитывая старение населения и тот факт, что каждые 10 лет жизни втрое увеличивается риск развития инсульта, проблема имеет огромное социальное значение, а тот факт (согласно публикациям ВОЗ, затраты на одного больного с инсультом в среднем составляет 55-73 тыс. долларов в год) имеет и колоссальную экономическую составляющую, так затраты связанные с пациентами, перенесшие ОНМК, таких стран как США и Россия составляют от 7,5 до 11,2 млрд. долларов и от 16,5 до 22 млрд. долларов в год соответственно [5, 6]. Одной из причин, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения, являются патологические

деформации хода ВСА, являющиеся следствием атеросклероза или дисплазии соединительной ткани. Часто дисплазия соединительной ткани сопровождается варикозным расширением вен, телеангиоэктазиями, заболеваниями желчного пузыря, пролапсом митрального клапана [4].

Целью исследования явилось изучение эволюции извитости ВСА и динамики клинических проявлений у больных различных возрастных групп.

Методика. Всего в исследование включили 65 больных обоего пола. Все больные были разделены на три группы: группа 1 – больные в возрасте до 50 лет (21 больной); группа 2 – больные в возрасте от 50 до 60 лет (24 больных); группа 3 – больные в возрасте старше 60 лет (20 больных). В первой группе больных, перенесших ОНМК, не было, в группе 2 - 12 больных перенесли ОНМК, в группе 3, так же 12 больных перенесли ОНМК.

Динамику перфузии изучали по стандартной методике: Катетеризация кубитальной вены произведена в рентген-процедурной МСКТ. В супинационном положении пациента на крэдле стола краниально к гентри выполнена МСКТ-перфузионное исследование головного мозга (5мл/сек.- 50мл), с последующими реконструкциями карт перфузии.

Результаты:

Таблица 1. Клинические проявления по возрасту

Группы больных	ДЭП 1	ДЭП 2	ДЭП 3	Без патологии
1	4	16	-	1
2	-	24(субкомпенсация 2)		-
3	-	19 (субкомпенсация 2)	3	-

Как видно из представленной таблицы наибольшее количество больных имел ДЭП 2 и относились к второй и третьей группам. В группе 2 8,3% больных имели субкомпенсированную ДЭП, в группе 3 10,5% больных имели субкомпенсированную ДЭП.

Таблица 2. Неврологический статус в различных группах

Неврологический статус	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Вестибулопатический синдром.	8	16	12
Астено- вегетативный синдром	4	20	4
Невроз тревожного типа		8	
Инсомния		4	4
Цефалгический		4	8
Абазия		4	
Когнитивные нарушения		12	13

Мы отметили, что если в сравнительно молодом возрасте преимущественно проявляются вестибулопатические и астеновегетативные расстройства, то с возрастом появляются серьезные неврологические нарушения, вплоть до развития когнитивных нарушений. Что соответствует литературным данным [3].

Скоростные характеристики кровотока в динамике и степень стеноза (таблица 3, 4, 5), показал прирост по ВСА при этом скорости по ПА практически не изменялись. Одновременно изменялась конфигурация извитости, в сторону образования более острых углов.

Таблица 3. Динамика скорости по ВСА и ПА у больных с исходным гемодинамически значимым поражением одной и/или обеих ВСА (в динамике учитывали только изменения скоростей по не оперированной артерии)

Артерия	исход	мес.	более 12 мес.
ВСА (в см/с)	180 ± 25,7	210± 30	161 ± 23
ПА (в см/с)	56,7 ± 9,5	56 ± 9,3	42 ± 7

Таблица 4. Динамика скорости по ВСА и ПА у больных с исходным гемодинамически не значимым поражением обеих ВСА

Артерия	исход	6 мес.	более 12 мес.
ВСА (в см/с)	89 ± 12,7	177,5 ± 25,3	180 ± 25,7
ПА (в см/с)	56 ± 9,3	57,7 ± 9,6	57,6 ± 9,6

Таблица 5. Изменения степени стеноза ВСА у больных с исходным гемодинамически незначимым поражением обеих ВСА

Артерия	исход	12 мес.	24 мес.	36 мес.
ВСА (в %)	20 - 45	55 - 70	65 - 70	85 - 95

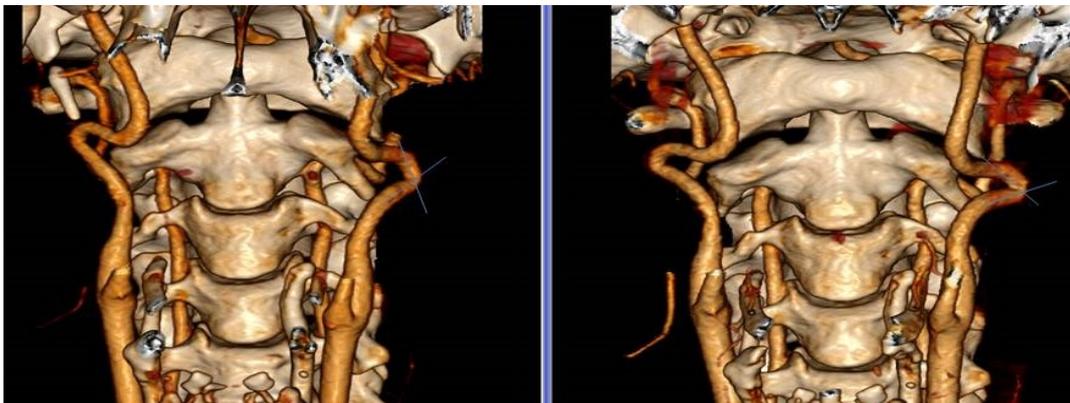


Рисунок 1. Изменение угла извитости за 1 год

Таблица 6. Изменение перфузии головного мозга до и после резекции патологической извитости ВСА (усредненные значения)

Показатель	ПМА	СМА	ЗМА	Подкорковые ядра
До операции				
CBF (мл/100 мл/мин).	28	35	32	68; минимальное значение - 35
CBV (мл/100 мл).	2.1	2.3	2.1	3.2; минимальное значение – 1.2
МТТ (сек).	5	3.5	3.1	3.2
После операции				
CBF (мл/100 мл/мин).	34	34	32	58; минимальное значение - 35
CBV (мл/100 мл).	2.6	2.5	2.1	4.3; минимальное значение – 1.2
МТТ (сек).	5.5	5.3	4.1	5.0

Примечание: CBF- Cerebral blood flow;

Таблица 7. Состояние системы гемостаза

Группа	Протром-биновое время (в сек.)	Протром-бин по Квику	МНО	АЧТВ (в сек.)	Фибрино-ген (в г/л)	Тромбино-вое время (в сек.)
1	11,8 ± 1,3	94 ± 10,4	1,1 ± 0,12	36,9 ± 4,1	2,4 ± 0,3	17,7 ± 1,96
2	11,5 ± 1,27	90 ± 10,1	1,05 ± 0,11	26,1 ± 2,8	1,9 ± 0,21	17,6 ± 1,95
3	11,2 ± 1,24	94,8 ± 10,5	1,02 ± 0,12	36,3 ± 4,03	2,30 ± 0,28	17,9 ± 2,23

Достоверных различий в стандартной коагулограмме в различных группах мы не выявили.

Вывод. Учитывая все вышесказанное можно сделать вывод о том, что извитости ВСА не приводят к ОНМК, сопровождающееся грубым неврологическим дефицитом, однако приводят к ДЭП.Изменение неврологического дефицита происходит одновременно с изменением конфигурации извитости, прогрессируя и приводя к существенным изменениям в пожилом возрасте.

Подобная концепция позволяет пересмотреть тактику лечения больных с извитостями ветвей дуги аорты, с точки зрения прогнозирования естественного течения заболевания и профилактики развития тяжелых мозговых осложнений, в пользу активной хирургической тактики в максимально ранние сроки.

Литература (references)

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – Медицина, 2001. – 328 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова Е.И., Страховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. // ConsiliumMedicum. – 2003. – С. 5-7.
3. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014 – №4 – С.11-18. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18.
4. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. / Лечащий врач. – 2008. – №2 – Электронный ресурс со свободным доступом - <http://www.lvrach.ru/>.
5. Скворцова В.И., Страховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // ConsiliumMedicum. – 2005. – №1. – С. 10-12.
6. Wilson С.М., Mitchell С.Л., Hebert К.М. Cerebellar Stroke Occupational Therapy and Physical Therapy Management from Intensive Care Unit to Outpatient: A Case Report // Cureus – 2017. – V.14, N9(12). – P. 2-23. DOI: 10.7759/cureus.1949.

УДК 661.98: 616.833-001.4: 616-092.9

EDN COBVDU

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.41

□ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ БЛОКАДЫ INOS ПРИ ДЕНЕРВАЦИОННОЙ ДИСТРОФИИ**Тимофеева М.Р., Евсеев А.Ф., Тахиров Ш.У., Гиззатуллин М.В., Давлетшина Л.А.***ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия» МЗ России
Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281
martim18@yandex.ru – Тимофеева М.Р.*

***Резюме.** В эксперименте показано, что блокада iNOS (индуцибельная NO-синтаза), индуцированная аминокуанидином, при перерезке седалищного нерва способствовала восстановлению коагуляционного потенциала крови на фоне ускорения фибринолиза, снижения ПОЛ, повышения каталазы. Улучшение органного кровотока, о чем свидетельствовало снижение активности маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда, содействовало репарации нейродистрофической язвы в области скакательного сустава. Нейропротективный эффект связан с коррекцией последствий избытка монооксида азота в условиях введения аминокуанидина.*

Ключевые слова: нейрогенная дистрофия, аминокуанидин, гемостаз, фибринолиз, перекисное окисление липидов

□ NEUROPROTECTIVE EFFECT OF INOS BLOCKADE IN DENERVATION DYSTROPHY**Timofeeva M.R., Evseev A.F., Takhirov Sh.U., Gizzatullin M.V., Davletshina L.A.***Izhevsk State Medical Academy
281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia
martim18@yandex.ru – Timofeeva M.R*

***Abstract.** The experiment showed that iNOS blockade induced by aminoguanidine, during sciatic nerve cutting, contributed to the restoration of blood coagulation potential against the background of accelerated fibrinolysis, reduced lipid peroxidation and increased catalase. An improvement in organ blood flow, as evidenced by a decrease in the activity of the marker of endothelial dysfunction, the Willebrand factor; contributed to the repair of neurodystrophic ulcers in the hock joint. The neuroprotective effect is associated with the correction of the effects of excess nitrogen monoxide under the conditions of administration of aminoguanidine.*

Key words: neurogenic dystrophy, aminoguanidine, hemostasis, fibrinolysis, lipid peroxidation

Введение. Одним из тяжелых посттравматических осложнений и проявлений диабетической нейропатии является развитие нейродистрофического поражения стоп, в основе которого существенную роль играет выпадение импульсного нервного влияния на клетки-мишени, действия нейромедиаторов и нейротрофинов, органная микроциркуляторная недостаточность, вторичное инфицирование язвы и воспаление, образование патотрофогенов, иммунная аутоагрессия. Оксид азота (NO) опосредует эндотелий-зависимую вазодилатацию, обеспечивая тромборезистентность сосудистой стенки. NO-ергическая система включает биосинтез оксида азота под влиянием трех изоформ NO-синтаз (eNOS, iNOS, nNOS), при этом индуцируемая (iNOS) экспрессируется макрофагами, инициируя синтез NO как цитотоксического агента (ONOO⁻) при повышении содержания активных форм кислорода (O₂⁻) [1]. Показано, что ингибирование активности iNOS аминокуанидином снижает гликирование белков хрусталика, препятствует катарактогенезу [4], положительно влияет на динамику ранозаживления при сахарном диабете [3], предотвращает окислительный стресс, подавляя элементы воспаления, активацию эндотелия и оказывает протекторное действие при ишемии почек и реперфузионном повреждении [5].

Цель: оценить эффективность влияния блокады индуцибельной NO-синтазы (iNOS) на показатели коагуляционного и фибринолитического потенциала крови, процессы ПОЛ и морфогенез дистрофической язвы при моделировании денервации конечности.

Материалы и методы. Исследования проведены на нелинейных белых лабораторных крысах – самцах (n=38) в соответствии с этическим кодексом, изложенным в Директиве 2010/63/EU (наркоз - Телазол 100мг (Zoetis Inc, США)). В состав экспериментальных групп вошли интактные и ложнооперированные животные, с односторонней перерезкой седалищного нерва, крысы с перерезкой седалищного нерва и введением амингуанидина сульфат (Россия; внутривенно, 50 мг/кг., ежедневно в течение 14 дней) [5]. Комплекс исследований включил изучение показателей гемостаза (диагностикумы НПО «Ренам») и активность процессов свободно-радикального окисления в периферической крови у выживших животных [2]. Для оценки факторов, участвующих в образовании активной протромбиназы по внутреннему механизму, оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, АЧТВ-тест), а факторов, участвующих в образовании протромбиназы по внешнему механизму - протромбиновое время (ПВ; Тромбопластин, Диагем-П). Фибринолитическую активность плазмы исследовали по тесту «XIIa-зависимый фибринолиз». О степени эндотелиальной дисфункции судили по активности фактора фон-Виллебранда (vWF; Виллебранд-реагент). Активность каталазы определяли по скорости разрушения перекиси водорода ферментом (Королук М.А с соавт., 1988), интенсивность ПОЛ - по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой (реагенты ТБК Агат, Агат-Мед). Морфологический анализ кожных ран и подлежащих тканей в области скакательного сустава денервируемой конечности проводили на основе макро- и микропрепаратов, изготавливаемых по общепринятой гистологической методике. Статистический анализ полученных данных обрабатывали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) на базе программного обеспечения Statistica 6.0, SPSS 20 for Windows; результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что моделирование денервационного синдрома через 14 дней после перерезки седалищного нерва сопровождалось развитием эндотелиальной дисфункции. Проявлением тромбогенности сосудистой стенки выступило повышение активности vWF ($p < 0,05$), сдвиг реологических свойств потока крови в сторону гиперкоагуляции по тесту АЧТВ ($p < 0,05$) и удлинение времени лизиса сгустка ($p < 0,05$) относительно ложнооперированных животных [1]. Дисбаланс в системе гемостаза проявился гипокоагуляцией по тесту ПВ ($p < 0,05$). Повышение концентрации МДА ($p < 0,01$), зафиксированное в опытах и свидетельствующее об активации ПОЛ, можно рассматривать в качестве фактора, индуцирующего развитие эндотелиальной дисфункции [2].

Известно, что амингуанидин, являясь блокатором индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS), способствует торможению образования пероксинитрита, обладающего цитотоксическим эффектом в реакциях свободно-радикального окисления [3, 5]. Уменьшение деструктивного влияния продуктов липопероксидации на структуры эндотелия и ткани денервируемой конечности на фоне введения амингуанидина проявилось снижением уровня МДА в крови ($p < 0,05$), повышением антиоксидантной активности каталазы ($p < 0,01$) и снижением активности vWF на 45% относительно показателей, полученных в опытах с перерезкой седалищного нерва без его введения. Это подтвердила выявленная отрицательная корреляционная связь между каталазой и vWF ($r_s = -0,79$; $p < 0,01$). Одновременно повысилась фибринолитическая активность плазмы крови: время лизиса эглобулинов было ускорено в системном кровотоке ($p < 0,01$); восстановились параметры АЧТВ и ПВ, что можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание оптимума органного кровотока.

При выпадении трофических влияний седалищного нерва зафиксировали фибриллярные подергивания денервированных мышц. Гистологические исследования показали соответствие структурных изменений в дерме в области скакательного сустава конечности картине

дистрофической язвы, которые были менее выражены у крыс в условиях введения аминогуанидина. При денервации конечности выявили расстройства кровообращения, отек сетчатого слоя дермы и подкожной клетчатки, периваскулярный отек, стаз и полнокровие, рабдомиолиз с грубой нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией, вакуолизацию базальных слоев эпителия, участки аксональной дегенерации (Рисунок 1). У крыс с введением аминогуанидина клетки эпидермиса имели правильную форму и размеры, без признаков дистрофии; границы между слоями эпидермиса четкие, коллагеновые волокна более организованы; паракератоз, отек, полнокровие, инфильтрация и фиброз были менее выражены (Рисунок 2). Положительная динамика морфогенеза тканей денервированной конечности может быть связана как с улучшением гемореологических свойств органного кровотока, так и с ингибированием каталазой повышенной активности универсального транскрипционного фактора NF-κB, управляющего транскрипцией генов, связанных с воспалением, апоптозом клеток и аутоиммунными процессами в условиях окислительного стресса на фоне введения аминогуанидина как эндотелиопротектора.

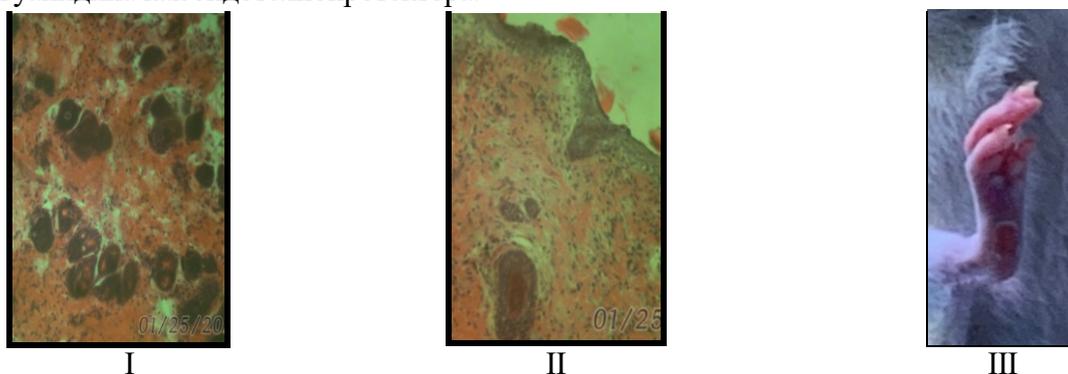


Рисунок 1. Перерезка седалищного нерва на 14 сутки (макро- и микропрепараты). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

Примечание. Опыт - денервация конечности (I, II, III препарат)

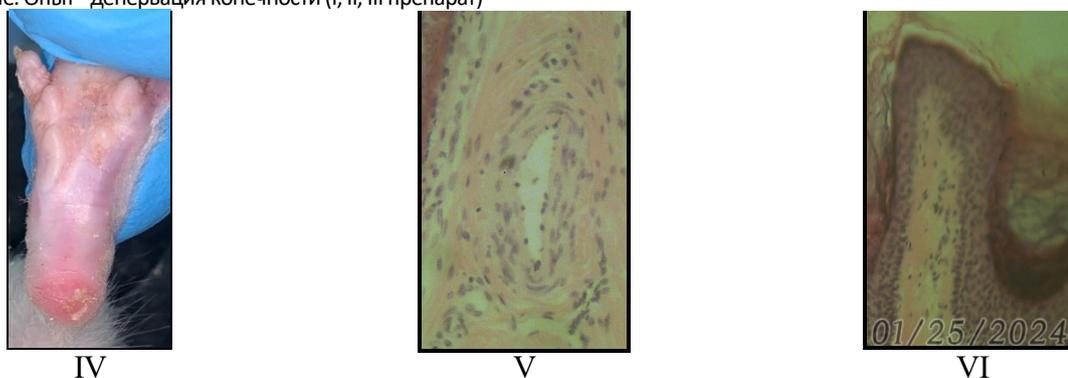


Рисунок 2. Опыт - денервация конечности при введении аминогуанидина (IV, V, VI препарат)

Заключение. Применение аминогуанидина (блокатор iNOS) при перерезке седалищного нерва способствовало восстановлению коагуляционного потенциала крови на фоне ускорения лизиса эуглобулинов, снижения интенсивности ПОЛ, повышения активности каталазы по сравнению с денервацией конечности без применения аминогуанидина. Оптимизация показателей гемостаза, фибринолиза, органного кровообращения и микроциркуляции, о чем свидетельствовало снижение активности маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда, содействовало процессам репарации тканей в области нейродистрофической язвы скакательного сустава. Выявленный нейропротективный эффект аминогуанидина, вероятно, связан с коррекцией негативных последствий избыточной концентрации монооксида азота в условиях введения блокатора индуцибельной NO-синтазы и является перспективным для патогенетического

обоснования разработки средств профилактики и терапии нейродистрофических нарушений в тканях и мышцах, в том числе посттравматической нейропатии.

Литература (references)

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, №1(61). – С. 4-15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
2. Лукина С.А., Трушникова Р.В., Тимофеева М.Р. и др. Гемостазконтролирующая активность и водный баланс легких в динамике экспериментальной ишемии мозга // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – Т.47, №1. – С.80-86.
3. Смирнов А.В., Пашышин Н.Г., Слиецанс А.А. и др. Роль NO-системы в морфогенезе заживления кожных ран при сахарном диабете // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 10-13.
4. Спасов А.А., Говорова Ю.А., Науменко Л.В. и др. Влияние аминоганидина на катарактогенез в условиях экспериментального сахарного диабета // Российский медицинский журнал. 2019. – Т.25, №5-6. – С. 303-308.
5. Pasten C., Lozano M., Rocco J. et al. Aminoguanidine prevents the oxidative stress, inhibiting elements of inflammation, endothelial activation, mesenchymal markers, and confers a renoprotective effect in renal ischemia and reperfusion // Antioxidants (Basel). – 2021. – V.10, N11. – P. 1724. DOI: 10.3390/antiox10111724

УДК 535.8, 612.114
EDN CSCIOO
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.42

□ СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И МИКРОРЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Умеренков Д.А.¹, Ермолинский П.Б.¹, Гурфинкель Ю.И.², Дячук Л.И.², Луговцов А.Е.¹, Приезжев А.В.¹

¹Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1-2.

