

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

УДК 616-005:543.427.4:001.89



Гемодинамические типы кожной микроциркуляции крыс: выборочное экспериментальное исследование

Е.Н. Чуян[✉], С.Ю. Ливенцов, И.С. МIRONЮК, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. До сих пор не существует единого подхода к оценке типологических особенностей параметров периферического микрокровоотока, в том числе полученных методом лазерной доплеровской флоуметрии, что снижает диагностическую ценность метода, но открывают перспективы для экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных. **Цель исследования** — выявление и анализ типологических особенностей кожной микрогемодинамики крыс методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Методы.** Выборочное экспериментальное исследование выполнено на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar среднего возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и веса ($377,57 \pm 21,93$ г). Показатели кожной микроциркуляции определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ-1» (длина волны 0,8 мкм) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL (НПП «Лазма», Россия). У крыс регистрировали комплекс показателей, который позволяет оценить индивидуально-типологические особенности кожной микрогемодинамики: показатель микроциркуляции (средняя перфузия крови в микрососудах в единице объема ткани за время исследования); флакс (среднеквадратическое отклонение от среднего арифметического значения перфузии); коэффициент вариации (отношение флакса к среднему значению перфузии); амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах; рассчитывали значения нейрогенного, миогенного и эндотелий-зависимого компонентов тонуса микрососудов, отношение притока крови к венозному оттоку, величину нутритивной и шунтовой перфузии, индекс эффективности микроциркуляции. Значимость различий между значениями показателей у животных с разными типологическими особенностями кожной микрогемодинамики (3 группы) оценивали с помощью критерия Краскела — Уоллиса, уровень значимости отличий между группами — в тесте Данна. **Результаты.** На основании оценки показателей базального кровотока у крыс выделено три типа микроциркуляции: аperiодический (41 % от объема выборки), монотонный с низкой (33 % от объема выборки) и монотонный с высокой (26 % от объема выборки) перфузией, которые, как показали результаты вейвлет-анализа амплитудно-частотного спектра доплерограмм, отличаются функциональным состоянием основных регуляторных факторов, связанных с эндотелиальными, нейрогенными, миогенными и метаболическими механизмами и соответствуют нормо-, гипо- и гиперемическому гемодинамическим типам микроциркуляции. **Заключение.** Проведенное исследование позволило выявить типологические особенности кожной микрогемодинамики и представляет интерес как для понимания механизмов ее функционирования, так и для более эффективного применения метода лазерной доплеровской флоуметрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожная микрогемодинамика, типы кожной микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, амплитудно-частотный спектр

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чуян Е.Н., Ливенцов С.Ю., МIRONЮК И.С., Раваева М.Ю., Куличенко А.М., Контарева Д.К. Гемодинамические типы кожной микроциркуляции крыс: выборочное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):40–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-24-00332 «Тканевая микрогемодинамика: механизмы антистрессорного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: протокол исследования на лабораторных животных одобрен Комиссией по биоэтике федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия), протокол № 5 от 2022 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали правилам работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

ВКЛАД АВТОРОВ: Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. МIRONЮК, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева — разработка концепции и дизайна исследования; Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. МIRONЮК, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко Д.К. Контарева — сбор данных; Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. МIRONЮК, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева — анализ и интерпретация результатов; Е.Н. Чуян, И.С. МIRONЮК, Д.К. Контарева — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.Ю. Ливенцов, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили фи-

© Чуян Е.Н., Ливенцов С.Ю., МIRONЮК И.С., Раваева М.Ю., Куличенко А.М., Контарева Д.К., 2024

нальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Чуян Елена Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Адрес: пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия. E-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Получена: 03.06.2024 / Получена после доработки: 15.10.2024 / Принята к публикации: 15.11.2024

Hemodynamic types of cutaneous microcirculation in rats: A selective experimental study

Elena N. Chuyan✉, Stanislav Yu. Liventsov, Irina S. Mironyuk, Marina Yu. Ravaeva,
Alexander M. Kulichenko, Daria K. Kontareva

Vernadsky Crimean Federal University, Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia