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10
umerenkov.da19@physics.msu.ru – Умеренков Д.А.

Резюме. В данной работе с помощью метода лазерной агрегометрии и оптического пинцета *in vitro*, а также методом цифровой капилляроскопии *in vivo* были измерены параметры микрореологии и микроциркуляции крови, характеризующие её течение. Был проведён анализ взаимосвязи параметров капиллярного кровотока, измеренных *in vivo*, и микрореологических параметров крови, измеренных *in vitro*, у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Было показано, что увеличение числа проходящих через капиллярное русло эритроцитарных агрегатов приводит к значительному уменьшению скорости капиллярного кровотока, что может быть объяснимо компенсаторными процессами. Также для группы пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение скорости агрегации эритроцитов и гидродинамической прочности агрегатов, сил агрегации и дезагрегации по сравнению с контрольной группой. Была показана возможность использования данных методов для оценки изменений микрореологических и микроциркуляторных показателей крови.

Ключевые слова: агрегация эритроцитов, микрореология, микроциркуляция, оптические методы, сахарный диабет.

□ INTERRELATION OF MICROCIRCULATION AND MICRORHEOLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Umerenkov D.A.¹, Ermolinskiy P.B.¹, Gurfinkel Yu.I.², Dyachuk L.I.², Lugovtsov A.E.¹, Priezzhev A.V.¹

¹Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics
1-2, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center
27, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia
umerenkov.da19@physics.msu.ru – Umerenkov D.A.

Abstract. In this study, the parameters of blood microcirculation and microrheology were measured using the methods of laser aggregometry and optical tweezers *in vitro*, as well as the method of digital capillaroscopy *in vivo*. It was shown that in patients suffering from type 2 diabetes mellitus, an increase in the number of erythrocyte aggregates passing through the capillaries leads to a significant decrease in the velocity of the capillary blood flow, which can be explained by compensatory processes. Also, for the group of patients, a statistically significant increase in the rate of erythrocyte aggregation and the hydrodynamic strength of aggregates, erythrocyte aggregation and disaggregation forces were observed compared to the control group. We have demonstrated the possibility of using these methods to assess changes in microrheological and microcirculatory parameters of the blood.

Key words: erythrocyte aggregation, microrheology, microcirculation, optical methods, diabetes mellitus.

Введение. Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, при которых хроническая гипергликемия приводит к патологическим изменениям большинства органов и систем. Распространенность СД стремительно растет, так, по данным Всемирной организации

здравоохранения, с 1980 по 2018 год заболеваемость СД в мире выросла почти втрое [1]. Одним из осложнений СД является специфическое поражение микрососудистого русла. У людей, страдающих СД, также наблюдается нарушение реологических свойств крови, определяющих кровотоки в сосудистой системе. Поскольку эритроциты составляют основную часть цельной крови, в нормальном состоянии кровотоки можно рассматривать как движение только эритроцитов, способных к деформации и агрегации [2]. При соприкосновении клеток возникает сила агрегации, способствующая образованию агрегата [3]. Агрегация — обратимый процесс: в норме процесс агрегации и дезагрегации эритроцитов происходит непрерывно в кровотоке. Эти процессы нарушаются при различных патологиях [4]. Хроническая гипергликемия приводит к комплексу структурных изменений эритроцитов, что способствует нарушению микрореологических свойств клетки. Нарушение структуры мембраны эритроцитов приводит к снижению концентрации молекул сиаловых кислот, несущих отрицательный заряд на клеточной мембране, что способствует снижению сил электростатического отталкивания эритроцитов, и повышению их способности к агрегации. Комплекс метаболических и, как следствие, структурных изменений эритроцитов также приводит к снижению деформируемости клеток [5].

Цель исследования. Целью работы является изучение *взаимосвязи* параметров капиллярного кровотока, измеренных *in vivo*, и микрореологических параметров крови, измеренных *in vitro*, у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Методика. Оценка параметров агрегации эритроцитов производилась с помощью метода лазерной агрегометрии, реализованного в агрегометре-деформометре Реоскан (RheoMediTech, Республика Корея). По кинетикам агрегации, получаемым на образцах цельной крови, производился расчёт следующих параметров агрегации эритроцитов (рис. 1): Индекс агрегации (AI) — доля эритроцитов, агрегировавших в течение первых 10 секунд процесса спонтанной агрегации. Критическое сдвиговое напряжение (CSS) — это минимальное напряжение сдвига, позволяющее разбить агрегаты на отдельные клетки; характеризует гидродинамическую прочность агрегатов. Характерное время агрегации ($T_{1/2}$) — время, в течение которого интенсивность света, рассеянного вперед, достигает половины значения интенсивности, соответствующего максимальной агрегации эритроцитов в образце на кривой кинетики агрегации.

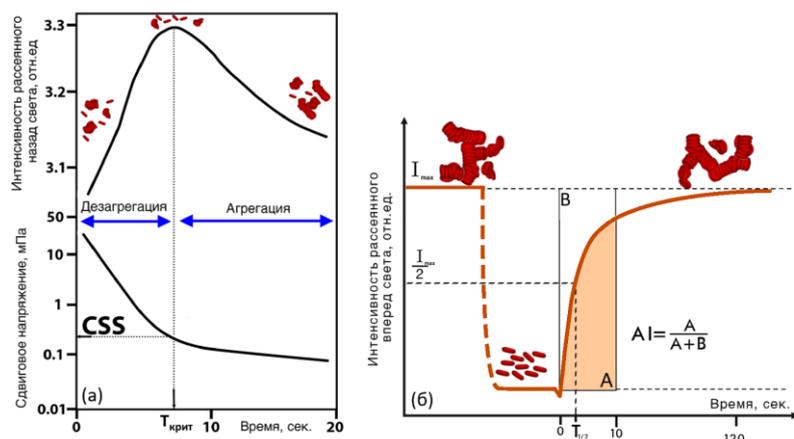


Рисунок 1. (а) (внизу) Сдвиговое напряжение в микроканале как функция времени; (вверху) интенсивность обратного рассеянного света от образца цельной крови в микроканале как функция времени. (б) Интенсивность рассеянного вперед света от образца цельной крови в камере как функция времени во время спонтанной агрегации эритроцитов.

Лазерный пинцет использовался для измерения характерного времени агрегации и сил агрегации на уровне отдельных клеток. Методом цифровой капилляроскопии измерялись следующие параметры кровотока в капиллярах ногтевого ложа человека *in vivo*: скорость капиллярного кровотока (CBV), число агрегатов, проходящих через капиллярное русло агрегатов на погонный миллиметр и в минуту.

Венозная кровь для экспериментов забиралась у здоровых доноров (n=44) и пациентов, страдающих СД 2 типа (n=85).

Оценка статистической значимости различий параметров, измеренных у испытуемых из разных групп, производилась с помощью теста Бруннера-Мюнцеля. Две группы выборки считались различными статистически значимо, если значение p было меньше 0,05.

Результаты. Результаты демонстрируют статистически значимое увеличение AI на $(22 \pm 2)\%$ и, как следствие, уменьшение $(T_{1/2})$ на $(51 \pm 5)\%$, а также увеличение CSS на $(24 \pm 3)\%$ у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (рис.2). Можно сделать вывод о повышенной агрегации эритроцитов у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой.

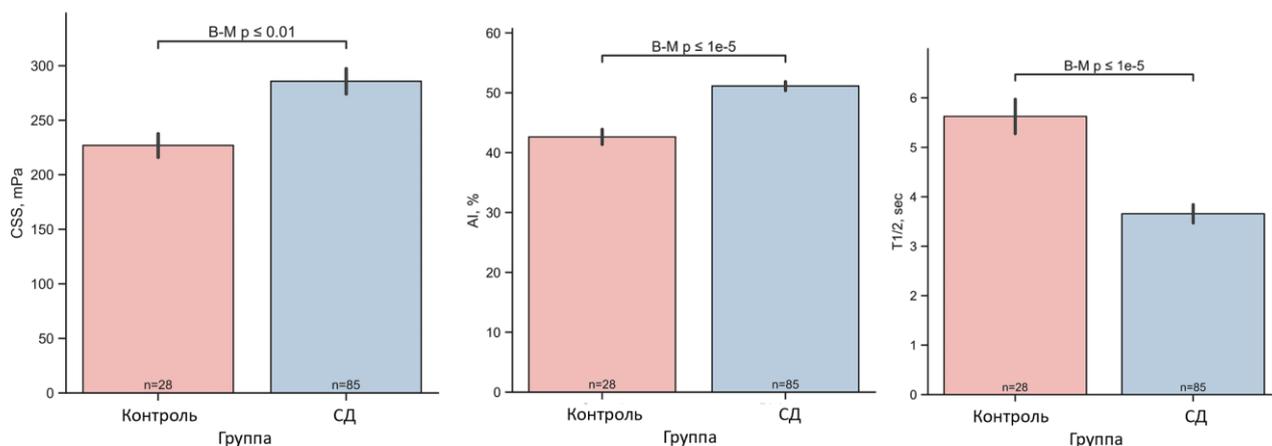


Рисунок 2. CSS, AI и характерное время агрегации ($T_{1/2}$) эритроцитов, измеренные *in vitro* методом лазерной агрегометрии для контрольной группы и группы пациентов с СД 2 типа.

Время агрегации пары эритроцитов, измеренное с помощью лазерного пинцета статистически значимо меньше у пациентов с СД 2 типа на $(27 \pm 6)\%$ по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами, полученными с использованием методов лазерной агрегометрии. Сила дезагрегации статистически значимо увеличивается, что может указывать на повышенную способность эритроцитов к агрегации у группы пациентов (рис. 3).

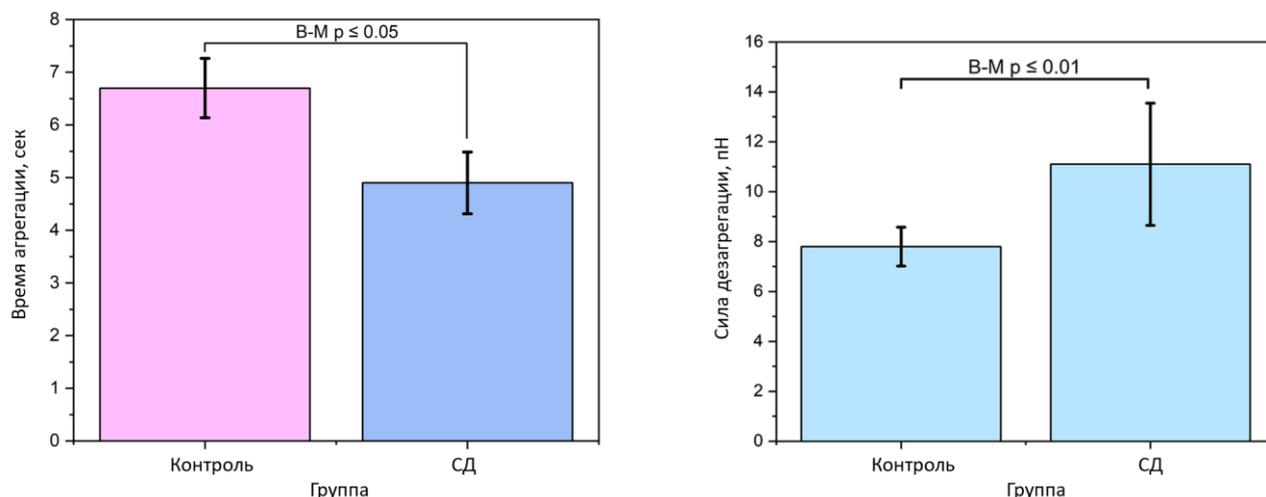


Рисунок 3. Время агрегации и сила дезагрегации эритроцитов, измеренные *in vitro* с помощью лазерного пинцета для контрольной группы и группы пациентов с СД 2 типа.

Скорость капиллярного кровотока, измеренная *in vivo*, значительно снижается при СД 2 типа на $(56 \pm 17)\%$ по сравнению с контрольной группой. Было также показано, что у пациентов с СД 2 типа количество агрегатов в минуту, текущих в капиллярном кровотоке, увеличивается на 80%, а количество агрегатов на погонный миллиметр увеличивается на 98% по сравнению с контрольной группой, что может быть объяснимо компенсаторными процессами (рис.4).

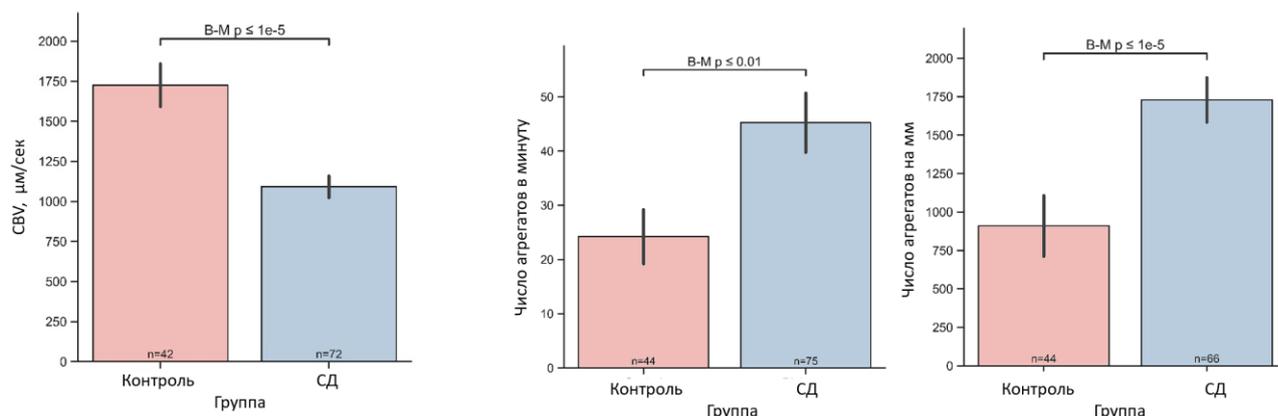


Рисунок 4. Скорость капиллярного кровотока CBV, количество агрегатов в минуту и на погонный миллиметр, измеренные *in vivo* для контрольной группы и группы пациентов с СД 2 типа.

Выводы. Результаты демонстрируют статистически значимое увеличение AI, CSS и уменьшение характерного времени агрегации ($T_{1/2}$) у пациентов, страдающих СД 2 типа, по сравнению с контрольной группой. Время агрегации пары эритроцитов сокращается у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами, полученными с использованием методов лазерной агрегометрии, сила дезагрегации увеличивается. Величина скорости капиллярного кровотока, измеренная *in vivo*, достоверно снижается при СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа количество агрегатов в минуту, текущих в капиллярном кровотоке, увеличивается на 80%, а количество агрегатов на погонный миллиметр увеличивается на 98% по сравнению с контрольной группой. Это может привести к повышению вязкости крови, что затрудняет перемещение эритроцитов по кровеносным сосудам и снижает их способность доставлять кислород тканям. Изменение этих параметров может привести к повышению риска образования тромбов и закупорки сосудов, стазу. Мы показали возможность использования лазерной агрегометрии, цифровой капилляроскопии и лазерного пинцета для оценки изменений микрореологических и микроциркуляторных параметров крови.

Литература (references)

1. Global report on diabetes. World Health Organization, Switzerland, Geneva, 2018.
2. Sokolova I.A. Aggregation of erythrocytes // Regional blood circulation and microcirculation –2010. – V.4. – P. 4-6. DOI: 0.24884/1682-6655-2010-9-4-4-26
3. Khokhlova M.D. et al. Peculiarities of RBC aggregation studied by double trap optical tweezers // Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care II. – SPIE, 2010. – V.7715. – P. 116-123. DOI: 10.1117/12.854502
4. Fabrichnova A.A. et al. Assessment of the forces of pair interaction of erythrocytes during their aggregation by the optical tweezers in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus // Regional blood circulation and microcirculation. – 2021. – V.20, N1. – P. 77-83. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-77-83
5. Budak Y. et al. Erythrocyte membrane anionic charge in type 2 diabetic patients with retinopathy //BMC ophthalmology. – 2004. – V.4. – P. 1-6. DOI: 10.1186/1471-2415-4-14

УДК 611.81.018.82:615.21:569.323.4

EDN DHHDDL

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.43

□ **ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ИЗОПРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИДА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС**

Василевич М.В., Ходосовский М.Н., Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

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

Maryiavas.job@gmail.com – Василевич М.В.

Резюме. Наиболее типичными проявлениями патологии мозга при недостаточности кровообращения являются когнитивные расстройства – нарушение памяти, способности к обучению, отсутствие собственного мнения, нарушение эмоционального контроля и социального поведения.

Наличие сердечно-сосудистой патологии является причиной развития когнитивных нарушений. Целью работы стал анализ изменений морфологических характеристик нейронов фронтальной коры головного мозга крыс при ишемии миокарда. Было выявлено, что при экспериментальной ишемии миокарда наблюдалось уменьшение размеров нейронов и деформация перикарионов. Количество гиперхромных сморщенных нейронов возрастало. Сморщенные нейроны составляли большинство клеток в изучаемом отделе коры.

Ключевые слова: крысы, ишемия миокарда, церебральная ишемия, кора головного мозга

□ **EFFECT OF ISOPRENALINE HYDROCHLORIDE ADMINISTRATION ON MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PYRAMIDAL NEURONS OF RAT FRONTAL CORTEX**

Vasilevich M.V., Khodosovsky M.N., Bon E.I., Maksimovich N.E.

Grodno State Medical University

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

Maryiavas.job@gmail.com - Vasilevich M.V.

Abstract. The most typical manifestations of brain pathology in circulatory insufficiency are cognitive disorders - memory impairment, learning ability, lack of own opinion, impaired emotional control and social behavior. The presence of cardiovascular pathology is the reason for the development of cognitive disorders. The aim of the work was to analyze the changes in the morphological characteristics of neurons of the frontal cortex of the rat brain during myocardial ischemia. It was revealed that in experimental myocardial ischemia there was a decrease in the size of neurons and deformation of perikaryons. The number of hyperchromic wrinkled neurons increased. The wrinkled neurons constituted the majority of cells in the studied cortical section.

Keywords: rats, myocardial ischemia, cerebral ischemia, cerebral cortex

Введение. Острый инфаркт миокарда является одним из наиболее серьезных осложнений ишемической болезни сердца, которая до сих пор остается основной причиной инвалидизации населения и смерти. Прогноз качества жизни после острого инфаркта миокарда определяется не только его типом, локализацией и распространенностью, а также развитием сопутствующих когнитивных расстройств [8]. У пациентов после перенесенного инфаркта миокарда деменция развивается в 5 раз чаще, чем в среднем по популяции людей [2]. Возможная связь когнитивных нарушений при сердечно-сосудистой патологии представляет интерес к дальнейшему активному научному поиску причин и патогенетических механизмов, обуславливающих эту взаимосвязь.

Цель работы: анализ изменений морфологических характеристик нейронов фронтальной коры головного мозга крыс при ишемии миокарда.

Методика. Эксперименты выполнены на 12 самцах беспородных белых крыс с начальной массой 240±20 г. с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Животных содержали в кондиционируемом помещении (22°C) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде, группами не более 5-ти особей в клетке вивария.

Экспериментальная ишемия миокарда моделировалась путем подкожного введения изопротеренола гидрохлорид (Sigma) дважды с интервалом 24 часа в дозах 80 мг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор натрия хлорида в эквивалентных объемах. Животные были разделены на 2 группы по 6 в каждой: I группа — контроль; II группа «Изопротеренол 80» — подкожное введение изопротеренола в дозе 80 мг/кг. Забор материала осуществлялся через 24 часа после последней инъекции препарата. После декапитации быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в растворе формалина. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию фронтальной коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [7]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя париетальной коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. На парафиновых срезах определяли число больших пирамидных нейронов на единицу площади срезов коры головного мозга. Среди общего количества выделяли клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии). Выделяли несколько типов: нормохромные — умеренно окрашенные; гиперхромные — темные; гиперхромные — очень темные, с деформированными перикарионами; гипохромные — светло окрашенные. Подсчитывалось количество каждого типа клеток. После предварительной проверки на нормальность распределения показатели полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана, LQ — значение нижнего квартиля; UQ — значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при $p < 0,05$ (Mann-Whitney Utest).

Результаты исследования. При экспериментальной ишемии миокарда нейроны теменной коры уменьшались в размерах — на 3,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Форма нейронов незначительно менялась — они становились более вытянутыми (на 6,4%), ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, в то время как форм-фактор (показатель округлости перикарионов) снизился на 5,5% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Изменение площади перикарионов, фактора элонгации и форм-фактора нейронов 5-го слоя фронтальной коры крыс, * — $p < 0,05$.

Площадь, мкм ²	
Группа животных	Фронтальная кора
Контроль	111,825 (99,0;129,4)
Опыт	108,12 (91,957;121,63)
Фактор элонгации, ед.	
Группа животных	Фронтальная кора
Контроль	1,325 (1,29;1,39)
Опыт	1,41 (1,39;1,5)
Форм фактор, ед.	
Группа животных	Фронтальная кора
Контроль	0,82 (0,8;0,85)
Опыт	0,775 (0,73;0,79)

Количество нормохромных нейронов уменьшилось на 8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Количество гиперхромных нейронов возрастало в 2 раза. Появились гиперхромные сморщенные нейроны, их количество составляло 4.5% от количества всех нейронов (табл. 2).

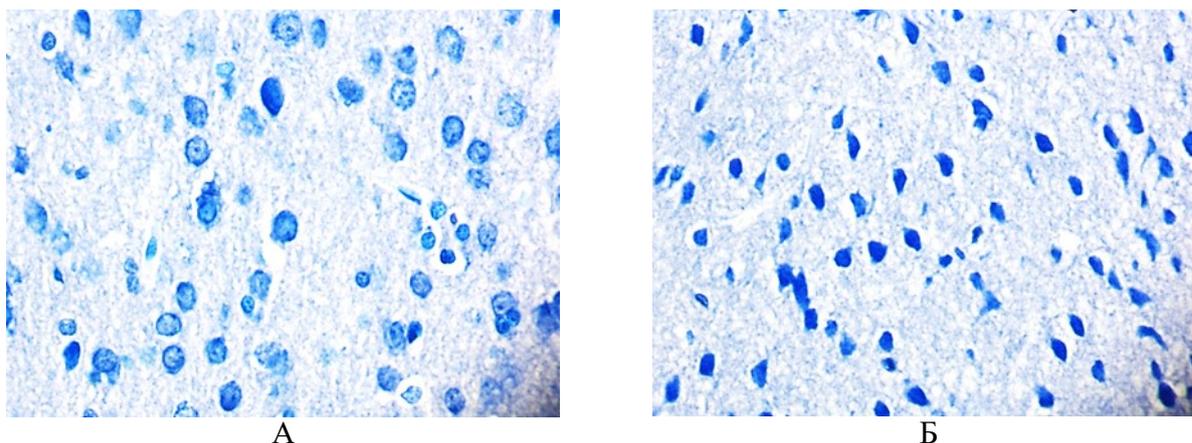


Рис. 1. Нейроны пятого слоя фронтальной коры. А. – до введения изопреналина (преобладание нормохромных нейронов), Б – после введения изопреналина (преобладание гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. Объектива ×40.

Таблица 2. Количество нейронов с различной степенью хромотофилии цитоплазмы в фронтальной коре головного мозга до и после введения изопреналина (Ме (25%; 75%)).

Тип нейрона Группа	Гиперхромные нейроны	Нормохромные нейроны	Гипохромные нейроны	Сморщенные нейроны
Контроль Ме (25%;75%)	536 (402; 536)	12797 (12730; 12864)	134 (0; 536)	0 (0; 0)
Опыт Ме (25%;75%)	804 (536; 938)	11792 (11658;12194)	268 (134; 402)	536 (402; 536)

По данным литературы, гиперхромные нейроны считаются как ишемически-измененные клетки [4]. Появление сморщенных темных клеток в условиях гипоксии и аноксии является универсальной и наиболее тяжелой формой реактивных и патологических изменений нейронов, которая сопровождается изменением не только скорости метаболизма, но и тинкториальных свойств цитоплазмы, а также кариоплазмы клеток и различной степенью ультраструктурных изменений цитоплазматических органелл клетки [6].

Известно, что интенсивная окраска цитоплазмы нейронов характеризует преобладание образования белка над его утилизацией [6]. Однако, ряд авторов считает, что гиперхромный нейрон, посредством суперэкспрессии амплифицированных генов, является клеткой, способной к интенсивному синтезу белка, который идет на их собственные потребности [5].

Сморщенные нейроны представляют собой клетки с угнетением функциональной активности. Характерная их форма связана с патологическими необратимыми изменениями водно-солевого обмена [1].

В зависимости от условий функционирования нейроны с начальными признаками гипер- и гипохромии могут превращаются либо в клетки-тени (гипохромные), либо в сморщенные гиперхромные нейроны с последующим колликативным и коагуляционным некрозом или апоптозом [5].

Заключение. Полученные данные о гистологических изменениях нейронов фронтальной коры головного мозга при экспериментальной ишемии миокарда дают основу для дальнейшего детального изучения изменений головного мозга, определения патогенетических механизмов, создавая фундаментальную базу для изучения свойств нейронов, в том числе перехода их из одного функционального состояния в другое.

Литература (references)

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н, Мосин О.В., Сульжицкий А.Г. Динамика морфологических изменений пирамидных нейронов филогенетически разных

- отделов коры головного мозга крыс при тотальной церебральной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. №2. – С. 5-12.
2. Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. —2012. – №5. – С. 28.
3. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С. 81-86.
4. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство: монография. – Москва. Изд. Научный мир, 2010. – 155 с.
5. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с.
6. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // Brain Research. –2009. – N1270. – P. 152-156. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
7. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
8. Thong Elizabeth Hui En et al. Acute Myocardial Infarction and Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Review // Biology. – 2023. – V.12, N8. – P. 1154. DOI: 10.3390/biology12081154

УДК 616.517; 616-005.3
EDN DHRZQT
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.44

□ СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

Васильев П.В., Волкова Г.Н., Воробьева А.А.

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9-11.
p.v.vasiliev@spbu.ru – Васильев П.В.

Резюме. Целью работы было исследование микроциркуляции у пациентов с псориазом с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В основную группу вошли 53 пациента с вульгарным псориазом, в контрольную – 20 пациентов. В основной группе отмечался более низкий уровень амплитуды миогенных флуксуций и более высокие значения показателя шунтирования. Были выявлены корреляции показателей ЛДФ с величиной СОЭ и С-реактивного белка. Выявленные изменения подчёркивают целесообразность дальнейших исследований микроциркуляторных расстройств у данной группы пациентов.

Ключевые слова: псориаз, патология микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, шунтирование кровотока

□ SPECTRAL INDICATORS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Vasilev P.V., Volkova G.N., Vorobeveva A.A.

Saint Petersburg State University
7-9-11, Universitetskaya emb., Saint-Petersburg, 199034, Russia
p.v.vasiliev@spbu.ru – Vasilev P.V.

Abstract. The aim of the study was to investigate microcirculation in patients with psoriasis using laser Doppler flowmetry (LDF). The main group included 53 patients with vulgar psoriasis, the control group - 20 patients. In the main group, there was a lower level of amplitude of myogenic fluxmotion and higher values of the shunt index. Correlations of LDF indicators with the values of ESR and C-reactive protein were identified. The identified changes emphasize the feasibility of further research into microcirculatory disorders in this group of patients.

Key words: psoriasis, microcirculation pathology, laser Doppler flowmetry, blood flow shunting

Введение. Состояние микроциркуляции играет важную роль в патогенезе псориаза. В основе ревматологической патологии лежат иммуновоспалительные реакции, оказывающие влияние на состояние микроциркуляторного русла. Известно, что микрососудистые изменения происходят на ранних стадиях развития псориазических поражений [2]. Выраженность микроциркуляторных нарушений при псориазе коррелирует с тяжестью течения псориаза. Кроме того, от 6,2 до 48% пациентов с псориазом страдают псориазическим артритом [4]. Заболевание характеризуется выраженным влиянием на качество жизни, клиническим полиморфизмом, непостоянством жалоб, сходством с другими спондилоартритами и несвоевременной диагностикой. Предполагается, что задержка диагностики даже на полгода может способствовать утяжелению течения данного заболевания [3].

Таким образом, выявление микрососудистых изменений может иметь важное диагностическое значение. Одним из специализированных неинвазивных методов исследования микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [1]. Представляет интерес изучить возможности данного метода в оценке особенностей микроциркуляции у больных псориазом.

Цель исследования. Целью настоящей работы было исследование особенностей микроциркуляции у пациентов с псориазом с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Методика. Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер». В основную группу исследования вошли 53 пациента с вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии. Контрольную группу составили 20 пациентов сходного возраста с достоверно исключённым псориазом. Протокол исследования включал опрос пациента, заполнение скринингового опросника PEST, а также анализ сведений из медицинской карты стационарного больного. Затем каждому пациенту выполнялось 20-минутное исследование микроциркуляции с помощью диагностической системы «Лазма МЦ-1» (НПП «Лазма», Россия). Датчик размещался на неизменённой коже на тыльной стороне кисти в области дистального межфалангового сустава 2-го пальца. Полученные ЛДФ-граммы подвергались спектральному анализу с помощью вейвлет-преобразования, с использованием оригинального программного обеспечения. Рассчитывались амплитуды основных компонентов спектра ЛДФ-сигнала: эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных флаксмоций. Каждый показатель рассчитывался как в абсолютной величине, так и с нормированием к среднему значению показателя микроциркуляции. Для оценки межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни, рассчитанный с помощью программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Для корреляционного анализа рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

У пациентов основной группы отмечался значимо более низкий уровень амплитуды миогенных флаксмоций в абсолютной величине ($p=0,03$) (рис. 1):

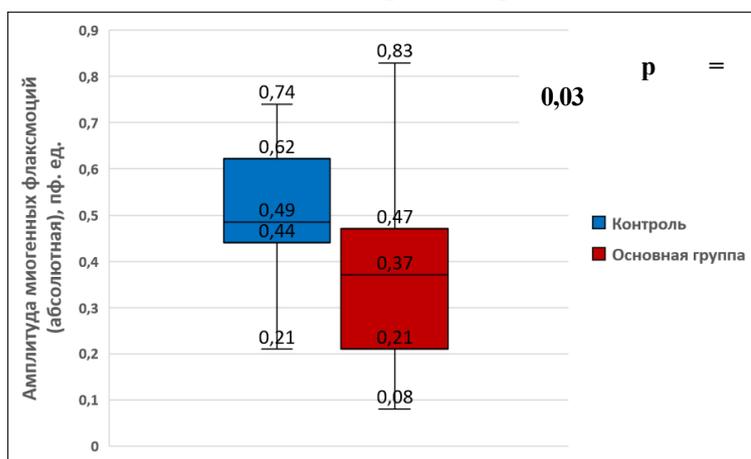


Рисунок 1. Амплитуда миогенных флаксмоций (абсолютная), пф.ед.

Также в основной группе отмечался достоверно более низкий уровень амплитуды миогенных флаксмоций при нормировании к средней величине показателя микроциркуляции ($p=0,03$). (рис. 2):

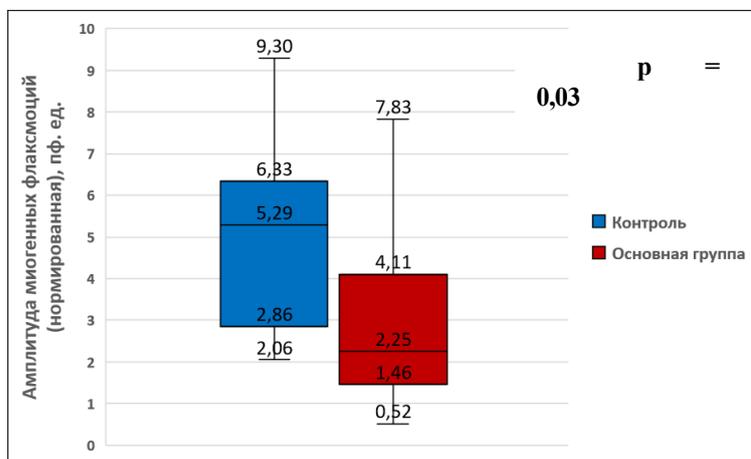


Рисунок 2. Амплитуда миогенных флаксмоций (нормированная), пф.ед.

При этом в основной группе регистрировались достоверно более высокие ($p=0,04$) значения показателя шунтирования кровотока (рис. 3):

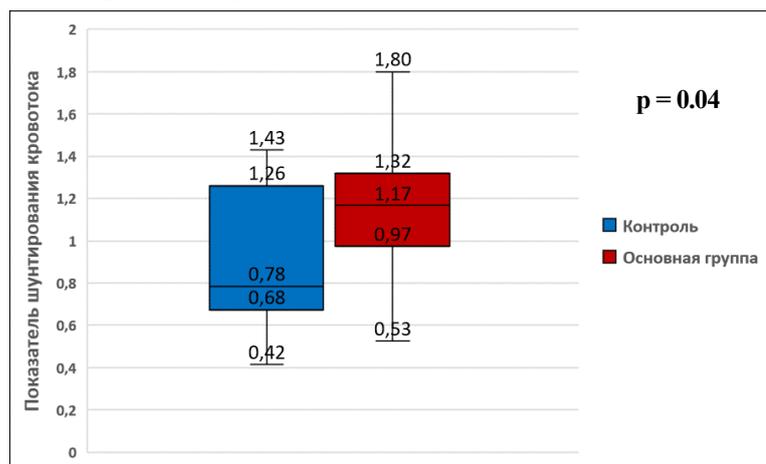


Рисунок 3. Показатель шунтирования кровотока

Наличие в основной группе значимо более низкого уровня амплитуды миогенных флаксмоций указывает на то, что в этой группе имеют место дисфункция микроциркуляции и изменение мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло. При снижении активных вазомоций, в значительной части микроциркуляторного русла объемный кровоток сокращается, а в тканях появляются признаки застоя крови. Снижение вазомоций ведет к шунтированию кровотока. Таким образом, снижение показателя миогенных флаксмоций и рост показателя шунтирования свидетельствуют о возникновении дисбаланса регуляции микроциркуляторного кровотока, снижении его нутритивного характера и ухудшении сосудистой трофики кожи.

При анализе корреляций спектральных показателей ЛДФ с данными лабораторных исследований были получены значимые корреляции с величиной СОЭ и С-реактивного белка (С-рб): отрицательные – для амплитуды миогенных флаксмоций, и положительные – для показателя шунтирования кровотока. Значения коэффициентов корреляции приведены в таблице 1.

Таблица 1. Корреляции показателей ЛДФ с величиной СОЭ и С-реактивного белка

	Амплитуда миогенных флаксмоций	Показатель шунтирования кровотока
СОЭ	$r = -0,77$ $p < 0,01$	$r = 0,79$ $p < 0,01$
С-реактивный белок	$r = -0,49$ $p = 0,01$	$r = 0,45$ $p = 0,02$

СОЭ и С-реактивный белок являются маркерами воспалительного процесса. Полученные данные свидетельствуют о том, что угасание миогенной активности и рост шунтирования кровотока коррелируют с активностью воспалительного процесса.

Выводы. На основании полученных результатов нами были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с псориазом отмечается нарушение микроциркуляции, характеризующаяся снижением активной миогенной модуляции.
2. Рост показателя шунтирования свидетельствует о возникновении дисбаланса регуляции микроциркуляторного кровотока, снижении его нутритивного характера и ухудшении сосудистой трофики кожи.
3. У пациентов с псориазом отмечаются корреляция между величиной СОЭ и С-реактивного белка и показателями ЛДФ: отрицательная – с амплитудой миогенных флаксмоций, положительная – с показателем шунтирования кровотока.

Выявленные изменения согласуются с современными представлениями о патогенезе псориаза и подчёркивают целесообразность дальнейших исследований микроциркуляторных расстройств у данной группы пациентов.

Литература (references)

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей – М.: издательская группа URSS, 2014. – 498 с.
2. Шишкин А.Н., Николаева А.А. Особенности микроциркуляции при псориатическом артрите // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т.20, №3. – С. 11-17. DOI:10.24884/1682-6655-2021-20-3-11-17
3. Orbai A.M. Updating the Psoriatic Arthritis (PA) Core Domain Set: A Report from the PA Workshop at OMERACT 2016 // The Journal of Rheumatology. – 2017. – V.44, N10. – P. 1-17. DOI: 10.3899/jrheum.160904
4. Shah K. et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis // RMD Open. – 2017 – V.3, N2. – P. 571-588. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000588

УДК 616-001.41
EDN ВОРТGW
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.45

□ ПАРАМЕТРЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ГОЛЬМИЕВОГО ЛАЗЕРА

Асташов В.В.¹, Новокрещенов П.В.¹, Козлов В.И.¹, Дуванский В.А.¹, Копьева М.С.^{1,2},
Филатова С.А.²

¹ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

²ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А. М. Прохорова Российской академии наук», ИОФ РАН, г. Москва, Россия
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
astashov_vv@pfur.ru – Асташов В.В.

Резюме. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии проведено исследование параметров микроциркуляции кожи экспериментальных животных на 3 сутки после воздействия излучения волоконного (Ho³⁺) лазера в непрерывном режиме излучения с различной экспозицией. Выявлены характерные изменения крово- и лимфотока по периферии линии разреза кожи, степень выраженности которых зависит от длительности экспозиции лазерного излучения. При длинной экспозиции излучения показатели крово- и лимфотока уменьшаются на краю раны и в зоне термического повреждения, а при короткой – наоборот возрастают.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, гольмиевый волоконный лазер, кожа, микроциркуляция крови и лимфы

□ PARAMETERS OF SKIN MICROCIRCULATION AFTER EXPOSURE TO HIGH-
ENERGY RADIATION OF HOLMIUM LASER

Astashov V.V.¹, Novokreshchenov P.V.¹, Kozlov V.I.¹, Duvansky V.A.¹, Kopyeva M.S.^{1,2},
Filatova S.A.²

¹Peoples' Friendship University of Russia, RUDN University, Moscow, Russia

²Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, GPI RAS,
Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia
astashov_vv@pfur.ru – Astashov V.V.

Abstract. Using the laser doppler flowmetry method, the parameters of skin microcirculation in experimental animals were studied on the 3rd day after exposure to fiber Ho laser radiation in a continuous radiation mode with different exposures. Characteristic changes in blood and lymph flow along the periphery of the skin incision line were revealed, the degree of expression of which depends on the duration of laser radiation exposure. With a long radiation exposure, the blood and lymph flow indicators decrease at the edge of the wound and in the zone of thermal damage, and with a short one, on the contrary, they increase.

Key words: laser doppler flowmetry, holmium fiber laser, skin, blood and lymph microcirculation

Введение. Волоконные лазерные системы являются наиболее распространенными в использовании и имеют множество преимуществ по сравнению с другими лазерными системами на основе объемных или газонаполненных резонаторов.

Наиболее удачными и широко применяемыми являются волокна на основе силикатных стекол, позволяющие получать компактные цельноволоконные схемы лазеров с простыми стандартными сращиваниями. Волокна на основе кремнезема, легированные ионами тулия (Tm³⁺) или гольмия (Ho³⁺), широко разрабатываются и используются для различных типов волоконных лазерных систем в спектральном диапазоне 2 мкм [6]. Наличие сильного поглощения воды в спектральном диапазоне 2 мкм делает эти источники перспективными для медицинских

применений [5]. То есть следует ожидать уменьшения глубины проникновения излучения в водонасыщенные ткани, что приведет к их прецизионной обработке с меньшим нагревом тканей.

Цель исследования. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии выявить параметры крово- и лимфотока по периферии лазерной раны кожи после воздействия высокоэнергетического излучения волоконного (Но3+) лазера в непрерывном режиме излучения с различной экспозицией в эксперименте.

Методика. Исследование было проведено на 30 мышах-самцах породы С₅₇ В16, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС). В работе использовали гольмиевый (Но3+) волоконный лазер с длиной волны 2100 нм, в непрерывном режиме излучения. В экспериментальных группах под этиминаловым наркозом наносили лазерную рану на кожу мышей, плотность мощности лазерного излучения составляла 31,8 Вт\см², а экспозиция воздействия излучения составляла 8 сек и 32 секунды, что задавалось скоростью движения наконечника лазера (1 мм\сек (2 группа) и 0,25 мм\сек (3 группа)). Все полученные данные сравнивали с интактными животными (контроль). Во 2-ой и 3-ей группе исследование параметров микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и забор материала для гистологического исследования производили на 3 сутки после нанесения лазерной раны. Под этиминаловым наркозом с помощью многоканального зонда производили синхронную регистрацию показателей микроциркуляции крови и лимфоотока в течение 4 минут методом ЛДФ на приборе ЛАЗМА СТ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) в зоне колликационного некроза (край раны) и в зоне термического повреждения (воспалительного отека) (ЗТП), располагающихся перпендикулярно и последовательно относительно края лазерной раны. Показатель микроциркуляции крови – ПК, определялся методом ЛДФ. Считается [3], что ПК определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их подвижностью (некоей усредненной скоростью эритроцитов). ПЛ – пропорционален произведению числа рассеивателей в лимфотоке на среднюю скорость их движения [1]. Полученные данные обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, определяли достоверности различий с помощью критерия Стьюдента; достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. ПК (показатель гемомикроциркуляции) имеет сложную природу, т.к. зависит от подвижности эритроцитов, их концентрации в микрососудах и в определенной степени от геометрии потока крови в тканях. Биомикроскопические исследования капилляров и других микрососудов в коже человека показывают, что основная масса эритроцитов сосредоточена в посткапиллярных венулах [4]. В силу этого примерно 50% величины регистрируемого сигнала ЛДФ обусловлена подвижностью эритроцитов в посткапиллярном сегменте микроциркуляторного русла. Результаты исследования свидетельствуют о том, что во 2-й экспериментальной группе показатели гемомикроциркуляции (ПК) на краю раны увеличивались на 28%, а в зоне ЗТП на 35% в сравнении с контролем. В 3-ей экспериментальной группе показатель ПК на краю раны уменьшился на 34%, а в зоне ЗТП на 5%, по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). Прирост ПК по периферии лазерной раны кожи во всех исследуемых зонах при меньшей экспозиции лазерного излучения, видимо, в большей мере обусловлен повышением уровня тканевого кровотока. Вероятно, это обусловлено биостимулирующим воздействием при рассеивании лазерного излучения в тканях кожи [2]. При увеличении экспозиции лазерного излучения (32 сек) выявлено снижение показателя ПК, что может свидетельствовать об угнетении периферического тканевого кровотока за счет увеличения общего количества энергии излучения. ПК подвержен значительным временным и топологическим вариациям, что хорошо видно по динамике флукса (СКО) при увеличении экспозиции лазерного излучения (табл. 1).

От лимфатического сегмента микроциркуляторной системы регистрируется очень слабый сигнал, что обусловлено низкой заселенностью лимфатических капилляров и посткапилляров светоотражающими элементами, среди которых наиболее значимы лимфоциты. Результаты проведенного нами исследования показали, показатели лимфомикроциркуляции (ПЛ) во 2-ой группе на краю раны уменьшаются на 52%, а в 3-ей на 85% по сравнению с контрольными

значениями. Показатель ПЛ в зоне ЗТП ниже контрольного уровня на 85%, а в 3-ей группе животных – на 83% (табл. 2). Синхронная запись ПК и ПЛ отчетливо показывает, что кровоток и лимфоотток на уровне системы микроциркуляции тесно функционально взаимосвязаны и находятся в противофазе.