ABSTRACT

Background. To date, no unified approach exists to assessing the typological characteristics of peripheral microcirculation parameters, including those obtained through laser Doppler flowmetry, which diminishes the diagnostic value of the method but opens up prospects for experimental studies using laboratory animals. **Objective.** To identify and analyze the typological features of the cutaneous microhemodynamics of rats using laser Doppler flowmetry. **Methods.** A selective experimental study was conducted on 42 sexually mature male Wistar rats of mean age (192.21 ± 11.73 days) and weight (377.57 ± 21.93 g). Indices of cutaneous blood microcirculation were assessed using laser Doppler flowmetry with the laser blood flow analyzer “LAZMA-MC-1” (wavelength $0.8 \mu\text{m}$) using the LDF 2.20.0.507WL software program (NPP Lazma, Russia). A comprehensive set of indices was recorded in the rats, allowing for the evaluation of individual-typological characteristics of cutaneous microhemodynamics: microcirculation index (average blood perfusion in microvessels per unit volume of tissue over the study period); flux (standard deviation from the arithmetic mean value of perfusion); coefficient of variation (ratio of flux to the mean value of perfusion); amplitudes of blood flow velocity fluctuations in endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory, and cardiac frequency ranges; values of neurogenic, myogenic, and endothelium-dependent components of microvascular tone; ratio of blood inflow to venous outflow; value of nutritive and shunt perfusion; and microcirculation efficiency index. The significance of differences between index values in animals with different typological characteristics of cutaneous microhemodynamics (3 groups) was evaluated using the Kruskal-Wallis test, with the level of significance of differences between groups assessed by Dunn’s test. **Results.** Based on the assessment of baseline blood flow indicators in rats, three types of microcirculation were identified: aperiodic (41% of the sample), monotonic with low perfusion (33% of the sample), and monotonic with high perfusion (26% of the sample). These types, as demonstrated by wavelet analysis of the amplitude-frequency spectrum of dopplerograms, differ in their functional states concerning the main regulatory factors associated with endothelial, neurogenic, myogenic, and metabolic mechanisms and correspond to normo-, hypo-, and hyperemic hemodynamic types of microcirculation. **Conclusion.** The conducted study has revealed the typological features of cutaneous microhemodynamics and is instrumental in understanding the mechanisms of its functioning as well as in more effectively applying laser Doppler flowmetry.

KEYWORDS: cutaneous microhemodynamics, types of cutaneous microcirculation, laser Doppler flowmetry, amplitude-frequency spectrum

FOR CITATION: Chuyan E.N., Liventsov S.Yu., Mironyuk I.S., Ravaeva M.Yu., Kulichenko A.M., Kontareva D.K. Hemodynamic types of cutaneous microcirculation in rats: A selective experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):40–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-24-00332 “Tissue Microhemodynamics: Mechanisms of Antistress Action of Low-Intensity Millimeter Radiation”).

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: Protocol of research on laboratory animals was approved by the Bioethics Commission of Vernadsky Crimean Federal University (Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia), Protocol No. 5 of 2022. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, EU Directive 86/609/ECC, and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — concept statement and contribution to the scientific layout; E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — data collection; E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — analysis and interpretation of the results; E.N. Chuyan, I.S. Mironyuk, D.K. Kontareva — literature review, statistical analysis, drafting the manuscript and preparing its final version; S.Yu. Liventsov, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Elena N. Chuyan, Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Human and Animal Physiology, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University. Address: Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia. E-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Received: 03.06.2024 / Revised: 15.10.2024 / Accepted: 15.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Микроциркуляторное сосудистое русло (МЦР) привлекает все больший интерес специалистов различных областей медицины и фармакологии, поскольку, вовлекаясь в различные патологические процессы и являясь «мишенью» для различных групп фармакологических препаратов, служит важнейшим источником информации о состоянии физиологических систем и всего организма в целом, что позволяет использовать ее параметры для диагностики [1, 2]. Микрососудистая дисфункция может являться первым признаком развития заболевания и присутствовать до появления клинических признаков, а в ряде случаев нарушения микроциркуляции (МЦ) могут быть первопричиной заболеваний, определяя в дальнейшем их исход.