Таблица 1. Показатели гемомикроциркуляции (ПК и СКО (σ)) в коже спины крыс в норме (контроль) и при воздействии лазерного излучения (край раны – зона некроза, зона термического повреждения – ЗТП) с плотностью мощности $31,8 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ с различной экспозицией в секундах (сек).

Параметры	Контроль	Экспериментальные группы			
		Время экспозиции 8 сек		Время экспозиции 32 сек	
		Край раны	ЗТП	Край раны	ЗТП
ПК, отн.ед.	15,0±1,03	19,1±0,72*	20,3±0,25*	9,9±1,20*	14,2±0,57
СКО (σ), отн.ед	2,9±0,28	3,6 ± 0,06*	3,5 ±0,41*	1,0±0,01*	2,6±0,57

*- отличия достоверны в сравнении с контрольными данными при $P < 0,01$

Таблица 2. Показатели лимфомикроциркуляции (ПЛ и СКО (σ)) в коже спины крыс в норме (контрольные значения) и при воздействии лазерного излучения (край раны – зона некроза, зона термического повреждения – ЗТП) с плотностью мощности $31,8 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ с различной экспозицией в секундах (сек).

Параметры	Контроль	Экспериментальные группы			
		Время экспозиции 8 сек		Время экспозиции 32 сек	
		Край раны	ЗТП	Край раны	ЗТП
ПЛ, отн.ед.	0,7±0,06	0,3 ± 0,05*	0,2±0,01*	0,1±0,06*	0,1±0,07*
СКО (σ), отн.ед	0,2±0,05	18,8 ± 1,03*	17,5 ±1,80*	10,8±2,53*	18,1±3,30*

*- отличия достоверны в сравнении с контрольными данными при $P < 0,01$

Заключение. Увеличение количества энергии лазерного излучения при увеличении времени воздействия на участок кожи, приводит к увеличению размеров очага асептического воспаления на 21% на 3 сутки наблюдений за лазерной раной, за счет более выраженного термического повреждения. На 3 сутки, после воздействия излучения на кожу, происходят изменения периферического кровотока, степень выраженности которых зависит от времени экспозиции излучения, количества энергии лазерного излучения: показатель ПК возрастает при более короткой экспозиции, а при более длительной наоборот уменьшается. Показатель ПЛ во всех группах животных уменьшается в исследованных зонах, что является следствием лимфостаза в экссудативной фазе асептического воспаления в лазерной ране на 3 сутки наблюдений [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке РУДН университета им. П. Лумумбы в рамках программы «Приоритет – 2030».

Литература (references)

1. Асташов В.В., Козлов В.И., Сидоров В.В. и др. Состояние гемо- и лимфомикроциркуляции в нормальных условиях гемодинамики и при циркуляторной гипоксии // Лазерная медицина. – 2018. – Т.22, № 2. – С. 25-28.
2. Елисеенко В.И. Патологическая анатомия и патогенез лазерной раны // Лазерная медицина. – 2017. – Т.21, №4. – С. 5-10.
3. Козлов В.И., Корси Л.Е., Соколов В.Г. Анализ флюктуаций капиллярного кровотока у человека методом ЛДФ. // В кн.: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в мед. практике. М. – 1996. – 38 с.
4. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике // М.: Практическая медицина. – 2015. – 232 с.
5. Filatova S.A. et al. Optical properties of animal tissues in the wavelength range from 350 to 2600 nm // Journal of biomedical optics. – 2017. – V.22, N3. – P. 035009. DOI:10.1117/1.JBO.22.3.035009.
6. Kirsch D.C. et al. Short-wave IR ultrafast fiber laser systems: Current challenges and prospective Pyoapplications. // Journal of Applied Physics. – 2020. – V.128, N18. – P. 180906. DOI:10.1063/5.0023936.

УДК 612.13
EDN BUHZTM
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.46

□ ИЗУЧЕНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КОДИРОВАНИЯ ENOS

Власова Т.И., Трофимов В.А., Шишканова Т.И., Маркина А.Е., Капитанова Д.А., Панькина К.Ю., Ворожейкина А.С.

ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева"
Россия. 430005. Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68.
v.t.i@bk.ru – Власова Т.И.

Резюме. Исследованиями выявлено, что наличие мутации в гене eNOS (rs1549758) коррелирует с изменениями периферической гемодинамики, нарушениями маточно-плацентарного кровотока, развитием гипертензивных нарушений беременности. Достоверных взаимосвязей параметров фетометрии и особенностей кодирования eNOS беременных не выявлено.

Ключевые слова: маточно-плацентарный кровоток, полиморфизм гена eNOS (rs1549758), фетометрия

□ STUDY OF UTEROPLACENTAL BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN WITH VARIOUS ENOS CODING VARIANTS

Vlasova T.I., Trofimov V.A., Shishkanova T.I., Markina A.E., Kapitanova D.A., Pankina K.Yu., Vorozheykina A.S.

National Research Mordovia State University, Saransk, Russia
68, Bolshevistskaya str., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia
v.t.i@bk.ru – Vlasova T.I.

Abstract. The presence of a mutation in the eNOS gene (rs1549758) correlates with changes in peripheral hemodynamics, disturbances in uteroplacental blood flow, and the development of hypertensive disorders of pregnancy. No reliable relationships were found between fetometry parameters and the features of eNOS coding in pregnant women.

Key words: uteroplacental blood flow, eNOS gene polymorphism (rs1549758), fetometry

Введение. Ген eNOS, кодирует эндотелиальную NO-синтазу, ответственную за синтез важнейшего эндогенного вазодилататора NO. Полиморфизм гена eNOS рассматривается как вероятный фактор риска гипертензивных осложнений беременности [1-3]. Определение связи между различными вариантами кодирования гена eNOS и маточно-плацентарным кровотоком представляет перспективы в аспекте ранней оценки рисков развития ишемически-гипоксических расстройств плода и новорожденного.

Цель исследования. Определить состояние фетоплацентарного кровотока беременных при различных вариантах кодирования eNOS.

Материалы и методы. На базе перинатального центра ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» проведено проспективное исследование 38 женщин с одноплодной доношенной беременностью с 22-ой по 41-ую неделю. Исходя из цели исследования все пациентки были поделены на три группы: группа 1 (n=24) – беременные гомозиготные по нормальному аллелю (C/C), группа 2 (n=14) – беременные - носители мутантного аллеля с гетерозиготным аллелем (C/T) гена eNOS и гомозиготным вариантом мутантного аллеля (T/T) указанного гена.

Проводился забор крови из периферических вен с последующим выделением ДНК из мононуклеаров. Методом спектрофотометрии оценивали чистоту и концентрацию полученного генетического материала. Генетическое исследование осуществлялось методом Real-Time ПЦР с

использованием набора реагентов для определения полиморфизма C774T гена eNOS (rs1549758). Проводилось рутинное клиническое обследование пациенток. Состояние фетоплацентарного кровотока оценивалась по данным ультразвуковой диагностики. Периферическая микрогемодинамика исследована методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАЗМА ПФ, Россия).

Результаты. При комплексном клиническом обследовании пациенток определялся ряд показателей (таблица 1).

Таблица 1. Некоторые показатели антропометрии и гемодинамики групп беременных

Показатель	Группа 1	Группа 2
Срок беременности, нед., M(SD)	38,16 (2,71)	38,32 (2,0)
ИМТ, кг/м ² , M(SD)	29,07 (4,3)	28,43 (6,81)
ЧСС, уд/мин, M(SD)	75,58 (1,67)	74,57 (1,90)
САД, мм рт.ст. M(SD)	121,67 (19,03)	124,29 (9,76)
ДАД, мм рт.ст. M(SD)	80 (14,45)	81,83 (6,9)
СрАД, мм рт.ст. M(SD)	93,89 (15,84)	95,71 (7,63)
Осложнения		
Гестационная артериальная гипертензия, % (n)	20,83 (5)	28,6 (4)
Преэклампсия, % (n)	3,6 (1)	14,29 (2)

По данным скринингового исследования пациентов на сроке 11-13 недель пульсационный индекс (ПИ) в среднем составлял $0,99 \pm 0,17$ в группе пациенток-носителей мутантного аллеля, в контрольной группе данный параметр был равен $1,01 \pm 0,15$. Статистически значимых отличий не выявлено. Во втором триместре регистрировали повышение сосудистого сопротивления по данным доплеровской ультразвуковой флоуметрии кровотока маточных артерий у женщин с мутантным аллелем гена eNOS (рис. 1).

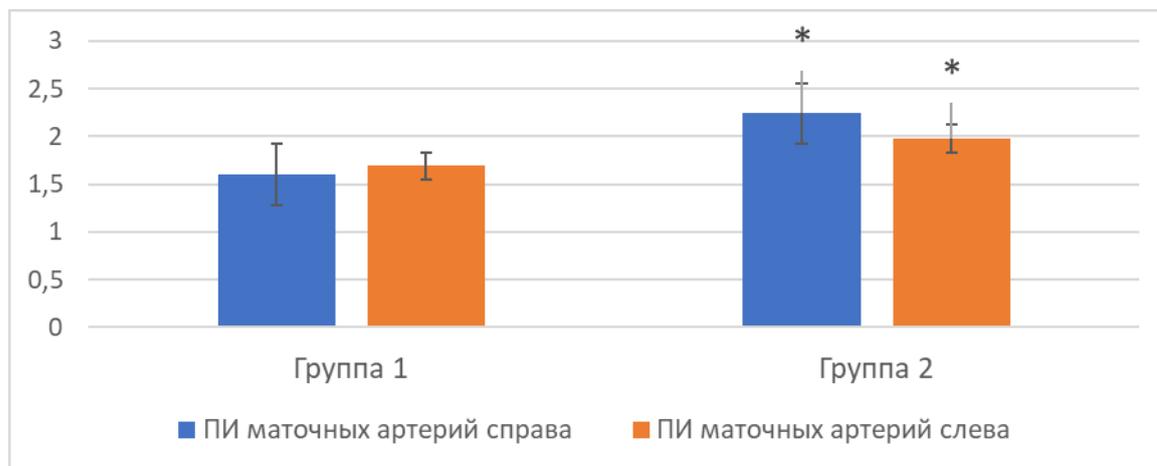


Рис. 1. Показатель ПИ маточных артерий в группах беременных на сроке 19-21 неделя

Отмечалось также увеличение пульсационного индекса артерии пуповины плода в группе 2 – $0,82 \pm 0,18$ по отношению к группе беременных 1 ($0,79 \pm 0,14$). Увеличение ПИ в группах с мутантным аллелем свидетельствует об увеличении периферического сопротивления в системе мать-плод и более высоких рисках развития ишемии плода. Риск гипоксии плода обуславливает потенциальную задержку его роста и развития, в связи с этим целесообразно проанализировать основные биометрических показателей плода во всех группах. Так, предварительная масса плода в группе беременных-носителей мутантного аллеля гена eNOS составляла $2848,57 \pm 391,09$ грамм, что меньше данных контроля на 13,5%. По длине тела новорожденных между группами не было значимых отличий. Показатели фетометрии во второй группе были следующими: бипариетальный размер равен $8,83 \pm 0,61$ см, окружность головы $32,13 \pm 1,42$ см, окружность живота $32,01 \pm 1,46$ см, длина бедра $7,11 \pm 0,40$ см, что сопоставимо с показателями в группе 1.

При оценке микрогемодинамики выявлено уменьшение показателя микроциркуляции в группе беременных-носителей мутантного аллеля (Т) относительно данных контрольной группы.

Проведение окклюзионной пробы продемонстрировало достоверные отличия показателя восстановленного кровотока у беременных с мутацией гена eNOS (rs1549758) относительно контроля.

Выводы. Таким образом, наличие мутации в гене eNOS (rs1549758) коррелирует с изменениями периферической гемодинамики, нарушениями маточно-плацентарного кровотока, развитием гипертензивных нарушений беременности. Достоверных взаимосвязей параметров фетометрии и особенностей кодирования eNOS беременных не выявлено.

Литература (references)

1. Alanazi A.S., Victor F., Rehman K., Khan Y.H., Yunusa I., Alzarea A.I., Akash MSH, Mallhi TH. Pre-Existing Diabetes Mellitus, Hypertension and KidneyDisease as Risk Factors of Pre-Eclampsia: A Disease of Theories and Its Association with Genetic Polymorphism // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – V.19, N24. – P. 16690. DOI: 10.3390/ijerph192416690.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // *Circ Res*. – 2019. – V.124, N7. – P. 1094-1112.
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
3. Smith A.N., Wang X., Thomas D.G., Tatum R.E., Booz G.W., Cunningham M.W. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Preeclampsia: Causative Factor or Collateral Damage // *Am J Hypertens*. – 2021. – V.34, N5. – P. 442-452. DOI: 10.1093/ajh/hpab003.

УДК 612.135
EDN BEQRWA
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.47

□ **МОНИТОРИНГ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ В
КОНЕЧНОСТЯХ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗ СНА**

Янушин В.С., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Клеева Д.Ф., Сидоров В.В., Крупаткин А.И., Дунаев А.В.

*ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева»
Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95.
slava.yanushin@bk.ru – Янушин В. С.*

***Резюме.** В данной статье рассматриваются возможности мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем (МТС) верхних и нижних конечностей организма человека во время сна для разработки новых подходов к диагностике и мониторингу лечения сомнологических расстройств. Разработан метод оценки функционального состояния МТС, основанный на использовании портативных мультимодальных анализаторов в основе которых лежат методы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и флуоресцентной спектроскопии (ФС). Данное исследование выявило регионарные особенности изменения параметров МТС в разных фазах сна, подчёркивая важность предложенного мониторинга для диагностики сомнологических расстройств и оценки эффективности терапии расстройств сна.*

***Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, сомнология, фазы сна.*

□ **MONITORING OF MICROCIRCULATORY-TISSUE SYSTEMS IN THE EXTREMITIES
OF THE HUMAN BODY DURING VARIOUS SLEEP PHASES**

Yanushin V.S., Loktionova Yu.I., Zharkikh E.V., Kleeva D.F., Sidorov V.V., Krupatkin A.I., Dunaev A.V.

*Orel State University
95, Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia
slava.yanushin@bk.ru – V. S. Yanushin*

***Abstract.** This article explores the potential for monitoring the microcirculatory-tissue system (MTS) of the human body during sleep to develop new approaches for diagnosing and monitoring the treatment of sleep disorders. A method for assessing the functional state of the MTS has been developed, based on the use of portable multimodal analyzers utilizing laser Doppler flowmetry (LDF) and fluorescence spectroscopy (FS). This study revealed regional features of MTS parameters across different sleep phases, highlighting the importance of the proposed monitoring method for diagnosing sleep disorders and evaluating the effectiveness of sleep disorder therapies.*

***Keywords:** laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy, somnology, sleep phases.*

Введение. Сон является важным физиологическим процессом, необходимым для поддержания здоровья и восстановления организма [1]. Во время сна происходит обработка и усвоение информации, консолидация памяти и вымывание β -амилоида из межклеточного пространства мозга, а также активируются процессы метаболизма и репарации тканей. Нарушения в работе систем организма во время сна, от которых страдает около трети населения, могут приводить к развитию различных заболеваний, в том числе затрагивающих сердечно-сосудистую систему. Микроциркуляторно-тканевые системы (МТС) организма человека являются наименьшей структурно-функциональной единицей системы кровообращения и играют одну из ключевых ролей в восстановительных процессах, обеспечивая ткани кислородом и необходимыми питательными веществами, и способствуя удалению продуктов метаболизма. Мониторинг параметров МТС во время сна позволит получать дополнительную диагностическую информацию

о состоянии организма, что в перспективе может явиться ранними маркерами развития различных синологических расстройств и эффективности их коррекции.

Цель исследования. Разработка метода контроля функционального состояния МТС организма человека во время сна. Данный метод основан на использовании распределённой системы портативных мультимодальных анализаторов, что позволит выявлять нарушения периферического кровотока и окислительного метаболизма биологических тканей во время сна, а также может быть впоследствии использовано для оценки эффективности терапии сомнологических расстройств.

Методика. В настоящее время одним из распространённых методов оптической неинвазивной диагностики состояния МТС являются метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и флуоресцентной спектроскопии (ФС) [2]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии основан на зондировании тканей когерентным лазерным излучением в ближнем инфракрасном диапазоне и анализе отражённого от биологических структур, в том числе форменных элементов крови (эритроцитов), излучения. Данный метод позволяет оценивать работу механизмов регуляции периферического кровотока (эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного), каждый из которых формирует колебания микрососудов в определённом частотном диапазоне. Метод ФС основан на облучении биоткани оптическим излучением с длиной волны в ультрафиолетовой или видимой области спектра с последующей записью спектров автофлуоресценции эндогенных и экзогенных флуорофоров биологической ткани.

В ходе выполнения исследования был разработан протокол для долгосрочного мониторинга МТС организма человека с использованием портативных мультимодальных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), реализующих методы ЛДФ и ФС. Анализаторы размещались симметрично на ладонной поверхности проксимальных фаланг третьих пальцев рук и подошвенной поверхности дистальных фаланг первых пальцев ног.

Для регистрации электрической активности головного мозга проводилась запись электроэнцефалограммы с помощью устройства «Нейрон-Спектр-3» (ООО «Нейрософт», г. Иваново) и электродного шлема MCSCAP Clinic. Исследования проводились на 6 условно здоровых добровольцах в ночное время суток (с 00:00 до 7:00 ч) во время ночного сна без предварительной депривации в положении лёжа на спине, время каждого измерения составляло от 6 до 7 часов. Расположение добровольцев во время измерения представлено на рисунке 1.

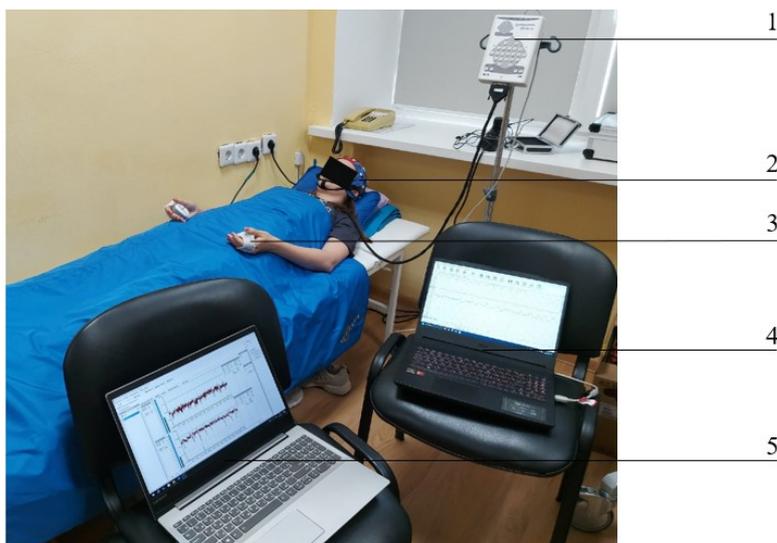


Рисунок 1. Расположение добровольца и закрепление устройств во время проведения исследования

1 – электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-3»; 2 – электродный шлема MCSCAP; 3 – анализаторы «ЛАЗМА ПФ»; 4 – запись параметров электроэнцефалографа; 5 – запись параметров микроциркуляторно-тканевых систем

В настоящее время существует общепринятое деление сна на четыре фазы на основе электроэнцефалографии (ЭЭГ) [5], что представлено таблице 1.

Таблица 1 – Фазы сна

Фаза сна	Описание
Фаза 1 (NREM1)	Дремота, переход от бодрствования ко сну
Фаза 2 (NREM2)	Лёгкий сон, возникновение K-комплексов и сонных веретён
Фаза 3 (NREM3)	Глубокий сон, активация парасимпатической регуляции, возникновение медленных дельта-волн на ЭЭГ
Фаза REM	Быстрый сон, парадоксальная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при активации мозговой деятельности

Для исследования параметров МТС во время сна были измерены и рассчитаны следующие параметры МТС: показатель микроциркуляции крови, амплитуда эндотелиальных колебаний, амплитуда нейрогенных колебаний, амплитуда миогенных колебаний (A_m), нормированная амплитуда автофлуоресценции кофермента НАДН [3].

Глубокий сон характеризуется наибольшими (в ногах) и наименьшими (в руках) значениями тканевой перфузии по сравнению с другими фазами сна. Во время глубокого сна в коже пальцев рук наблюдается снижение амплитуд колебаний нейрогенного диапазона, что свидетельствует об активации симпатических вазомоторных волокон, то есть активной работе симпатического отдела нервной системы.

Фазы медленного сна (легкий и глубокий сон) характеризуются снижением амплитуд активных, в большей степени миогенных осцилляций в пальцах рук, во время фазы быстрого сна уровень A_m сравним с бодрствованием (рис. 2а). В пальцах ног происходит обратная реакция амплитуд активных осцилляций – наблюдается рост A_m во время как быстрого, так и медленного сна (рис. 2б), то есть увеличивается число функционирующих капилляров.