Кожная МЦ является перспективным диагностическим объектом для оценки периферического кровотока не только благодаря своей доступности для неинвазивного измерения, но и присутствия в ней практически всех механизмов регуляции (нейрогенных, гуморальных, местных), а также многообещающим прогностическим маркером при оценке действия лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний [1, 3]. Экспериментально подтверждена связь между дисфункцией кожных микрососудов и сосудистыми нарушениями различных органов и систем [4], в том числе при ишемической болезни сердца [5], сахарном диабете 1-го и 2-го типов [3, 6], почечной недостаточности [7], гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии и ожирении [8, 9].

В настоящее время применяется ряд неинвазивных методов исследования, позволяющих оценить структурные и функциональные показатели МЦ: фотоплетизмография, инфракрасная спектроскопия, высокочастотная ультразвуковая доплерография, компьютерная капилляроскопия, лазерная спекл-визуализация, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и другие [1, 10, 11].

Метод ЛДФ-метрии считается «золотым стандартом» оценки функции микрососудов кожи, поскольку имеет неоспоримые преимущества по сравнению с другими методами: является неинвазивным; обеспечивает возможность длительных (5 и более минут) записей с высокой частотой дискретизации (обычно 32 Гц); позволяет оценивать кровоток в небольшом объеме (на фрагменте объемом 1 мм³), в который попадают терминальные и прекапиллярные артериолы, капилляры, посткапиллярные и собирательные венулы, артериоловенулярные анастомозы (АВА); его результаты коррелируют с фактической перфузией, измеренной методом видеокапилляроскопии; не так чувствителен к движению объекта; дает возможность получения большого количества параметров измерений; позволяет оценивать состояние функциональных механизмов управления микрокровоотоком [12, 13]. При этом применение флоуметрии в клинической и экспериментальной практике ограничено вследствие сложности интерпретации получаемых данных, а зачастую и невозможности воспроизводимости результатов исследования. Следует отметить, что ЛДФ-граммы, регистрируемые у здоровых испытуемых [14–16] и пациентов с различными заболеваниями [17, 18], могут существенно

отличаться как в силу значительной пространственной и временной гетерогенности показателей кожной МЦ, так и индивидуально-типологических особенностей микрогемодинамики, а следовательно, влиять на правильную интерпретацию результатов исследования [1, 14]. Отмечается, что истинное представление о нарушениях в МЦР, происходящих в результате развития заболевания, можно получить лишь при раздельном анализе показателей в группах пациентов с различными типами гемодинамики, поскольку изменения показателей могут иметь противоположную направленность [17].

Наиболее широко в популяции человека представлены нормоциркуляторный, гиперемический и гипоемический (спастический) типы, для каждого из которых характерен определенный диапазон значений анализируемых параметров ЛДФ-граммы. Кроме перечисленных существуют смешанные (с признаками нескольких типов) и переходные (пограничные) типы, а также различные варианты нарушения кровообращения, которые зависят от возраста, пола, образа жизни и заболевания [11, 14].

Таким образом, не существует единого подхода к оценке типологических особенностей параметров периферического микрокровоотока, полученных методом ЛДФ-метрии, что, безусловно, снижает практическое использование метода ЛДФ, но открывает перспективы для экспериментальных исследований на животных.

Исследования кожной МЦ животных проведены на свиньях [19], лошадях [20], морских свинках [21], кошках [22], мышах [23] и крысах [24–29], имеются лишь единичные работы, демонстрирующие особенности кожной МЦ крыс, которые зависят от пола и возраста [30]. В доступной литературе отсутствуют сведения о гемодинамических типах МЦ у лабораторных животных, в частности, у крыс, которые широко используются в экспериментальных исследованиях, направленных на оценку функционального состояния МЦР [24–29]. Такого рода данные необходимы прежде всего для оценки изменений кожной МЦ у животных при использовании различных экспериментальных моделей (ишемии, сахарного диабета и др.), воздействий химических и физических факторов и позволят в дальнейшем экстраполировать полученные результаты на человека, а следовательно, значительно расширить область применения метода ЛДФ для диагностики, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — выявление и анализ типологических особенностей кожной микрогемодинамики крыс методом лазерной доплеровской флоуметрии.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено в весенний период на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar (федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра «Курчатовский институт», питомник лабораторных животных «Рапполово» (Филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ

«Рапполово»)) среднего возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и среднего веса ($377,57 \pm 21,93$ г), прошедших карантин (14 дней) и адаптированных к условиям эксперимента, взятию в руки (хэндлинг), проявляли признаки здорового состояния.