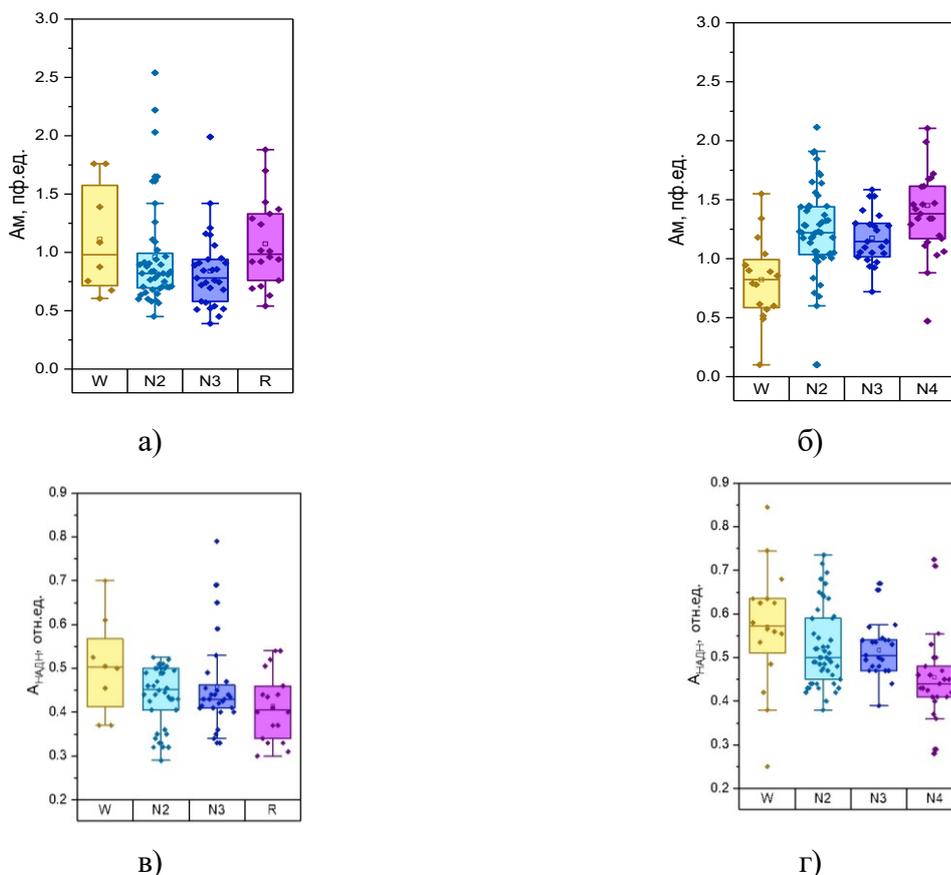


Рисунок 2 – Анализ изменений параметров МТС во время сна: амплитуда миогенных колебаний в области пальцев рук (а) и ног (б), нормированная амплитуда флуоресценции НАДН в области пальцев рук (д) и ног (и)

Фаза быстрого сна как в руках (рис. 2в), так и в ногах (рис. 2г) вызывает увеличение интенсивности метаболизма в фазу быстрого сна, что проявляется как снижение нормированной амплитуды флуоресценции НАДН.

Результаты показали, что для областей исследования пальцев рук характерно уменьшение показателя микроциркуляции крови и уменьшение амплитуды активных ритмов регуляции во время фазы медленного сна, тогда как для областей исследования пальцев ног характерно увеличение показателя микроциркуляции крови и увеличение амплитуды активных ритмов регуляции во время фазы медленного сна.

Таким образом, изменения параметров микроциркуляторно-тканевых систем во время различных фаз сна имеют регионарные особенности. В связи с чем можно предположить, что регистрация параметров МТС с помощью распределенной системы портативных мультимодальных анализаторов позволит получать комплексную диагностическую информацию и разрабатывать новые критерии диагностики сомнологических расстройств.

Полученные результаты демонстрируют потенциал применения методов ЛДФ и ФС для ночного мониторинга параметров МТС и свидетельствуют об активации симпатической нервной системы в период быстрого сна, что соотносится с ранее полученной методом ЭЭГ информацией [5]

Выводы. В рамках данной работы проведена оценка функционального состояния МТС верхних и нижних конечностей во время различных фаз сна. Разработан протокол длительного мониторинга параметров МТС во время сна с использованием распределённой системы портативных анализаторов. Предложенный метод продемонстрировал потенциал использования портативных мультимодальных лазерных анализаторов для диагностики состояния МТС с перспективой выявления сомнологических расстройств и последующей оценкой эффективности их терапии.

Литература (references)

1. Miller D.J.A Validation of Six Wearable Devices for Estimating Sleep, Heart Rate and Heart Rate Variability in Healthy Adults / D. J. Miller, Ch. Sargent, G. D. Roach // *Sensors*. – 2022. – V.22, N16. – P. 6317. DOI: 10.3390/s22166317
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей // М.: Книжный дом «Либроком». – 2013. – Т.496.
3. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека // Старый Оскол: ООО «Тонкие наукоемкие технологии». – 2022. – 440 с.
4. Dunaev A. Wearable Devices for Multimodal Optical Diagnostics of Microcirculatory-Tissue Systems: Application Experience in the Clinic and Space // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2023. DOI: 10.18287/JBPE23.09.020201
5. Altevogt B.M., Colten H.R. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. National Academies Press, 2006. DOI: 10.17226/11617
6. Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Клеева Д.Ф., Паршакова В.Е., Сидоров В.В., Крупаткин А.И., Дунаев А.В. Портативные мультимодальные анализаторы в мониторинге микроциркуляторно-тканевых систем организма человека во время сна // *Современные методы исследования в клеточной биологии и медицине: сборник трудов Всероссийской конференции*. – 2023 – 45 с.

УДК 546.221.1:612.822:616
EDN ASFAQU
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.48

□ **МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ИХ СВЯЗЬ С ТЕКУЧЕСТЬЮ КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЕЙ**

Замышляев А.В.¹., Михайлов П.В.²., Муравьев А.В.²., Приезжев А.В.³., Луговцов А.Е.³.

¹ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" МЗ РФ
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5.

²ФГБОУ ВО "Ярославский государственный педагогический университет"
Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108/1.

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1.
dr.avz@mail.ru - Замышляев А.В.

Резюме. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при сердечнососудистой патологии (при артериальной гипертензии) у больных снижена текучесть цельной крови из-за высокой вязкости плазмы, агрегации эритроцитов и, особенно, вследствие выраженного снижения деформируемости эритроцитов.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, вязкость и текучесть крови, транспорт кислорода, деформируемость и агрегация эритроцитов

□ **MICRORHEOLOGICAL DISORDERS OF ERYTHROCYTES IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND THEIR RELATIONSHIP WITH BLOOD FLUIDITY AND MICROCIRCULATION**

Zamyshliaev A.V.¹., Mikhailov P.V., Muravyov A.V., Priezzhev² A.V., Lugovtsov² A.E.

¹Yaroslavl State Medical University
5, Revolutinary str., Yaroslavl, 150000, Russia
dr.avz@mail.ru – A.V. Zamyshliaev

²Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University
108/1, Republikanskaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

³Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

Abstract. The results of the study indicate that in cardiovascular pathology (arterial hypertension), patients have reduced whole blood fluidity due to high plasma viscosity, erythrocyte aggregation and, especially, due to a marked decrease in erythrocyte deformability.

Key words: Arterial hypertension, blood viscosity and fluidity, oxygen transport, deformability and aggregation of erythrocytes

Введение. Перфузия тканей и их оксигенация выражено коррелирует с объемной скоростью кровотока. Последняя, в свою очередь зависит от гемодинамических, сосудистых и реологических факторов [3]. Величина давления крови в артериях представляет компонент гемодинамики, который рассматривается при анализе величины объемного кровотока. Имеется ряд данных, свидетельствующий о положительной связи между гемореологическими показателями и величинами артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) [2]. При этом было показано, что микрореологические характеристики эритроцитов коррелируют с величинами систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Однако при этом не было обнаружено связи между вязкостью крови, плазмы и тяжестью АГ. По мнению других авторов, изменение вязкости крови может влиять на величину АД и вызывать микроциркуляторные нарушения [5].

Цель исследования. Изучение и макро- и микрореологических характеристик крови и их корреляции у лиц с артериальной гипертензией.

Методика. В исследование были включены женщин и 11 мужчин в возрасте от 48 до 68 лет с артериальной гипертонией (АГ) II степени со средним АД (АД_{ср.}) 106 ± 7 мм рт. ст. Систолическое артериальное давление (САД) было в диапазоне от 138–189 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) от 86 до 104 мм рт. ст. В качестве контроля служили здоровые лица, соответствующие по полу и возрасту первой группе. Исследование было одобрено местным этическим комитетом университета (протокол № 6 от 16.02.2024) и было получено информированное согласие всех участников исследования.

Крови получали венопункцией в вакутайнеры с EDTA. Эритроциты отделяли от плазмы и ресуспендировали в растворе Рингера, с добавлением декстрана-130 (в соотношении объемов 70:30%). Регистрировали параметры гемореологического профиля: вязкость крови при высоких ($> 100 \text{ с}^{-1}$, BK_1) и низких скоростях сдвига ($< 20 \text{ с}^{-1}$, BK_2), вязкость плазмы (ВП), вязкость суспензии эритроцитов (ВС) при показателе гематокрита (Hct) 40% и вязкости суспензионной среды – растворе Рингера (вязкость – $1,30 \text{ мПа} \times \text{с}$). Гематокрит определяли на гематокритной центрифуге. Эффективность транспорта кислорода кровью оценивали отношением гематокрита/вязкость (Hct/BK_1) [4]. Агрегацию эритроцитов (ПАЭ) определяли с помощью агрегометра Murene M1 (Германия). Для оценки ДЭ регистрировали индекс удлинения клеток (ИУЭ) в проточной микрокамере [1].

Статистическая обработка включала получение средней величины (M) и стандартного отклонения (σ). Проверку выборочного распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. При проведении парных сравнений показателей между группами и при повторных измерениях (внутри группы) использовали критерий Вилкоксона. За уровень статистически значимых принимали различия при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Гипотеза о взаимосвязи данных проверялась по коэффициентам корреляции Пирсона. На его основе рассчитывали коэффициент детерминации.

Результаты. Интегральный показатель гемореологического профиля лиц группы АГ, вязкость цельной крови (ВК) была повышенной на 30 и 41% ($p < 0,01$), соответственно при высоких и низких скоростях сдвига (Табл. 1). Основная причина прироста ВК, связана с большей на 25% ($p < 0,01$), чем в группе контроля, вязкостью плазмы. В этих условиях эффективность транспорта кислорода кровью, как отношение гематокрита к вязкости крови, была снижена, у больных АГ, на 25% ($p < 0,01$).

Таблица 1. Различия параметров гемореологических профилей у здоровых лиц (Контроль) и лиц с артериальной гипертонией (Группа АГ, M \pm σ)

Показатели	Контроль (n=24)	Группа АГ (n=24)	P
BK_1 , мПа·с	5,58 \pm 0,35	7,28 \pm 0,83	<0,01
BK_2 , мПа·с	19,80 \pm 4,72	27,90 \pm 3,05	<0,01
ВП, мПа·с	2,02 \pm 0,13	2,53 \pm 0,16	<0,01
Hct, %	44,25 \pm 2,48	41,0 \pm 2,12	>0,05
Hct/ BK_1 , отн. ед.	7,94 \pm 0,14	5,96 \pm 0,49	<0,01
ИУЭ, отн. ед.	2,04 \pm 0,05	1,84 \pm 0,5	<0,01
АЭ, отн. ед.	8,02 \pm 2,26	10,80 \pm 2,20	<0,01
ВС, мПа·с	3,82 \pm 0,23	4,26 \pm 0,27	<0,05
Тккус. отн. ед.	0,88 \pm 0,04	1,04 \pm 0,03	<0,01

Примечания: BK_1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига ($\gamma > 100 \text{ с}^{-1}$); BK_2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига ($\gamma < 20 \text{ с}^{-1}$); ВП – вязкость плазмы; ВС – вязкость суспензии эритроцитов; Hct – гематокрит; Hct/ BK_1 – индекс эффективности транспорта кровью кислорода; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; АЭ – показатель агрегации эритроцитов; Тккус – индкс ригидности эритроцитов.

Комплекс микрореологических характеристик эритроцитов у больных АГ отличался сниженной деформируемостью эритроцитов (Табл. 1). На это указывали: меньший ИУЭ, на 10% ($p < 0,01$), чем контрольный группе и более высокие величины вязкости суспензии эритроцитов и индекса их ригидности, соответственно, на 10 и 18% (Табл. 1). Это сочеталось с повышенной на 35% ($p < 0,01$), по сравнению с контролем, агрегацией эритроцитов. Как было показано выше, эффективность транспорта кислорода кровью, оцененная на основе отношения Hct/ BK_1 , у больных АГ была существенно снижена. Это происходило за счет более высокой вязкости крови больных лиц, тогда как Hct даже был несколько снижен (на 7%). Поэтому влияние вязкости крови на транспорт ею кислорода, было доминирующим фактором, на что указывают и другие авторы [4]

Поскольку вязкость крови зависит от четырех факторов: ВП, Нст, деформируемости и агрегации эритроцитов, то корреляционный анализ с последующим расчетом коэффициента детерминации ($D = r^2 \times 100\%$), показал процентный вклад каждого из факторов в текучесть крови и ее транспортный потенциал (рис. 1).

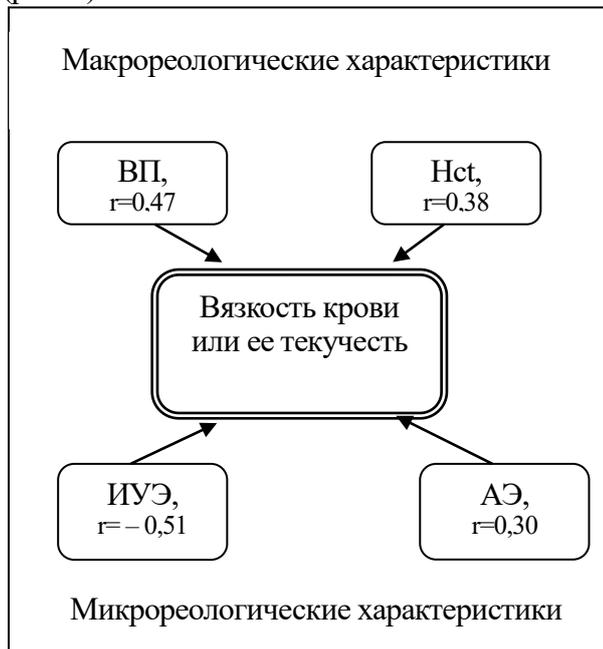


Рисунок 1. Корреляции вязкости крови (или величины обратной ей – текучести) с факторами, влияющими на ее величину и изменение.

Обозначения: ВП – вязкость плазмы; Нст – гематокрит, ИУЭ – показатель деформируемости эритроцитов; АЭ – агрегация эритроцитов.

Заключение. Результаты анализа коэффициентов детерминации показали, что наибольший вклад, 26% в текучесть крови вносит деформируемость эритроцитов (рис. 1). Вместе с агрегацией эти две микрореологические характеристики эритроцитов дают почти равный вклад в текучесть цельной крови, как и макрореологические параметры (ВП и Нст), что может повысить ее транспортный потенциал. При этом важно иметь в виду, что эффективная деформируемость эритроцитов обеспечивает прирост текучести цельной крови, что важно для течения в крупных сосудах, а также, что особенно важно, для движения эритроцитов в обменных капиллярах системы микроциркуляции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00120

Литература (references)

1. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). – 2009. – 178 с.
2. Шабанов В.А., Михайлова Е.В., Стрелкова О.Ю. и др. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции нарушений гемореологии при артериальной гипертензии // Материалы международной конференции Микроциркуляция и гемореология, 1999. – С. 203-205.
3. Pries A.R., Secomb T.W. Rheology of the microcirculation // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2003. – V.29, №3-4. – P. 143-148.
4. Stoltz J.F. et al. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile // J. Mal. Vasc. – 1991. – V.6. – P. 261-270.
5. Vayá A., Garcia J. et al. Hemorheological alterations in mild essential hypertension // J. Thromb Res. – 1992. – V.66, N2-3. – 223-229. DOI: 10.1016/0049-3848(92)90192-d

УДК 611.018.74:612.127.2
EDN AGDLDU
DOI: 10.37903/SMA.2024.4.49

□ ВКЛАД МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВИ В АЛЛОСТАТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Зинчук В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80
zinchuk@grsmu.by – Зинчук В.В.

Резюме. Через процессы аллостаза механизмы транспорта кислорода осуществляют адекватное обеспечение тканей кислородом на воздействие внутренних и внешних стрессоров при развитии дисфункции эндотелия. Объектом исследования были пациенты с различной патологией кардиореспираторной системы (хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, коронавирусная инфекция, саркоидоз легочно-медиастинальной формы), у которых определяли показатели кислородтранспортной функции крови, свободнорадикального окисления липидов и системы газотрансмиттеров. Выявлены закономерности изменений кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния и системы газотрансмиттеров (монооксид азот и сероводород) венозной крови у исследуемых пациентов, которые могут быть использованы в качестве предикторов степени выраженности гипоксического синдрома, как аллостатической перегрузки и критериев адекватности медикаментозного сопровождения. Полученные данные демонстрируют вклад механизмов транспорта кислорода крови в формирование аллостатических процессов при дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, аллостаз, сродство гемоглобина к кислороду, газотрансмиттер, гипоксия.

□ CONTRIBUTION OF BLOOD OXYGEN TRANSPORT MECHANISMS TO ALLOSTATIC PROCESSES IN ENDOTHELIUM DYSFUNCTION

Zinchuk V.V.

Grodno State Medical University
80, Gorky str., Grodno, 230009, Belarus
zinchuk@grsmu.by – Zinchuk V.V.

Abstract. Through the processes of allostasis, oxygen transport mechanisms provide adequate oxygen supply to tissues under the influence of internal and external stressors during the development of endothelial dysfunction. The subjects of the study were patients with various pathologies of the cardiorespiratory system (chronic arterial insufficiency of the lower extremities, coronavirus infection, pulmonary-mediastinal sarcoidosis), in whom indicators of the oxygen transport function of the blood, free radical oxidation of lipids and the gas transmitter system were determined. Patterns of changes in the oxygen transport function of the blood, the prooxidant-antioxidant state and the system of gas transmitters (nitrogen monoxide and hydrogen sulfide) of the venous blood in the studied patients were identified, which can be used as predictors of the severity of hypoxic syndrome, as allostatic overload and criteria for the adequacy of medication support. The data obtained demonstrate the contribution of blood oxygen transport mechanisms to the formation of allostatic processes during endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, allostasis, hemoglobin oxygen affinity, gas transmitter, hypoxia.

Введение. Аллостаз представляет собой состояние организма, которое формируется при многократном, перманентном воздействии стрессовых факторов, угрожающих нормальной жизнедеятельности организма [4]. Адекватное функционирование организма при этом обеспечивается установлением динамического равновесия функционально-значимых параметров на новом уровне, требующем определенного напряжения многих приспособительных механизмов.

Через процессы аллостаза механизмы транспорта кислорода осуществляют адекватное обеспечение тканей кислородом на воздействие внутренних и внешних стрессоров при развитии дисфункции эндотелия. Аллостатическая нагрузка, как результат избыточной реакции на стресс, который вызывает изменения гомеостатических параметров организма, проявляется изменением его функционального состояния. В случае превышения некоторого допустимого уровня стресс может создавать новые условия стабилизации параметров внутренней среды, тогда как аллостатический процесс определяет путь к восстановлению функционального состояния органов и систем организма [2].

При относительно краткосрочной реакции на внешние воздействия (стрессоры) состояние аллостаза является адаптационным, характеризующееся возвратом к исходному уровню, однако при часто повторяющихся стрессорных воздействиях может происходить формирование аллостатической нагрузки, сопровождающееся в дальнейшем негативными последствиями и развитием дисфункции эндотелия.

Цель исследования. Оценить вклад механизмов транспорта кислорода крови в формирование аллостатических процессов при дисфункции эндотелия.

Методика. Объектом исследования были пациенты с различной патологией кардиореспираторной системы (хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, коронавирусная инфекция, саркоидоз легочно-медиастинальной формы). Забор крови осуществлялся из локтевой вены на фоне восстановленного оттока, в которой определяли парциальное давление кислорода (pO_2), и углекислого газа (pCO_2), pH, степень насыщения крови кислородом (SO_2) на газоанализаторе. Оценивались показатели кислотно-основного состояния по номограммам Siggaard-Andersen. Измеряли сродство гемоглобина к кислороду по показателю $r50$ (pO_2 крови при 50% насыщении её кислородом), определяемого спектрофотометрическим методом ($r50_{\text{реал}}$). В плазме крови определялось содержание газотрансмиттеров монооксид азота (NO) и сероводорода (H_2S). Использовались методы непараметрической статистики программы "Statistica 10.0".

Результаты. У пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, обусловленной атеросклеротической окклюзией поверхностной бедренной артерии, наблюдается нарушение кислородзависимых процессов, которые проявляются в виде гипероксемии, уменьшения сродства гемоглобина к кислороду ($r50_{\text{реал}}$ увеличивается на 9,4–16,2%, $p < 0,05$), ацидоза, активации свободнорадикальных процессов, увеличения содержания монооксида азота (на 43,8–82,4%, $p < 0,05$) и сероводорода (на 10,3–31,6%, $p < 0,05$), истощения ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы как в крови, оттекающей от нижних конечностей, так и в крови вен локтевого сгиба. Степень данных нарушений возрастает с увеличением стадии исходной хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, а восстановление притока артериальной крови к ишемизированным нижним конечностям посредством ретроградной эверсионно-петлевой эндартерэктомии из поверхностной бедренной артерии инициирует развитие реперфузионно-реоксигенационного синдрома, степень выраженности которого определяется стадией и длительностью предшествующей хронической ишемии, объемом реваскуляризированных тканей [1], что по сути своей является проявлением аллостатической перегрузки.