Размещение и содержание

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»).

Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986.

Лабораторные крысы содержались в условиях вивария с естественным свето-темновым циклом при температу-

ре $18-22\text{ }^{\circ}\text{C}$, на подстилке на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ЛБК-120 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия). Все манипуляции с животными проводили согласно ГОСТ Р 53434–2009 от 02.12.2009, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований, этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Дизайн исследования

Проведено выборочное экспериментальное исследование на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. У всех животных, включенных в исследование, проводили регистрацию показателей кожной МЦ методом ЛДФ. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

В эксперименте использовались животные ($n = 42$) одного пола (самцы), средних возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и веса ($377,57 \pm 21,93$ г). На этапе включения животных в эксперимент выделение групп не предусмотрено.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались половозрелые самцы крыс линии Wistar без внешних признаков заболеваний, в том числе кожных, физических дефектов и травм.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

Критерии не включения

В эксперимент не включались животные, вес которых был меньше 350 и больше 400 г, с определяемыми визуально признаками заболеваний или физическими дефектами, самки.

Критерии исключения

Гибель животного, осложнения после проведения манипуляций.

Рандомизация

Не требовалась. В соответствии с критериями включения и исключения в эксперимент отобрано 42 крысы.

Обеспечение анонимности данных

Оценка результатов исследования и анализ полученных данных проводились авторами без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговые показатели исследования — амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах; вклад амплитуд выделенных ритмов в сумму амплитуд различных частот спектра; отношение притока крови к венозному оттоку; индекс эффективности микроциркуляции. *Исходы исследования* — оценка различий трех типов ЛДФ-грамм экспериментальных животных с помощью вейвлет-анализа микроциркуляторных сигналов доплерографии и выделение типов кожной микрогемодинамики: нормо-, гипо- и гиперемический.

Экспериментальные процедуры

У всех экспериментальных животных определяли показатели кожной МЦ методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ-1» (производство

НПП «Лазма», Россия; регистрационное свидетельство на медицинское изделие № РЗН 2015/3142 от 28.10.2015; декларация соответствия № РОСС RU Д-RU ИМ18.В 00079/18 от 27.12.2018 г.) с источником лазерного излучения (длина волны 0,8 мкм) и программным обеспечением LDF 2.20.0.507WL (производство НПП «Лазма», Россия). Зондирующее лазерное излучение позволяет обнаруживать отраженный сигнал из слоя ткани около 1 мм. Излучение, отраженное от статических элементов ткани, не меняет свою частоту, а излучение, которое отражается от движущихся эритроцитов, характеризуется доплеровским смещением частоты к зондирующему сигналу, что позволяет определить скорость движения эритроцитов в исследуемом объеме ткани [1, 14].

Для исключения движений исследуемого животного во время флоуметрии оно помещалось в пенал (AE1001-R0, НПК «Открытая Наука», Россия), размер которого подбирали так, чтобы животное могло свободно дышать и ни одна часть тела не была плотно зажата. Показатели МЦ снимали с основания хвоста, лишенного плотного волосяного покрова, который фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ-1» крепили у основания хвоста крысы перпендикулярно с помощью тканевого пластыря (рис. 2).

Сигнал записывали в тот момент, когда животное находилось в спокойном состоянии, и регистрировали показатели, характеризующие уровень базального кровотока [14].

Показатель микроциркуляции (ПМ; уровень перфузии; *Laser Doppler Perfusion*, перф. ед.) — характеризует общую (капиллярную и внекапиллярную) среднюю перфузию крови в микрососудах в единице объема ткани за время исследования (формула 1):

$$\text{ПМ} = N_{\text{эр}} \times V_{\text{ср}}, \quad (1)$$

где: $N_{\text{эр}}$ — среднее количество эритроцитов в зондируемой области (концентрация эритроцитов); $V_{\text{ср}}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемой области.

Концентрация эритроцитов, или тканевой гематокрит, ($N_{\text{эр}}$) зависит от содержания эритроцитов в капиллярной крови ($N_{\text{кп}}$, %) и количества одновременно функционирующих капилляров ($N_{\text{к}}$) в зондируемом объеме, которое, в свою очередь, определяется особенностями микрокровотока в ткани, работой прекапиллярных сфинктеров и артериовенулярных анастомозов (АВА), величиной пре- и посткапиллярного сопротивления, реологическими параметрами крови (формула 2):

$$N_{\text{эр}} = N_{\text{кп}} \times N_{\text{к}}, \quad (2)$$

где $N_{\text{кп}}$ — содержание эритроцитов в капиллярной крови в исследуемом объеме; $N_{\text{к}}$ — количество функционирующих капилляров во время записи.

ПМ имеет непостоянный характер, поэтому большое диагностическое значение имеют показатели, характеризующие его изменчивость (флакс и коэффициент вариации).

СКО (σ , перф. ед.) — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ, именуемое в микрососудистой семантике «флакс» («flux»), характе-

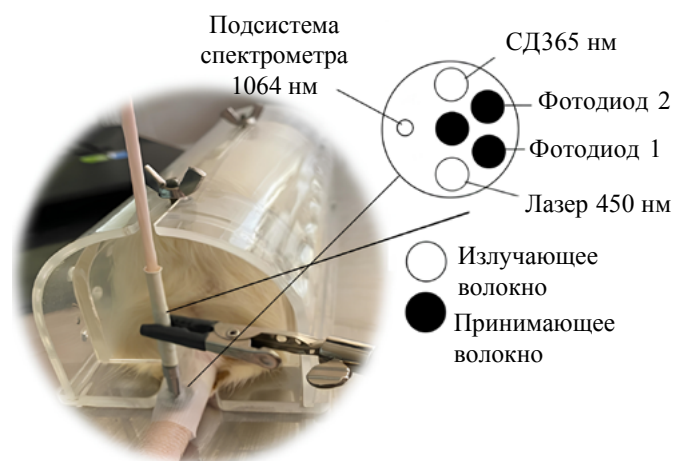


Рис. 2. Фиксация оптоволоконного зонда прибора «Лазма-МЦ-1» у основания хвоста крысы и схема строения головки зонда в разрезе

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: СД — светодиод.

Fig. 2. Fixation of the fiber-optic probe of the Lazma-MC-1 device at the base of the rat's tail and a schematic structure of the probe head in section

Note: performed by the authors. Abbreviation: СД — light emitting diode.

ризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах.

Коэффициент вариации ($K_v\%$) — отношение флукса к среднему значению перфузии в зондируемом участке ткани (формула (3)):

$$K_v = (СКО/ПМ) \times 100\%, \quad (3)$$

где ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (перфузии); СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ.

Для того чтобы получить представление о механизмах регуляции МЦ кожи, проводили вейвлет-анализ (интегральное преобразование, позволяющее перевести сигнал из временно-амплитудного во временно-амплитудно-частотное представление [31]) микроциркуляторных сигналов ЛДФ.

В ЛДФ-граммах человека выделяют до восьми не перекрывающихся частотных диапазонов колебаний кровотока, из которых пять особо значимы для диагностики микроциркуляторных расстройств [1, 13, 32]. У крыс эти частотные диапазоны имеют определенные отличия: эндотелиальные (0,010–0,076 Гц [26]; ~0,010 Гц [25]), нейрогенные (0,076–0,200 Гц [24]; ~0,050 [25]), миогенные (0,200–0,740 Гц [24]; ~0,100 [25]), дыхательные (0,740–2,000 Гц [26]; ~1,000 [25]) и сердечные (пульсовые) (2,000–5,000 Гц [24]).

Вейвлет-анализ позволяет получить целый комплекс показателей, которые в совокупности дают представление о колебательных процессах в микрососудах. Ввиду вариабельности значений амплитуд (A , перф. ед.) колебаний анализируемых ритмов используются их нормированные величины ($A_{\text{норм}}$, перф. ед.), что дает возможность исключить влияние посторонних факторов на проведение исследований и сравнивать величины амплитуд у разных животных (формула (4)):

$$A_{\text{норм}} = A/3 \text{ СКО}, \quad (4)$$

где A — амплитуда колебаний скорости кровотока анализируемого ритма; СКО — среднеквадратическое отклонение амплитуды скорости кровотока от среднего арифметического значения.