Назначение корвитина с момента восстановления магистрального кровотока существенно улучшает показатели кислородтранспортной функции крови (выявлено уменьшение $r50_{\text{реал}}$ на 5,9–7,7%, $p < 0,05$), уменьшает прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс (снижается содержание диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида в плазме и эритроцитах, увеличивается активность каталазы, концентрация α -токоферола, ретинола, церулоплазмينا, восстановленного глутатиона), снижает содержание газотрансмиттеров монооксида азота (на 9,9–11,1%, $p < 0,05$) и сероводорода (на 6,7–10,7%, $p < 0,05$) в венозной крови на 3 сутки реперфузионного периода. Данная закономерность сохраняется к 8 суткам послеоперационного периода, а у пациентов с исходной ПБ стадией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей наблюдается возврат исследуемых показателей к дооперационным значениям ($p > 0,05$). Положительный эффект корвитина при ретроградной эверсионно-петлевой

эндартерэктомии из поверхностной бедренной артерии реализуется путем коррекции кислородзависимых механизмов через вклад газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода, что существенно уменьшает проявления реперфузионно-реоксигенационного синдрома, и соответственно, аллостатической перегрузки.

При других состояниях с развитием гипоксического синдрома наблюдалось участие кислородсвязывающих свойств крови в развитии аллостатических состояний. При саркоидозе легочно-медиастинальной формы наблюдается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, как аллостатического механизма на снижение адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде, инициируемое увеличением концентрации монооксида азота и снижением сероводорода, что имеет значение для обеспечения процессов переноса кислорода к тканям. Возникающий при этом прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс может приводить к аллостатической перегрузке и развитию данной нозологической формы, что необходимо учитывать для разработки средств коррекции возникающей дыхательной недостаточности и гипоксии при саркоидозе, направленное на улучшение функционирования системы газотрансмиттеров. Состояние системы газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в плазме венозной крови отражает степень дисфункции эндотелия, позволяя рассматривать их, как маркер аллостатической перегрузки.

У пациентов с коронавирусной инфекцией отмечается ухудшение основных показателей оксигенации крови и рост сродства гемоглобина к кислороду. Выявленные изменения кислородсвязывающих свойств крови связаны с изменением состояния системы газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода), что имеет значение в патогенезе гипоксии, возникающей при этой патологии [3].

Выявленные закономерности нарушений механизмов транспорта кислорода кровью, прооксидантно-антиоксидантного состояния и системы газотрансмиттеров (монооксид азот и сероводород) венозной крови у исследуемых пациентов могут быть использованы в качестве предикторов степени выраженности гипоксического синдрома, как аллостатической перегрузки и критериев адекватности медикаментозного сопровождения. При краткосрочном стрессе различной природы изменения кислородзависимых процессов обычно имеет адаптивный эффект, однако при длительном (хроническом) или многократном стрессе они могут вызывать негативные изменения в организме, в частности, развитие дисфункции эндотелия. Повреждающий эффект развивающегося окислительного стресса в этих условиях был определен как аллостатическая нагрузка, т.е. чрезмерной генерации свободных радикалов приводит к разрушительным последствиям, прежде всего, нарушением функции эндотелия.

Выводы. Таким образом, полученные данные демонстрируют вклад механизмов транспорта кислорода крови в формирование аллостатических процессов при дисфункции эндотелия.

Литература (references)

1. Засимович В.Н., Иоскевич Н.Н., Зинчук В.В. Эндартерэктомия из инфраингвинальных артерий. – Брест: Альтернатива, 2024. – 264 с.
2. Зачиняев Г.В. Системные гомеостатические реакции и аллостатические изменения при периоперационном стрессе // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – Т.2, №66. – С. 36-41.
3. Зинчук В.В., Глуткина Н.В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2023. – Т.109, №12. – С. 1780-1798. DOI: 10.31857/S0869813923120178
4. Mirifar A., Ehrlenspiel F., Keil A. et al. Neurofeedback and neural self-regulation: a new perspective based on allostasis // Rev Neurosci. – 2022. – V.33, N6. – P. 607-629. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0133

УДК 612.12-005:615.22:616.379-008.64

EDN AGHUOS

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.50

□ ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС «ОКО» В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ**Хейло Т.С., Козлов В.И.***ООО «Центр терапевтической офтальмологии»**Россия, 17218, Москва, ул. Кржижановского, 18, корп. 2**Российский университет дружбы народов**Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. akvi13@yandex.ru – Козлов В.И.*

Резюме. Программно-аппаратный комплекс «ОКО» разработан для получения качественных и количественных характеристик состояния микроциркуляции, регистрируемых у человека в конъюнктиве глазного яблока. ПАК «Око» позволяет производить видеозапись кровотока в микрососудах конъюнктивы глазного яблока с высоким разрешением, при увеличении $\times 200$, а также последующее документирование и компьютерную обработку изображений. При обследовании относительно здоровых добровольцев (около 8000) выявлены возрастные показатели капилляров и скорости кровотока в них (в артериальном и венозном отделах). Разработаны методика и протокол обследования пациентов с нарушениями микроциркуляции, включающий оценку структурных, гемодинамических и реологических параметров кровотока в микрососудах конъюнктивы глазного яблока. Установлено, что изучение изменений микрососудов и микрогемодинамики является важным дополнительным методом диагностики для оценки тяжести патологического процесса, прогнозирования течения заболевания и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, капиллярный кровоток, микроциркуляция, микроциркуляторное русло, микрососуды конъюнктивы глазного яблока, расстройства микроциркуляции

□ HARDWARE AND SOFTWARE COMPLEX "OKO" IN THE DIAGNOSIS OF BLOOD MICROCIRCULATION DISORDERS**Kheylo T.S., Kozlov V.I.***LLC "Therapeutic Ophthalmology Center"**18, bldg. 2, Krzhizhanovskogo st., 18, bldg. 2, Moscow, 17218, Russia**Peoples' Friendship University of Russia 8, Miklukho-Maklay st., Moscow, 117198, Russia**akvi13@yandex.ru – Kozlov V.I.*

Abstract. The complex "OKO" has been developed to obtain qualitative and quantitative characteristics of the state of microcirculation recorded in humans in the bulbar conjunctiva. Complex allows to record video of blood flow in the microvessels with a high resolution at $\times 200$ magnification, as well as subsequent documentation and computer image processing. The examination of relatively healthy volunteers (about 8000) revealed age-related indicators of capillaries and blood flow rates in them (in the arterial and venous sections). Developed method and protocol for the examination includes an assessment of the structural, hemodynamic and rheological parameters of blood flow in the microvessels. It is shown that the study of changes in microvessels and microhemodynamics is a valuable additional method of diagnosis, as well as assessing the severity of the pathological process, predicting the course of the disease and monitoring the effectiveness of therapy.

Key words: biomicroscopy of the bulbar conjunctiva, capillary blood flow, microcirculation, microcirculatory bed, micro vessels of eye conjunctiva, microcirculation disorders

Введение. Визуальная оценка состояния микроциркуляции крови, ее качественная регистрация и последующая обработка информации играют важную роль в развитии современных представлений о патогенезе расстройств капиллярного кровотока при различных заболеваниях [1-4].

Дисфункция эндотелия и непосредственно связанные с ней нарушения микроциркуляции являются одним из основных звеньев патофизиологических нарушений и прогрессирования процесса, а в ряде случаев и начальным этапом развития широкого круга заболеваний, являясь триггером ряда событий, приводящих к органной недостаточности [5]. Изменения в микрососудах являются следствием и универсальной реакцией на патологические процессы, возникающие в организме, когда сосудистая регуляция и компенсаторные механизмы, необходимые для поддержания согласованности гемодинамики, нарушаются или полностью утрачиваются [7]. Изменения микроциркуляции наступают задолго до развития клинической картины [8]. Поэтому своевременное выявление изменений микроциркуляции может способствовать ранней диагностике, а также контролю за течением патологического процесса и оценке эффективности терапии [3, 6, 9].

Цель сообщения: продемонстрировать возможности инновационного российского программно-аппаратного комплекса «ОКО» (ПАК «Око») для получения качественных и количественных характеристик состояния микроциркуляции, регистрируемых в конъюнктиве глазного яблока (КГЯ).

Методика исследования. ПАК «Око» разработан в московском ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ЦТО), который занимается лечением дегенеративных заболеваний сетчатки и зрительного нерва, в патогенезе которых основная роль принадлежит нарушению микроциркуляции. (Патент №132699, 2013).

ПАК «Око» (рис. 1) производит видеозапись кровотока в микрососудах КГЯ в 4 фиксированных точках с высокой степенью разрешения при увеличении $\times 200$ крат со скоростью 100 кадров в секунду, а также последующее документирование и компьютерную обработку изображений и результатов анализа в виде текстовых, цифровых и графических файлов, архивацию данных о пациенте и полученных результатов обследования. Программное обеспечение позволяет наблюдать изображения сосудов в режиме реального времени, движение кровотока и определять его скорость в различных микрососудах, а также фиксировать динамику структурных параметров отдельных сосудов микроциркуляторного русла.

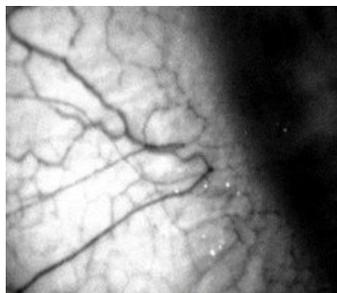


Рисунок 1. Программно-аппаратный комплекс «Око»

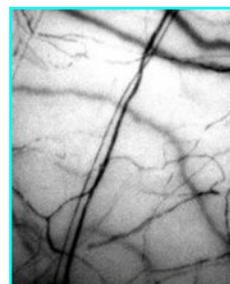
Ключевой особенностью оценки состояния микроциркуляции с применением ПАК «Око» является возможность исследования и архивации данных о микрогемодинамике у пациентов в соответствии с архитектурой сосудистого русла КГЯ, что дало возможность разработать и внедрить универсальную методику исследования микроциркуляции крови, повышающую вероятность повторяемости параметров исследования сосудов и выявить взаимосвязи между капиллярами, артериолами и венами. В ходе поиска оптимальных подходов для изучения микроциркуляции КГЯ в динамике были выделены зоны (рис. 2), различающиеся по структурно-функциональным характеристикам: 1) зона лимба (наиболее богатую капиллярами часть КГЯ) – зона сразу за краем радужки; 2) перилимбальная зона, в которой хорошо выявляются

расширенные микрососуды, поддерживающие базальный кровоток в микроциркуляторном русле; 3) склеральная зона, наиболее обширная зона КГЯ, в

которой артериолы, венулы, а также капилляры прослеживаются на значительном протяжении, что позволяет измерять в них скорость движения эритроцитов; 4) наружная краевая зона КГЯ, в которой локализуются крупные приводящие артериолы и отводящие венулы. Такой подход позволяет проводить зональное картирование характерных изменений микрососудов и кровотока в них.



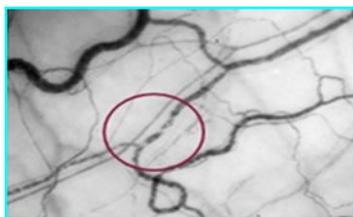
А



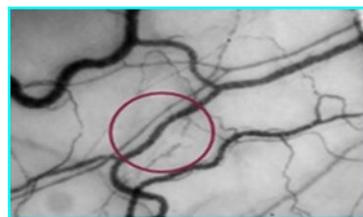
Б

Рисунок 2. Фрагменты микрососудистого русла в КГЯ: А – в перилимбальной зоне и Б – в склеральной зоне

Результаты исследования. Исследования, проводимые ООО «ЦТО» на протяжении 10-ти лет [3], показали, что у большинства пациентов с дегенеративными заболеваниями сетчатки и зрительного нерва разного возраста имеются нарушения микроциркуляции в КГЯ разной степени выраженности. При этом в 30% случаев, при наличии жалоб на быструю утомляемость, снижение толерантности к нагрузке, стандартные обязательные методы обследования не выявляли возможные причины появления таких жалоб. Углубленное обследование состояния микроциркуляции позволило выявить факт преимущественного поражения капилляров в зоне лимба при менее выраженных изменениях артериол и венул. Особенно отчетливо первичные признаки расстройства микроциркуляции выявлялись у пациентов с пост-COVID-ным синдромом, в частности, на лимбе резкое уменьшение плотности капилляров, появление «немых зон», в перилимбальной зоне шунтирующих капилляров, в микрососудах склеральной зоны сладжей (рис. 3). После проведенной терапии эти явления уменьшались.



А



Б

Рисунок 3. Появление сладжей в посткапиллярной венуле (А) и их купирование после проведенной терапии (Б). (Б-ная Р. 43 лет с пост-COVID-ным синдромом)

Возрастные показатели капилляров и скорости кровотока в них (в артериальном и венозном отделах) выявлены при обследовании около 8000 относительно здоровых добровольцев, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Возрастные показатели микроциркуляции в КГЯ здоровых добровольцев

Параметры	До 45 лет	После 45 лет
Диаметр капилляров АО, мкм	3-10	5-10
Диаметр капилляров ВО, мкм	9-24	9-24
Скорость в капилляре АО, мкм/с	600-800	450-650
Скорость в капилляре ВО, мкм/с	400-600	350-450
Сладжи в просвете(наличие) сосуда	нет	1-2
Стаз (наличие)	нет	0-1
Плотность капилляров лимба, %	25-30	15-20
Новообразованные сосуды	abs	
Шунтирующие капилляры в перилимбальной зоне	abs	

Наиболее характерными признаками расстройства микроциркуляции, как одной из системных характеристик общего состояния организма, являются: уменьшение плотности капилляров в зоне лимба; появление неравномерности просвета артериол и венул; расширение посткапиллярно-венулярного сегмента; спазм артериол, а также выраженная штопорообразная извитость микрососудов; замедление скорости эритроцитов и обратный ход кровотока. К этому следует добавить реологические изменения, приводящие к появлению сладжей и очагов локального стаза, а также признаков глубоких нарушений микроциркуляции, таких как микроаневризмы, избыточная извитость микрососудов, повышение проницаемости эндотелиального барьера, сопровождаемого перивазальным отеком.

Как показывает наш опыт, динамические исследования микроциркуляции имеют важное значение для выявления чувствительности пациентов к лекарственным препаратам, составления индивидуальной программы реабилитации в дополнение к стандартным методам лечения, оценки эффективности проведенной терапии с целью сохранения остаточного зрения у больных с дегенеративными заболеваниями органа зрения, так и в целях исследования новых методов лечения дегенеративных заболеваний глазного нерва.

Заключение. Отечественный аппаратно-программный комплекс «Око» для исследования МЦ обеспечивает бесконтактную видеосъемку сосудов КГЯ с последующей компьютерной обработкой видеоизображения, позволяет проводить визуализацию

микрососудов и регистрацию в режиме реального времени диагностически значимых параметров микроциркуляции крови, обеспечивает обработку, документирование получаемых изображений, архивацию данных о пациенте и полученных результатов обследования. Это позволяет выявить, на доклиническом этапе, ранние структурные и функциональные изменения микрососудов, гемодинамические и реологические нарушения кровотока. Изучение изменений микрососудов и микрогемодинамики является важным дополнительным методом диагностики, а также оценки тяжести патологического процесса, прогнозирования течения заболевания и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Литература (references)

1. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. – М.: Практическая медицина, 2015. – 232 с.
2. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. – 2008. – 162 с.
3. Хейло Т.С., Данилогорская Ю.А., Гладышева Е.Г., Джаватханова М.Р., Саморукова И.В., Снытко С.В. Опыт использования отечественного капилляроскопа «ОКО» для оценки морфофункциональных параметров микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока при различных заболеваниях. Терапия. – 2022 – №6 – С. 120-126
4. Shepro D. Introduction. (Editor-in-Chief.) Microvascular research. Elsevier Academic Press. – 2006. – P. 6-8.
5. Di Dedda U. et al. Microcirculatory alterations in critically ill patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.11, N4. – P. 1032.
6. Kvernebo A.K., Miyamoto T., Sporast A.H. et al. Quantification of ocular surface microcirculation by computer assisted video microscopy and diffuse reflectance spectroscopy // Exp Eye Res. – 2020. – V.201. – P. 108.
7. Merdi H., Levy B., Jung C. et al. Microcirculation as a guide for therapy: do not condemn an innocent without a fair trial // Ann Intensive Care. – 2023. – V.13, N1. – P. 38.
8. Schuerch K., Frech H., Zinkernagel M. Conjunctival microangiopathy in diabetes with optical coherence tomography angiography // Trans Vision Science Technol. – 2020. – V.9, N6. – P. 10
9. Tamosuitis T., Pranskunas A., Balciuniene N., Pilvinis V., Boerma E.C. Conjunctival microcirculatory flow is altered, but not abolished in brain dead patients: a prospective observational study // BMC Neurol. – 2016. – V.16, N95.

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153:577.3

EDN AGJPT

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.51

□ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА У МОЛОДЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА NO-СИНТАЗЫ L-NAME**Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н., Губкин С.В.***УО «Белорусский государственный медицинский университет»**Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, 83.**drserge1991@gmail.com – Чепелев С.Н.*

Резюме. Целью исследования было выяснение особенностей инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^G-L-нитроаргинина (L-NAME). Выявлено, что системное действие в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг (внутривенное введение сразу после острой ишемии миокарда) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующий эффект, ишемически-реперфузионное повреждение, посткондиционирование с помощью L-лактата, монооксид азота, синтаза оксида азота.

□ INFARCT-LIMITING EFFECT OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN YOUNG RATS UNDER CONDITIONS OF SYSTEMIC ACTION OF THE NO-SYNTASE INHIBITOR L-NAME**Chepelev S.N., Vismont F.I., Jushkevich P.F., Chepeleva E.N., Goubkin S.V.***Belarusian State Medical University**83, Dzerzhinskogo ave., Minsk, 220083, Belarus**drserge1991@gmail.com – S.N. Chepelev*

Abstract. The aim of the study was to elucidate the features of the infarction-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young rats under conditions of systemic action in the body of animals of the NO-synthase inhibitor N^G-L-nitroarginine methyl ester (L-NAME). It was found that under conditions of action in the body of young animals of the NO-synthase inhibitor L-NAME at a dose of 25 mg/kg (intravenous administration immediately after acute myocardial ischemia) eliminates the infarct-limiting effect of PostL.

Keywords: infarction-limiting effect, ischemia-reperfusion injury, postconditioning with L-lactate, nitric monoxide, nitric oxide synthase.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную социально-экономическую проблему в сфере общественного здоровья населения. Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Реперфузия является обязательным условием для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но в то же время способствует формированию необратимого повреждения сердца. Размер зоны некроза в миокарде, возникающий в результате повреждения, вызванного как ишемией, так и реперфузией, является основным фактором, определяющим прогноз пациентов, перенесших ОИМ. Принимая во внимание, что все большее число пациентов выживает после ОИМ в основном благодаря своевременной реперфузии и лучшему медикаментозному лечению и многие из этих пациентов имеют прогрессирующее ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, сердечную недостаточность, существует необходимость в дополнительной кардиопротекции помимо реперфузии с целью минимизации размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, как основного детерминанта развивающейся сердечной недостаточности [3].

В течение последних чуть более тридцати лет кондиционирование миокарда было предметом многочисленных исследований с целью выяснения механизмов кардиопротекции, а также возможностей его клинического применения [3].

В последнее время многими учеными было показано, что L-лактат играет важную роль в сердечном метаболизме, участвует в адаптационно-компенсаторных процессах в миокарде при ишемически-реперфузионном повреждении.

Как известно, во время ишемии развивается гипоксия, которая приводит к повышению уровня L-лактата в крови. Долгое время считалось, что лактат является метаболическим «отходом производства» и несет исключительно отрицательные последствия для организма [4]. Однако в эксперименте на изолированных сердцах, перфузированных раствором, содержащем 10 мМоль L-лактата и 11 мМоль глюкозы, до их острой ишемии, после периода ишемии G.W. Goodwin и H. Taegtmeyer (1994 г.) отметили улучшение восстановления сердечной деятельности по сравнению с сердцами, получавшими только глюкозу.

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови, а L-лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [5], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [2], выраженность которых при реперфузии возрастает, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда.

Как известно, NO, в образовании которого участвуют ферменты NO-синтазы, играет важную роль в процессах регуляции сердечной деятельности и нарушение регуляции механизмов, участвующих в образовании NO, является важной причиной развития ССЗ.

Цель исследования. Выяснить особенности инфаркт-лимитирующей эффективности посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы N^G-L-нитроаргинаина (L-NAME).

Материалы и методы. Выяснение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии (И/Р) миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME проведено на 69 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах массой 200-250 г и в возрасте 4 ± 1 месяцев. Все животные в начале эксперимента перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда были разделены на 5 групп (рисунок 1).

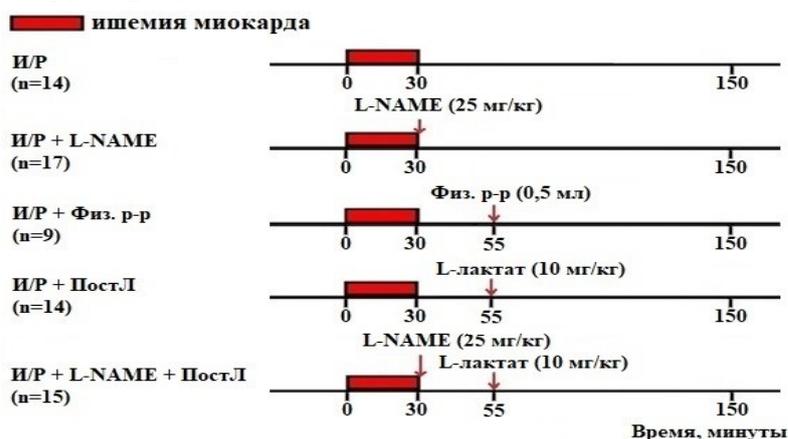


Рисунок 1. Схематическое изображение протоколов исследования

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких model 683 (Harvard Apparatus, США).

Воспроизведение обратимой окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) осуществлялось в несколько последовательных этапов: подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь ЛКА, отрезание аатравматической иглы; два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра; натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку; при

реперфузии осуществлялось снятие зажима. После 15-минутного периода гемодинамической стабилизации крысам выполнялась 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА. Реперфузия миокарда осуществлялась путем удаления зажима с ЛКА.

Изучение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 минут от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Крысам контрольной группы через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену физиологический раствор (физ. р-р) в объеме 0,5 мл. Для приготовления, нейтрализованного L-лактата для инъекций, L-молочную кислоту растворяли в 0,9%-м растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N). Доза L-лактата (10 мг/кг) в модели ПостЛ была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии в модели дистантного ишемического посткондиционирования [1].

Изучение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME проводилось после введения в левую внутреннюю яремную вену водного раствора L-NAME (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда.

Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны риска (зоны ишемии) и зоны некроза (зоны инфаркта). Размеры зон некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2013 и взвешивания срезов как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска, выраженное в % [7]. Полученные данные анализировались с использованием программы GraphPad Prism 9.3.1. Результаты размеров зон некроза представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты исследования. При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях действия в организме L-NAME (25 мг/кг) статистически значимых различий между анализируемыми группами по размеру зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено.

Выявлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе И/Р составил 45 ± 4 %, в группе И/Р + L-NAME – 46 ± 6 %, в группе И/Р + Физ. р-р – 45 ± 6 %, в группе И/Р + ПостЛ – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами И/Р, И/Р + L-NAME и И/Р + Физ. р-р) и в группе И/Р + L-NAME + ПостЛ – 44 ± 4 % ($p > 0,05$ в сравнении с группами И/Р, И/Р + L-NAME и И/Р + Физ. р-р; $p < 0,01$ в сравнении с группой И/Р + ПостЛ) (рисунок 2).

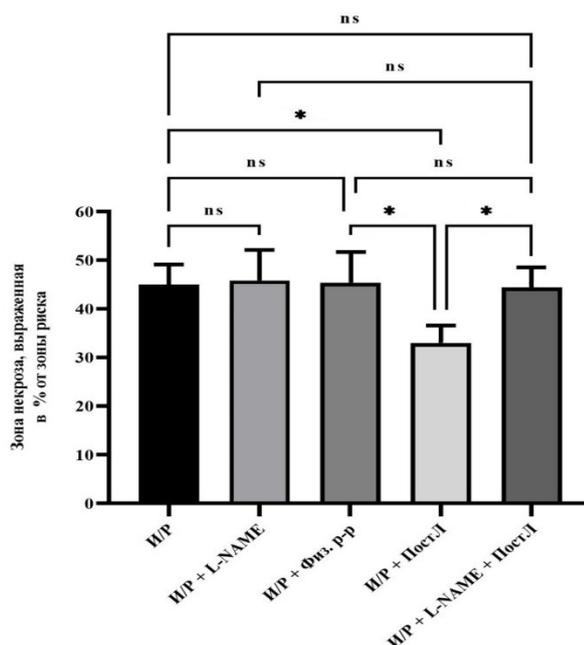


Рисунок 2. Влияние ПостЛ на размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг). * – $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не значимы

Таким образом выявлено, что в условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг), введение которого в кровоток осуществлялось сразу после острой ишемии миокарда и за 25 минут до выполнения ПостЛ, ослабляется инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ (10 мг/кг), так как в левом желудочке сердца имела место более обширная (на 33,3 %, $p < 0,01$) зона некроза в сравнении с группой И/Р + ПостЛ.

Выводы. В условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг (внутривенное введение сразу после острой ишемии миокарда) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ. После внутривенного введения животным L-NAME ПостЛ у молодых крыс при ишемии-реперфузии миокарда сопровождается формированием в левом желудочке сопоставимых по размеру зон некроза с группами контроля. Полученные новые знания о биохимических механизмах инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ у молодых крыс, о значимости активности NO-синтазы в их реализации имеют важное значение для практической медицины, так как послужат научным обоснованием для разработки новых эффективных подходов к коррекции реперфузионного синдрома.

Литература (references)

1. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Медицинский журнал – 2021. – №1. – С. 104-109.
2. Groussard C. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // Journal of applied physiology. – 2000. – V.89, N1. – P. 169-175. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.169
3. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // Circulation research. – 2015. – V.116, N4. – P. 674-699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
4. Ferguson B.S. et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding // European journal of applied physiology. – 2018. – V.118. – P. 691-728. DOI: 10.1007/s00421-017-3795-6
5. Montoya J.J. et al. Nitric Oxide-mediated Relaxation to Lactate of Coronary Circulation in the Isolated Perfused Rat // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2011. – V.58, N4. – P. 392-398. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318226bcf7

УДК 616.092
EDN OTFYNX
DOI 10.37903/SMA.2024.4. 52

□ **ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Власова Т.И., Мадонов К.С., Бродовская Е.П., Коваленко Е.Н.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия
Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
MKS-34@yandex.ru – Мадонов К. С.

***Резюме.** Описано исследование особенностей репаративного процесса у пациентов с лапаротомными ранами по поводу острого аппендицита при наличии и отсутствии сахарного диабета второго типа. Особенное внимание уделено исследованию микроциркуляции тканей по краю шва раны методом лазерной доплеровской флоуметрии, результаты которой сопоставлены с другими локальными маркерами репарации и с показателями системного гомеостаза. Отмечено коррелирующее с данными показателями ухудшение микроциркуляции, более выраженное при наличии диабета, обуславливающее нарушение репаративного процесса и развитие осложнений.*

***Ключевые слова:** репаративная регенерация, острый аппендицит, сахарный диабет, послеоперационные раны, лапаротомия, лазерная доплеровская флоуметрия.*

□ **FEATURES OF REPARATION, MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS.**

Vlasova T.I., Madonov K.S., Brodovskaya E.P., Kovalenko E.N.

National Research Mordovia State University
68, Bol'shevistskaya str., Saransk, 430005, Russia
MKS-34@yandex.ru – K.S. Madonov

***Abstract.** The authors study the features of reparative process in patients with laparotomy wounds as a consequence of the acute appendicitis surgery treatment in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus. They pay special attention to the study of tissue microcirculation along the edge of the wound suture by laser Doppler flowmetry and compare its results with other local markers of reparation and with indicators of systemic homeostasis. They reveal a deterioration of microcirculation correlating with those indicators, that is more expressed in the presence of diabetes and causes the violation of reparative process and the development of complications.*

***Key words:** reparative regeneration, acute appendicitis, diabetes mellitus, postoperative wounds, laparotomy, laser Doppler flowmetry.*

Введение. Репаративная регенерация – важнейший биологический процесс, необходимый для восстановления структуры и функции тканей после повреждения. Нарушение данного процесса сопровождается избыточным рубцеванием, формированием хронических ран и дисфункцией тканей [4]. Репаративная регенерация как медицинская проблема особенно актуальна в области оперативной хирургии [5]. Одной из клинических ситуаций, при которых риск нарушений репарации наиболее выражен, является необходимость выполнения традиционного лапаротомного доступа. Как следствие, повышается риск развития осложнений, в том числе со стороны послеоперационной лапаротомной раны в раннем послеоперационном периоде (РПП) (серома развивается в 10,5-60,0% случаев, инфицирование раны – в 10,1-51,0%, гематома – в 1,6-28,9%, краевой некроз кожи, расслоение раны, инфаркт подкожно-жировой клетчатки – 1,2-2,7%), значительно ухудшающие результаты лечения, длительность пребывания пациента в стационаре и качество его жизни [1,3]. Наличие данной проблемы требует поиска

новых подходов к объективизации оценки состояния лапаротомных ран и к контролю репаративной регенерации тканей [2].

Цель исследования. Изучение особенностей микроциркуляции в их взаимосвязи с другими факторами репаративной регенерации тканей лапаротомной раны в РПП острого аппендицита и определение возможностей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в оценке состояния лапаротомной раны (ЛР).

Методика. Одноцентровое обсервационное нерандомизированное проспективное исследование проведено на базе хирургического отделения ГБУЗ РМ «РКБ им. С. В. Каткова» (Россия, Саранск). В исследовании приняли участие 53 пациента, разделенные на группы: №1 (n=25) – с неосложненным острым аппендицитом (ОА) (контроль), №2 (n=28) – с неосложненным ОА и сахарным диабетом II типа (основная). В исследовании помимо стандартных методик, предусмотренных протоколами и стандартами оказания медицинской помощи в соответствующих клинических ситуациях, применяли ЛДФ, определение продуктов метаболизма белковых молекул, маркеров перекисного окисления липидов и анаэробного метаболизма в плазме, цитологическое исследование раневого экссудата, МТТ-тест для определения жизнеспособности и метаболической активности культуры фибробластов кожи человека (ФКЧ) и scratch assay in vitro после внесения плазмы пациентов исследуемых групп. Особенное внимание уделено ЛДФ, как неинвазивному и атравматичному методу, не нуждающемуся в дорогостоящих расходных материалах и пригодному для наблюдения в динамике. Однако следует отметить низкую стандартизацию метода и ограниченность зоны исследования. Статистическая обработка данных (Statistica v. 7.0 (StatSoft Inc., США)).

Результаты. Половое распределение в группах (мужчин и женщин): основная – 40% и 60%, контроля – 36% и 64%. В основной группе преобладали пациенты 41-60 лет, в группе контроля – 31-50 лет. Давность заболевания на момент госпитализации была 1-2 суток, по проценту распределению группы были сопоставимы. Общее состояние пациентов на момент поступления средней тяжести в основной группе диагностировано у 56%, в группе контроля у 60%. Данные, характеризующие сопутствующие заболевания и осложнения со стороны ЛР, приведены в таблицах 1 и 2 соответственно. Срок пребывания в стационаре пациентов в основной группе составил 11,21 дней, в группе контроля – 5,48 дней.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания.

Диагноз	ОА (контроль)	ОА+СД2
хронический гастрит	10 (40,0%)	15 (53,6%)
хронический бронхит	5 (20,0%)	8 (28,3%)
аллергические реакции на лекарственные препараты	2 (4,0%)	3 (10,7%)
ишемическая болезнь сердца	1 (4,0%)	15 (53,6%)
гипертоническая болезнь	5 (20,0%)	15 (53,6%)

Таблица 2. Осложнения со стороны послеоперационной лапаротомной раны.

Осложнения	ОА (контроль)	ОА+СД2
Инфильтрат	1 (4,0%)	2 (7,1%)
гематома-серома	1 (4,0%)	5 (17,9%)
Нагноение	0 (0,0%)	2 (7,1%)

Уровень малонового диальдегида в обеих группах на протяжении всего периода исследования превышал норму (2,3 нмоль / г белка), при этом превышение в основной группе (от 04,03 до 4,59 нмоль / г белка) было более значительным, чем в группе контроля (от 3,28 до 3,64 нмоль/ г белка). Уровень молочной кислоты продемонстрировал аналогичную динамику: норма - 1,36 ммоль/л, основная группа – от 1,99 до 2,31 ммоль/л, группа контроля – от 1,49 до 1,76 ммоль/л; как и уровень молекул средней массы: норма – 0,2502 у. е., основная группа – от 0,3461 до 0,5622 у. е., группа контроля – от 0,2830 до 0,446 у. е. При оценке уровня лейкоцитов при поступлении лейкоцитоз регистрировали в обеих группах, выраженный в равной степени и в основной группе, и в группе контроля. При оценке уровня лейкоцитов на 5-е сутки наблюдения отмечена нормализация показателя в группе контроля, в основной группе также регистрировали улучшение данного лабораторного показателя, но результаты достоверно отличались от контроля и превышали его на 48,13 % (p<0,05).

Динамика показателей цитологического исследования экссудата ЛР представлена в таблице 3.

Таблица 3. Результаты цитологического исследования экссудата ЛР.

Количество клеток в 10 полях зрения	Группа	Периоды динамического наблюдения, сутки		
		1	2	3
Нейтрофилы	ОА (контроль)	101,6	87,81	79,52
	ОА+СД2	116,94	144,56*	164,07*
Лимфоидные полибласты	ОА (контроль)	19,2	12,71	7,61
	ОА+СД2	17,46	18,42*	14,66*
Тканевые полибласты	ОА (контроль)	3,76	10,28	17,36
	ОА+СД2	2,99*	3,91*	5,83*
Регенеративно-дегенеративный индекс	ОА (контроль)	0,366	0,499	0,64
	ОА+СД2	0,308	0,235	0,305*

По данным ЛДФ показатель микроциркуляции в основной группе превышал норму (7,27 перф.ед.) в течение первых двух суток наблюдения (7,48-9,39 перф.ед.), после чего отмечено его снижение ниже нормы (5,86-6,02 перф.ед.); в группе контроля показатель микроциркуляции превышал норму в течение всего срока наблюдения (7,32-10,35) с максимумом на 2 сутки. Индекс эффективности микроциркуляции в основной группе был ниже нормы (1,26 усл. ед.) на 10,32-23,81% ($p < 0,05$). В группе контроля отмечено менее выраженное снижение данного показателя относительно нормы с его нормализацией на третьи сутки наблюдения. Указанное свидетельствует о преобладании центральных механизмов регуляции в первые сутки после операции в локусе воспаления; при СД2 данные нарушения были более выражены. Наибольшие отклонения показателей микроциркуляции зарегистрированы при развитии осложнений со стороны раны.

Результаты исследования *in vitro* продемонстрировали, что метаболическая активность и жизнеспособность ФКЧ, стимулированных плазмой пациентов, в группе контроля превышают аналогичные показатели основной группы в 1,78 раз к концу первых суток эксперимента и в 1,26 раз к концу вторых.

Корреляционный анализ показателей микроциркуляции и других компонентов репаративного процесса выявил взаимосвязи большей силы (по шкале Чеддока).

Таблица 5. Корреляционная зависимость показателей микроциркуляции в тканях ЛР и системных нарушений гомеостаза.

Показатель	Группа	Коэффициент корреляции		
		Показатель микроциркуляции	Индекс эффективности микроциркуляции	Показатель шунтирования
Показатели перекисного окисления липидов				
Малоновый диальдегид	ОА (контроль)	0,365	-0,954	0,699
	ОА+СД2	0,628	-0,883	0,842
Показатели эндогенной интоксикации				
Молекулы средней массы, 254 нм	ОА (контроль)	0,413	-0,946	0,568
	ОА+СД2	0,513	-0,915	0,853
Молекулы средней массы, 280 нм	ОА (контроль)	0,279	-0,933	0,717
	ОА+СД2	0,445	-0,944	0,885
Показатели гипоксии				
Молочная кислота	ОА (контроль)	0,414	-0,978	0,716
	ОА+СД2	0,258	-0,955	0,878
Показатели биоэнергетики тканей				
Редокс-потенциал	ОА (контроль)	-0,534	0,917	-0,366
	ОА+СД2	-0,605	0,874	-0,816
<i>In vitro</i>				
МТТ-тест	ОА (контроль)	-0,431	0,532	0,247
	ОА+СД2	-0,361	0,610	0,324

Выводы. Результаты исследования показали, что в РПП ОА нарушения репаративного процесса ассоциированы с изменением микроциркуляции и тканевой перфузии тканей ЛР, что коррелирует с нарушениями гомеостаза. Наличие сахарного диабета характеризуется наличием более выраженных нарушений гомеостаза в раннем послеоперационном периоде, что сопровождается изменением микроциркуляции тканей ЛР и отягощением течения процесса заживления в целом. Динамическая оценка показателей микроциркуляции тканей лапаротомной раны пациента может улучшить контроль течения репаративного процесса и прогнозирование развития осложнений.

Литература (references)

1. Сонис А.Г., Грачев Б.Д., Столяров Е.А. и др. Профилактика и лечение инфекционных раневых осложнений при протезирующих грыжесечениях // Раны и раневые инфекции. – 2014. – №2. – С. 16–22.
2. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights // Dermatology. – 2020. – V.236, N6. – P. 593-600.
3. Dey A. Should seroma be considered a complication // Hernia. – 2022. – V.26, N1. – P. 377-378.
4. Sharifiaghdam M., Shaabani E., Faridi-Majidi R. et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing // Mol Ther. – 2022. – V.30, N9. – P. 2891-2908.
5. Talbott H.E., Mascharak S., Griffin M. et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis // Cell Stem Cell. – 2022. – V.29, N8. – P. 1161-1180.

СОДЕРЖАНИЕ

□ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ПРОДЛЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРУПКИХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН.	4
Андожская Ю.С., Новикова А.С.	4
□ THE USE OF MICROCIRCULATION PARAMETERS IN DETERMINING THE TACTICS OF PROLONGED TREATMENT OF FRAGILE PATIENTS WITH RECURRENT DEEP VEIN THROMBOSIS.	4
ANDOZHSKAYA Y.S., NOVIKOVA A.S.	4
□ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРЕДАТОРНОГО СТРЕССА У КРЫС	8
¹ Андреева И.В., ² Виноградов А.А., ² Симаков Р.Ю., ² Воронкова Л.О.	8
□ FEATURES OF SKIN MICROCIRCULATION IN MODELING CHRONIC PREDATORY STRESS IN RATS.....	8
¹ ANDREEVA I.V., ² VINOGRADOV A.A., ² SIMAKOV R.YU., ² VORONKOVA L.O.	8
□ МОДЕЛИРОВАНИЕ IN VITRO МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАФФИКА МЕЛКИХ КОНКРЕМЕНТОВ ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ	11
Баринов Э.Ф., Гиллер Д.И., Ахундова С.А.	11
□ IN VITRO MODELING OF THE MOLECULAR MECHANISMS OF SMALL NODULE TRAFFIC IN NEPHROLITHIASIS	11
BARINOV E.F., GILLER D.I., AKHUNDOVA S.A.	11
□ ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	14
Бекезин В.В. ¹ , Пересецкая О.В. ¹ , Козлова Л.В. ² , Волкова Е.А. ³	14
□ AGE FEATURES OF MICROCIRCULATION ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY IN OVERWEIGHT AND OBESITY CHILDREN	14
BEKEZIN V.V. ¹ , PERESETSKAYA O.V. ¹ , KOZLOVA L.V. ² , VOLKOVA E.A. ³	14
□ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	18
Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н.	18
□ EPIGENETIC LANDSCAPE IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	18
BELYAEVA L.EU., PAULIUKEVITCH N.M.	18
□ СОДЕРЖАНИЕ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА 1-А В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ	22
Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Карнюшко О. А., Зиматкин С. М., Кохан Н.В.	22
□ CONTENT OF HYPOXIA-INDUCED FACTOR 1-A IN HIPPOCAMPAL NEURONS OF RATS WITH CIRCULAR HYPOXIA	22
BON E. I., MAKSIMOVICH N. YE., KARNYUSHKO O. A., ZIMATKIN S. M., KOKHAN N.V.	22
□ ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	25
Борукаева И.Х., Ашагре С.М.	25
□ INTERVAL HYPOXIC THERAPY IN THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION	25
BORUKAEVA I.KH., ASHAGRE S.M.	25
□ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ТИПОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ I ТИПА.	29
Вавиленкова Ю.А.	29
□ FEATURES OF THE ACTIVITY OF CERTAIN TYPES OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH TYPE 1 HYPERSENSITIVITY.....	29

VAVILENKOVA J.A.....	29
□ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНО-СОСУДИСТОГО БАРЬЕРА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И АССОЦИИРОВАННОМ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ	33
ДАВЫДОВ Д.А., МАРЧЕНКО В.Н., ВЛАСОВ Т.Д.....	33
□ THE INTESTINAL-VASCULAR BARRIER STATE IN CROHN'S DISEASE AND ASSOCIATED AXIAL SPONDYLOARTHRITIS.....	33
DAVYDOV D.A., MARCHENKO V.N., VLASOV T.D.	33
□ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ В ПРОГНОЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	37
ДОБАДЖЯН Н.В. ¹ , АХУБА Л.О. ¹ , ДЖИНДЖОЛИЯ В.Г. ¹ , АРДЗИНБА И.Б. ² , АШУБА И.Э. ³ , МИКВАБИЯ З.Я. ¹	37
□ LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDICATORS IN PREDICTING ISCEMIC STROKE IN ELDERLY PEOPLE WITH ATHEROSCLEROSIS	37
DOBADZHIAN N.V. ¹ , AKHUBA L.O. ¹ , DZHINDZHOLIYA V.G. ¹ , ARDZINBAI B. ² , ASHUBA I.E. ³ MIKVABIYA Z.YA. ¹	37
□ СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЛАНСА СТРЕСС-ВОССТАНОВЛЕНИЯ С ОСОБЕННОСТЯМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У СПОРТСМЕНОВ.....	40
ДОМОЖИЛОВА А.А., ЗАДОРЖНАЯ Н.А., ДУБКОВА Н.В., БОЛОТОВА И.А., ЩАНКИНА Д.В.....	40
□ THE RELATIONSHIP OF STRESS-RECOVERY BALANCE WITH MICROCIRCULATION IN ATHLETES	40
DOMOZHILOVA A.A., ZADOROZHNYAYA N.A., DUBKOVA N.V., BOLOTOVA I.A., SHCHANKINA D.V.	40
□ НАРУШЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ «С» С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.....	43
ЕРМОЛОВА Т.В., ЕРМОЛОВ С.Ю., БЕЛЯЕВА Е.Л.....	43
□ HEPATIC MICROCIRCULATION DISORDER AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT THE CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS WITH INITIAL STAGES OF LIVER FIBROSIS	43
ERMOLOVA T.V., ERMOLOV S.J., BELYAEVA E.L.	43
□ РОЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-COV-2	47
ГАЙДУКОВА Т.В., ФЕФЕЛОВА Е.В., ШАПОВАЛОВ К.Г., ТЕРЕШКОВ П.П., БУРДИЕНКО Т.О., ЦЫБИКОВ Н.Н.	47
□ ROLE OF LYMPHOCYTE-PLATELET COAGGREGATES IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2	47
GAIDUKOVA T.V., FEFELOVA E.V., SHAPOVALOV K.G., TERESHKOV P.P., BURDIENKO T.O., TSYBIKOV N.N.	47
□ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ КАК ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	51
ГЛУТКИНА Н.В., МЯТЛЕВА И.А., ЛИТВИНОВА Т.И.....	51
□ DRUG-INDUCED INTERSTITIAL LUNG DISEASES AS A FREQUENT CASE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION.....	51
HLUTKINA N.V., MYATLEVA I.A., LITVINOVA T.I.	51
□ ИЗУЧЕНИЕ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА.....	54
ГОЛУБОВА Н.В. ^{1,2} , РЫЖКОВ И.А. ² , ЛАПИН К.Н. ² , СЕРЁГИНА Е.С. ¹ , ДУНАЕВ А.В. ¹ , ДРЁМИН В.В. ¹ , ПОТАПОВА Е.В. ¹	54
□ STUDY OF MICRONEMOCIRCULATION IN LABORATORY ANIMALS DURING THE PHYSIOLOGICAL TEST	54
GOLUBOVA N.V. ^{1,2} , RYZHKOV I.A. ² , LAPIN K.N. ² , SERYOGINA E.S. ¹ , DUNAEV A.V. ¹ , DREMIN V.V. ¹ , POTAPOVA E.V. ¹	54
□ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ПРОБУ С НАГРЕВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	58
ГОНЧАРОВА Ю.В., НАДВОРНАЯ А.В., ХАЛЕПО О.В.....	58
□ FEATURES OF THE REACTION OF THE SKIN MICROCIRCULATION TO THE HEATING TEST IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES.....	58