Использование программы LDF 2.20.0.507WL дает возможность автоматически рассчитывать нормированные амплитуды колебаний скорости кровотока для каждого диапазона частот.

Значения нейрогенного (НТ), миогенного (МТ) и эндотелий-зависимого (ЭЗКТ) компонентов тонуса микрососудов (перф. ед.) кожи крыс определяли по формулам (формула (5)):

$$\text{НТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. н.}, \quad (5)$$

где НТ — нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов; СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ; Амакс. н. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне.

$$\text{МТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. м.}, \quad (6)$$

где МТ — миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (формула (6)); среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ;

Амакс. м. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне.

$$\text{ЭЗКТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. э.}, \quad (7)$$

где ЭЗКТ — эндотелий-зависимый компонент тонуса артериол (формула (7)); СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ; Амакс. э. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном диапазоне.

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) рассчитывали как отношение суммы амплитуд колебаний скорости кровотока эндотелиального, миогенного и нейрогенного ритмов к сумме амплитуд колебаний скорости кровотока пульсового и дыхательного ритмов по формуле (8):

$$\text{ИЭМ} = (A_{\text{э}} + A_{\text{н}} + A_{\text{м}})/(A_{\text{д}} + A_{\text{с}}), \quad (8)$$

где $A_{\text{э}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока эндотелиального, $A_{\text{н}}$ — нейрогенного, $A_{\text{м}}$ — миогенного, $A_{\text{д}}$ — дыхательного, $A_{\text{с}}$ — сердечного ритмов.

Сумму (ΣA) амплитуд колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и сердечном частотных диапазонах, которая указывает на совокупность механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло, рассчитывали по формуле (9):

$$\Sigma A = A_{\text{э}} + A_{\text{н}} + A_{\text{м}} + A_{\text{с}}, \quad (9)$$

где $A_{\text{э}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в эндотелиальном диапазоне, $A_{\text{н}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне, $A_{\text{м}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне, $A_{\text{с}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в пульсовом диапазоне.

Отношение притока крови к венозному оттоку (C) рассчитывали по формуле (10):

$$C = \Sigma A/A_{\text{д}}, \quad (10)$$

где $A_{\text{д}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в дыхательном диапазоне.

Имеются определенные отличия в регуляции микрокровотока по нутритивным сосудам и атриовентрикулярным анастомозам (АВА). ЛДФ-метрия позволяет оценивать отношение шунтового к нутритивному кровотоку. Показатель шунтирования (ПШ), указывающий на относительную долю шунтового кровотока в общем объеме кровотока, вычисляли по формуле (11):

$$\text{ПШ} = A_{\text{н}}/A_{\text{м}}, \quad (11)$$

где $A_{\text{н}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне, $A_{\text{м}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне.

Нутритивный кровоток ($M_{\text{нутр.}}$; скорость кровотока в нутритивных микрососудах) рассчитывали по формуле (12):

$$M_{\text{нутр.}} = \text{ПМ}/\text{ПШ}, \quad (12)$$

где ПМ — среднее значение перфузии, ПШ — показатель шунтирования.

Для диагностики состояния кровотока по шунтовым и нутритивным путям рассчитывали величину нутритивной перфузии ($\text{ПМ}_{\text{нутр.}}$, перф. ед.; средняя перфузия

крови в нутритивных микрососудах в единице объема ткани за время исследования) по формуле (13):

$$\text{ПМ}_{\text{нутр.}} = \text{ПМ} / (1 + \text{ПШ}), \quad (13)$$

где ПМ — среднее значение перфузии; ПШ — показатель шунтирования.

Величину шунтовой перфузии (ПМшунт., перф. ед; средняя перфузия крови по АВА в единице объема ткани за время исследования) оценивали по формуле (14):

$$\text{ПМшунт.} = \text{ПМ} - \text{Мнутр.}, \quad (14)$$

где ПМ — среднее значение перфузии; Мнутр. — нутритивный кровоток.