GONCHAROVA Y.V., NADVORNAYA A.V., КХАЛЕРО О.В.	58
□ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАННЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ НЕКРЕКТОМИИ И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС С ГЛУБОКИМ ТЕРМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ КОЖИ.....	61
КОВАЛЬЧУК-БОЛБАТУН Т.В., СМОТРИН С.М.	61
□ EFFECTIVENESS OF THE COMBINED APPLICATION OF EARLY SURGICAL NECRECTOMY AND INTRAVENOUS LASER BLOOD IRRADIATION IN PREGNANT RATS WITH DEEP THERMAL SKIN BURN.....	61
KOVALCHUK-BOLBATUN T.V., SMOTRIN S.M.	61
□ ЛДФ В ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ	65
Козлов В.И. 65	
□ LDF IN THE DIAGNOSIS OF BLOOD MICROCIRCULATION DISORDER.....	65
Kozlov V.I. 65	
□ СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ГЕМОДИНАМИКИ В АРТЕРИЯХ И СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ИНЪЕКЦИОННУЮ КАРБОКСИТЕРАПИЮ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.	69
КОКАРЕВА И.Н., ХАЛЕПО О.В.	69
□ COMPARATIVE ANALYSIS OF THE REACTION OF THE VEGETATIVE STATUS AND HEMODYNAMICS IN ARTERIES AND THE MICROCIRCULATION SYSTEM TO INJECTION CARBOXYTHERAPY IN HEALTHY INDIVIDUALS.	69
КОКАРЕВА I.N., КХАЛЕРО O.V.	69
□ ИЗМЕНЕНИЕ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У КРЫС ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ: РОЛЬ I-NOS И E-NOS	72
Кужель О.П., ЛАЗУКО С.С., БЕЛЯЕВА Л.Е.	72
□ CHANGES IN CORONARY VESSEL TONE IN RATS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: THE ROLE OF I-NOS AND E-NOS 72	
KUZHEL O.P., LAZUKO S.S.	72
□ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАНКРЕОНЕКРОЗА.....	76
ЛАРИЧЕВ А.Б., РЯБОВ М.М., СМИРНОВА А.В., СЛОБОДСКАЯ Н.А.	76
□ FEATURES OF THE DYNAMICS OF BLOOD MICROCIRCULATION INDICATORS IN VARIOUS FORMS OF PANCREATIC NECROSIS	76
LARICHEV A.B., RYABOV M.M., SMIRNOVA A.V., SLOBODSKAYA N.A.	76
□ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕАКТИВНОСТИ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	81
ЛАЗАРЕНКО В.Д., ХАЛЕПО О.В.	81
□ FEATURES OF MICROCIRCULATION AND REACTIVITY OF THE MICROVASCULAR ENDOTHELIUM IN CHILDHOOD	81
LAZARENKO. V.D., КХАЛЕРО О.В.	81
□ СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ВО ВЛАЖНЫХ МАЗКАХ КРОВИ.....	84
ЛЕБЕДЕВА М.С., ЦЫБРОВ Е.Г., НИКИТИН С.Ю.	84
□ COMPARISON OF VARIOUS OPTICAL METHODS FOR THE STUDY OF ERYTHROCYTES IN WET BLOOD SMEARS	84
LEBEDEVA M.S., TSYBROV E.G., NIKITIN S.YU.	84
□ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	87
ЛЕОНОВА И.А., БОЛДУЕВА С.А., ЗАХАРОВА О.В., ЛИПУНОВА А.С.	87
□ ASSESMENT OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION DISFUNCTION FUNCTION IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA.....	87

LEONOVA I.A., BOLDUEVA S.A., ZAKHAROVA O.V., LIPUNOVA A.S.	87
□ РАСПРЕДЕЛЁННАЯ СИСТЕМА ПОРТАТИВНЫХ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ АНАЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ	89
Локтионова Ю.И. ¹ , Жарких Е.В. ¹ , Федорович А.А. ² , Сидоров В.В. ³ , Дунаев А.В. ¹	89
□ ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ <i>DANIO RERIO</i> (ZEBRAFISH) ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И АНАЛИЗА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ	92
Мачихин А.С.	92
□ <i>DANIO RERIO</i> (ZEBRAFISH) AS A MODEL ORGANISM FOR VISUALIZATION AND ANALYSIS OF MICROCIRCULATION IN EXPERIMENTAL MEDICINE	92
MASHKHIN A.S.	92
□ АНАЛИЗ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В СОСУДАХ КОНЕЧНОСТИ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ	96
Машков К.В., Аль-Бадри Фаркад, Верхов Д.Г., Сагайдачный А.А., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В.	96
□ ANALYSIS OF MICROCIRCULATION IN LIMB VESSELS BY THE METHOD OF FLUORESCENT SPECTROSCOPY	96
MASHKOV K.V., AL-BADRI FARKAD, VERKHOV D.G., SAGAIDACHNYI A.A., USANOV A.D., SKRIPAL AN.V.	96
□ ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ СПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОГО ПИНЦЕТА <i>IN VITRO</i>	100
Максимов М.К. ¹ , Ермолинский П.Б. ¹ , Щегловитова О.Н. ² , Луговцов А.Е. ¹ , Приезжев А.В. ¹	100
□ ENDOTHELIAL IMPACT ON RBC AGGREGATION: OPTICAL TWEEZERS IN VITROSTUDY	100
MAKSIMOV M.K. ¹ , ERMOLINSKIY P.B. ¹ , SCHEGLOVITOVA O.N. ² , LUGOVTSOV A.E. ¹ , PRIEZZHEV A.V. ¹	100
□ ПОСТОККЛЮЗИОННАЯ РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРЕМИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	104
Михайлов П.В. ¹ , Замышляев А.В. ² , Волкова Е.Л. ¹ , Кузнецова Е.А. ¹	104
□ POSTOCCLUSIVE REACTIVE HYPEREMIA IN PEOPLE WHO HAVE HAD COVID-19	104
MIKHAILOV P.V. ¹ , ZAMYSHLYAEV A.V. ² , MURAVYOV A.V. ¹ , TIKHOMIROVA I.A. ¹	104
□ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	107
Михайлов Р.Р., Леонова И.А., Болдueva С.А.	107
□ ASSESMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION	107
MIKHAILOV R.R., LEONOVA I.A., BOLDUEVA S.A.	107
□ ОЦЕНКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА МЕТОДОМ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	109
С.С. Мякушин, А.И. Полозова, Смирнов М.В., Власова Т.И.	109
□ ASSESSMENT OF PERIPHERAL BLOOD FLOW USING PHOTOPLETHYSMOGRAPHY IN YOUNG WOMEN WITH EXCESS BODY WEIGHT	109
S.S. MYAKUSHIN, A.I. POLOZOVA, SMIRNOV M.V., VLASOVA T.I.	109
□ ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗРЫВОМ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ	112
Нечипуренко ¹ Н.И., Пашковская ¹ И.Д., Сидорович ¹ Р.Р., Ахремчук ¹ А.И., Степанова ² Ю.И.	112
□ GEMOCIRCULATORY AND BIOCHEMICAL DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH RUPTURED ARTERIAL ANEURYSMS	112
NECHIPURENKO ¹ N.I., PASHKOUSKAYA ¹ I.D., SIDOROVICH ¹ R.R., AHREMCHUK ¹ A.I., STEPANOVA ² Y. I.	112

□ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЭРОБНОЙ НАГРУЗКИ РАЗНОЙ МОЩНОСТИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ.....	116
ПАРШАКОВА В.Е. ¹ , ЖАРКИХ Е.В. ¹ , ЛОКТИОНОВА Ю.И. ¹ , ЛИТВИН Ф.Б. ² , ЖИГАЛО В.Я. ³ , ДУНАЕВ А.В. ¹ ,	116
□ STUDY OF THE EFFECT OF ANAEROBIC EXERCISE OF DIFFERENT POWER ON CHANGES IN BLOOD MICROCIRCULATION PARAMETERS.....	116
PARSHAKOVA V.E. ¹ , ZHARKIKH E.V. ¹ , LOKTIONOVA Y.I. ¹ , LITVIN F.B. ² , ZHIGALO V.YA. ³ , DUNAIEV A.V. ¹	116
□ ДОППЛЕРОГРАФИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КАК ВАЖНОЕ ЗВЕНО В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	120
РЯПОЛОВА О.А., АЗНАУРОВА О.В., БОГАЧ Е.Н.	120
□ THE ROLE OF MICROVASCULATURE DOPPLEROGRAPHY IN DETERMINING RISK FACTORS AND EARLY DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE	120
RYAPOLOVA O.A., AZNAUROVA O.V., BOGACH E.N.	120
□ ВЛИЯНИЕ МОДУЛИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ НА КОЛЕБАНИЯ КРОВОТОКА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА	123
САМБУРОВ Т.К., КРАСНИКОВА И.В., КРАСНИКОВ Г.В.	123
□ INFLUENCE OF MODULATED BREATHING ON BLOOD FLOW OSCILLATIONS IN THE HUMAN CARDIOVASCULAR SYSTEM 123	
SAMBUROV T.K., KRASNIKOVA I.V., KRASNIKOV G.V.	123
□ СВЯЗАННЫЙ С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА ПЕПТИД НОРМАЛИЗУЕТ КОЛЕБАНИЯ Ca^{2+} И NO В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ МЫШИ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ.....	126
СЕРОВ Д.А. ^{1,2} , ВОРОНИНА Д.Ю. ¹ , ДЮКИНА А.Р. ¹ , ГРИНЕВИЧ А.А. ¹ , САФРОНОВА В. Г. ¹ , ТАНКАНАГ А.В. ¹	126
□ CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE NORMALISES Ca^{2+} AND NO OSCILLATIONS IN MURINE ENDOTHELIOCYTES DURING HYPERGLYCAEMIA.....	126
SEROV D.A. ^{1,2} , VORONINA D.YU. ¹ , DUKINA A.R. ¹ , SAFRONOVA V. G. ¹ , GRINEVICH A.A. ¹ , TANKANAG A.V. ¹	126
□ ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА «Y» НА АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЛЕБАНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ Ca^{2+} И NO В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ КОЖИ МЫШИ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ	131
СЕРОВ Д.А. ^{1,2} , ВОРОНИНА Д.Ю. ¹ , ДЮКИНА А.Р. ¹ , САФРОНОВА В. Г. ¹ , ГРИНЕВИЧ А.А. ¹ , ТАНКАНАГ А.В. ¹	131
□ INFLUENCE OF NEUROPEPTIDE «Y» ON AMPLITUDE-FREQUENCY CHARACTERISTICS OF CONCENTRATION Ca^{2+} AND NO IN ENDOTHELIOCYTES IN NORMAL AND HYPERGLIKEMIA MICE SKIN IN NORM AND HYPERGLIKEMIA.....	131
SEROV D.A. ^{1,2} , VORONINA D.YU. ¹ , DUKINA A.R. ¹ , SAFRONOVA V. G. ¹ , GRINEVICH A.A. ¹ , TANKANAG A.V. ¹	131
□ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ.....	136
СКРИПАЛЬ АН.В., ВЕРХОВ Д.Г., МАШКОВ К.В., УСАНОВ А.Д., АЛЬ-БАДРИ ФАРКАД, САГАЙДАЧНЫЙ А.А.	136
□ METHOD FOR DIAGNOSTICS OF ARTERIAL VESSELS BY PRESSURE PULSE WAVE SHAPE	136
SKRIPAL AN.V., VERKHOV D.G., MASHKOV K.V., USANOV A.D., AL-BADRI FARKAD, SAGAJDACHNYI A.A.	136
□ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	140
СОФРОНОВ Е. А. ¹ , ТАПИРОВ Д. А. ¹ , ГУРФИНКЕЛЬ Ю. И. ² , ЛУГОВЦОВ А.Е. ¹ , ПРИЕЗЖЕВ А.В. ¹	140
□ PECULIARITIES OF MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH CARDIAC PATHOLOGY.	140
SOFRONOV E.A. ¹ , TAPIROV D.A. ¹ , GURFINKEL Y.I. ² , LUGOVTSOV A.E. ¹ , PRIEZZHEV A.V. ¹	140
□ ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ИЗВИТОСТЬЮ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (ВСА).....	144
СУХАРЕВА Т.В. ¹ , БАТРАШОВ В.А. ² , КОНЫСОВ М.Н. ³ , КОЛЕСНИК Д.И. ⁴ , МОРОЗОВ К.М. ⁵	144

□ INITIAL DYNAMICS OF REGIONAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LONG-EXISTING TOVULUSITY OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY (ICA)	144
SUKHAREVA T.V.* , BATRASHOV V.A.** , KONYSOV M.N., KOLESNIK D.I.*** , MOROZOV K.M.****	144
□ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ БЛОКАДЫ INOS ПРИ ДЕНЕРВАЦИОННОЙ ДИСТРОФИИ	148
ТИМОФЕЕВА М.Р., ЕВСЕЕВ А.Ф., ТАХИРОВ Ш.У., ГИЗЗАТУЛЛИН М.В., ДАВЛЕТШИНА Л.А.	148
□ NEUROPROTECTIVE EFFECT OF INOS BLOCKADE IN DENERVATION DYSTROPHY	148
ТИМОФЕЕВА М.Р., ЕВСЕЕВ А.Ф., ТАХИРОВ Ш.У., ГИЗЗАТУЛЛИН М.В., ДАВЛЕТШИНА Л.А.	148
□ СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И МИКРОРЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	152
УМЕРЕНКОВ Д.А. ¹ , ЕРМОЛИНСКИЙ П.Б. ¹ , ГУРФИНКЕЛЬ Ю.И. ² , ДЯЧУК Л.И. ² , ЛУГОВЦОВ А.Е. ¹ , ПРИЕЗЖЕВ А.В. ¹	152
□ INTERRELATION OF MICROCIRCULATION AND MICRORHEOLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS	152
UMERENKOV D.A. ¹ , ERMOLINSKIY P.B. ¹ , GURFINKEL YU.I. ² , DYACHUK L.I. ² , LUGOVTSOV A.E. ¹ , PRIEZZHEV A.V. ¹	152
□ ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ИЗОПРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИДА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС.....	156
ВАСИЛЕВИЧ М.В., ХОДОСОВСКИЙ М.Н., БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н.Е.....	156
□ EFFECT OF ISOPRENALINE HYDROCHLORIDE ADMINISTRATION ON MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PYRAMIDAL NEURONS OF RAT FRONTAL CORTEX.....	156
VASILEVICH M.V., KHODOSOVSKY M.N., BON E.I., MAKSIMOVICH N.E.....	156
□ СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ	160
ВАСИЛЬЕВ П.В., ВОЛКОВА Г.Н., ВОРОБЬЕВА А.А.	160
□ SPECTRAL INDICATORS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH PSORIASIS.....	160
VASILEV P.V., VOLKOVA G.N., VOROBIEVA A.A.	160
□ ПАРАМЕТРЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ГОЛЬМИЕВОГО ЛАЗЕРА	164
АСТАШОВ В.В. ¹ , НОВОКРЕЩЕНОВ П.В. ¹ , КОЗЛОВ В.И. ¹ , ДУВАНСКИЙ В.А. ¹ , КОПЬЕВА М.С. ^{1,2} , ФИЛАТОВА С.А. ²	164
□ PARAMETERS OF SKIN MICROCIRCULATION AFTER EXPOSURE TO HIGH-ENERGY RADIATION OF HOLMIUM LASER ..	164
ASTASHOV V.V. ¹ , NOVOKRESHCHENOV P.V. ¹ , KOZLOV V.I. ¹ , DUVANSKY V.A. ¹ , KOPYEVA M.S. ^{1,2} , FILATOVA S.A. ²	164
□ ИЗУЧЕНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КОДИРОВАНИЯ ENOS.....	167
ВЛАСОВА Т.И., ТРОФИМОВ В.А., ШИШКАНОВА Т.И., МАРКИНА А.Е., КАПИТАНОВА Д.А., ПАНЬКИНА К.Ю., ВОРОЖЕЙКИНА А.С.....	167
□ STUDY OF UTEROPLACENTAL BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN WITH VARIOUS ENOS CODING VARIANTS	167
VLASOVA T.I., TROFIMOV V.A., SHISHKANOVA T.I., MARKINA A.E., KAPITANOVA D.A., PANKINA K.YU., VOROZHEYKINA A.S.	167
□ МОНИТОРИНГ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ В КОНЕЧНОСТЯХ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗ СНА	170
ЯНУШИН В.С., ЛОКТИОНОВА Ю.И., ЖАРКИХ Е.В., КЛЕЕВА Д.Ф., СИДОРОВ В.В., КРУПАТКИН А.И., ДУНАЕВ А.В.....	170
□ MONITORING OF MICROCIRCULATORY-TISSUE SYSTEMS IN THE EXTREMITIES OF THE HUMAN BODY DURING VARIOUS SLEEP PHASES.....	170
YANUSHIN V.S. LOKTIONOVA YU.I., ZHARKIKH E.V., KLEEVA D.F., SIDOROV V.V., KRUPATKIN A.I., DUNAIEV A.V.	170
□ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ИХ СВЯЗЬ С ТЕКУЧЕСТЬЮ КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЕЙ.....	174
ЗАМЫШЛЯЕВ А.В. ¹ , МИХАЙЛОВ П.В. ² , МУРАВЬЕВ А.В. ² , ПРИЕЗЖЕВ А.В. ³ , ЛУГОВЦОВ А.Е. ³	174

□ MICRORHEOLOGICAL DISORDERS OF ERYTHROCYTES IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND THEIR RELATIONSHIP WITH BLOOD FLUIDITY AND MICROCIRCULATION	174
ZAMYSHLIAEV A.V. ¹ , MIKHAILOV P.V., MURAVYOV A.V., PRIEZHNEV ² A.V., LUGOVTSOV ² A.E.....	174
□ ВКЛАД МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВИ В АЛЛОСТАТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	177
Зинчук В.В.	177
□ CONTRIBUTION OF BLOOD OXYGEN TRANSPORT MECHANISMS TO ALLOSTATIC PROCESSES IN ENDOTHELIUM DYSFUNCTION	177
ZINCHUK V.V.	177
□ ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС «ОКО» В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ МЦРМИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ	180
Хейло Т.С., Козлов В.И.	180
□ HARDWARE AND SOFTWARE COMPLEX "OKO" IN THE DIAGNOSIS OF BLOOD MICROCIRCULATION DISORDERS	180
KHEYLO T.S., KOZLOV V.I.	180
□ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА У МОЛОДЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА NO-СИНТАЗЫ L-NAME	184
Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н., Губкин С.В.....	184
□ INFARCT-LIMITING EFFECT OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN YOUNG RATS UNDER CONDITIONS OF SYSTEMIC ACTION OF THE NO-SYNTHASE INHIBITOR L-NAME.....	184
CHEPELEV S.N., VISMONT F.I., JUSHKEVICH P.F., CHEPELEVA E.N., GOUBKIN S.V.....	184
□ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	188
Власова Т.И., Мадонов К.С., Бродовская Е.П., Коваленко Е.Н.....	188
□ FEATURES OF REPARATION, MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS.....	188
VLASOVA T.I., MADONOV K.S., BRODOVSKAYA E.P., KOVALENKO E.N.	188

СМОЛЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ (16+)

МАТЕРИАЛЫ

Четвертой международной научно-практической конференции

**«ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ»**

Смоленск, 10-11 октября 2024 г.

Редакционная коллегия: Бекезин В.В., Власов Т.Д., Халепо О.В.

Технический редактор: Андреев Б.В.

Корректор: Кирсанова В.Ю.

Электронная версия издания размещена на сайте
Смоленского государственного медицинского университета www.smolgmu.ru,
на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru,
на сайте научной электронной библиотеки КиберЛенинка

Смоленский медицинский альманах издается с 2015 г. и распространяется бесплатно
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) – свидетельство
ПИ № ФС 77-78613 от 08 июля 2020 года

Дата выхода « ___ » _____ 2024 г.

Отпечатано в ОАО «Смоленская городская типография»
214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова д.16.

Формат 60x84/8, Печатных листов ___ Заказ № ___
Тираж _____ экз.