Уход за животными и мониторинг

Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре +18–22 °С на подстиле «Рехофикс МК 2000» («Й. Реттенмайер унд Зене ГмБХ + КоКГ», Германия) с естественным свето-темновым циклом, свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму. Выведение животных из эксперимента не проводилось.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку и графическое представление экспериментальных данных проводили с использованием программ Statistica версия 12 (Statsoft, США), Graph Pad Prism 10.0 (Boston, Massachusetts USA) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Проверку распределения данных на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Поскольку распределение данных в подавляющем большинстве случаев не соответствовало нормальному, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Множественные апостериорные сравнения (*post-hoc comparisons*) значений показателей между группами проводили с помощью критерия Данна (*Bonferroni-Dunn post hoc test*, *Dunn's multiple comparison post-test*). Для описания результатов исследования в качестве меры центральной тенденции указывали медианы, а в качестве меры разброса — значения нижнего и верхнего квартилей показателей для каждой из сравниваемых групп. Данные представлены в виде таблиц и гистограмм. В таблице, на рисунках и в тексте значения показателей для соответствующей группы крыс представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (0,25; 0,75). В описании сравнения значений показателей в разных группах животных использовались %, которые рассчитывались по значениям медианы показателей соответствующих групп. Различия между значениями показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фундаментальной особенностью МЦР является его постоянная изменчивость. Как показали результаты настоящего исследования, в нативных записях ЛДФ-грамм крыс выявлена значительная вариабельность регистрируемых показателей, которые проявлялась прежде всего

в колебаниях уровня перфузии относительно среднего значения за определенный промежуток времени исследований (рис. 3). Колебания перфузии представляют собой некую случайную функцию, в которой присутствует ряд гармонических составляющих, зависящих как от изменения во времени внутренних диаметров микрососудов, так и от скорости потока эритроцитов в них. Временную изменчивость уровня перфузии характеризуют СКО и Кв.

В настоящем исследовании у разных крыс СКО изменялся от 1,59 до 7,68 перф. ед., а Кв имел значения от 19,79 до 61,40% (табл. 1). Увеличение СКО и Кв свидетельствует о более глубокой модуляции микрокровотока во всех частотных диапазонах в результате активации механизмов регуляции при практически не изменяющейся величине ПМ и отражает улучшение состояния кожной МЦ [11, 14, 32].

Следовательно, у экспериментальных животных выявлены разные типы колебательных процессов тканевого кровотока, которые обусловлены высокими и низкими значениями СКО и Кв, что позволило нам выделить два типа ЛДФ-грамм с различным характером колебаний (рис. 3 и табл. 1).

Первый тип (апериодический), к которому относился 41% животных от их общего количества в эксперименте (табл. 1), характеризовался четко выраженными высокоамплитудными апериодическими колебаниями уровня перфузии: СКО 4,86 (4,55; 5,39) перф. ед. и Кв 47,38% (42,04; 51,22) в этой группе крыс были максимальными. Для апериодического типа ЛДФ-грамм характерен и сравнительно высокий уровень ПМ 10,76 (8,61; 12,51) перф. ед. (табл. 1), отражающий усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венолах, что свидетельствует о высокой степени кровенаполнения МЦР у животных этой группы.

Для большинства крыс (59% от общего количества) был характерен монотонный вариант колебаний ПМ с низкими значениями СКО и Кв (табл. 1). Однако в этой группе крыс наблюдался большой разброс данных по величине ПМ: от 6,59 до 19,94 перф. ед., что позволило разделить этих животных на две группы: монотонный тип с низкой перфузией (8,87 (7,83; 10,25) перф. ед.), который регистрировался у 33% экспериментальных животных, и с высокой перфузией (13,86 (12,18; 14,38) перф. ед.), к которому принадлежит 26% крыс (табл. 1). Следует отметить, что ПМ у крыс с монотонным типом и низкой перфузией оказался на 17,57% ($p = 0,048$) и 36,00% ($p < 0,001$) ниже, чем у животных с апериодическим и монотонным с высокой перфузией типами соответственно (табл. 1), что свидетельствует о низкой степени кровенаполнения микроциркуляторного русла у животных этой группы.

Таким образом, основными критериями деления животных на группы являлись: тип колебательных процессов тканевого кровотока, который обусловлен высокими и низкими значениями СКО и Кв; величина ПМ, характеризующая уровень перфузии ткани. Однако данные показатели базального кровотока дают лишь общую оценку состояния тканевой МЦ, а более детальную картину функционирования МЦР можно получить путем анализа ам-

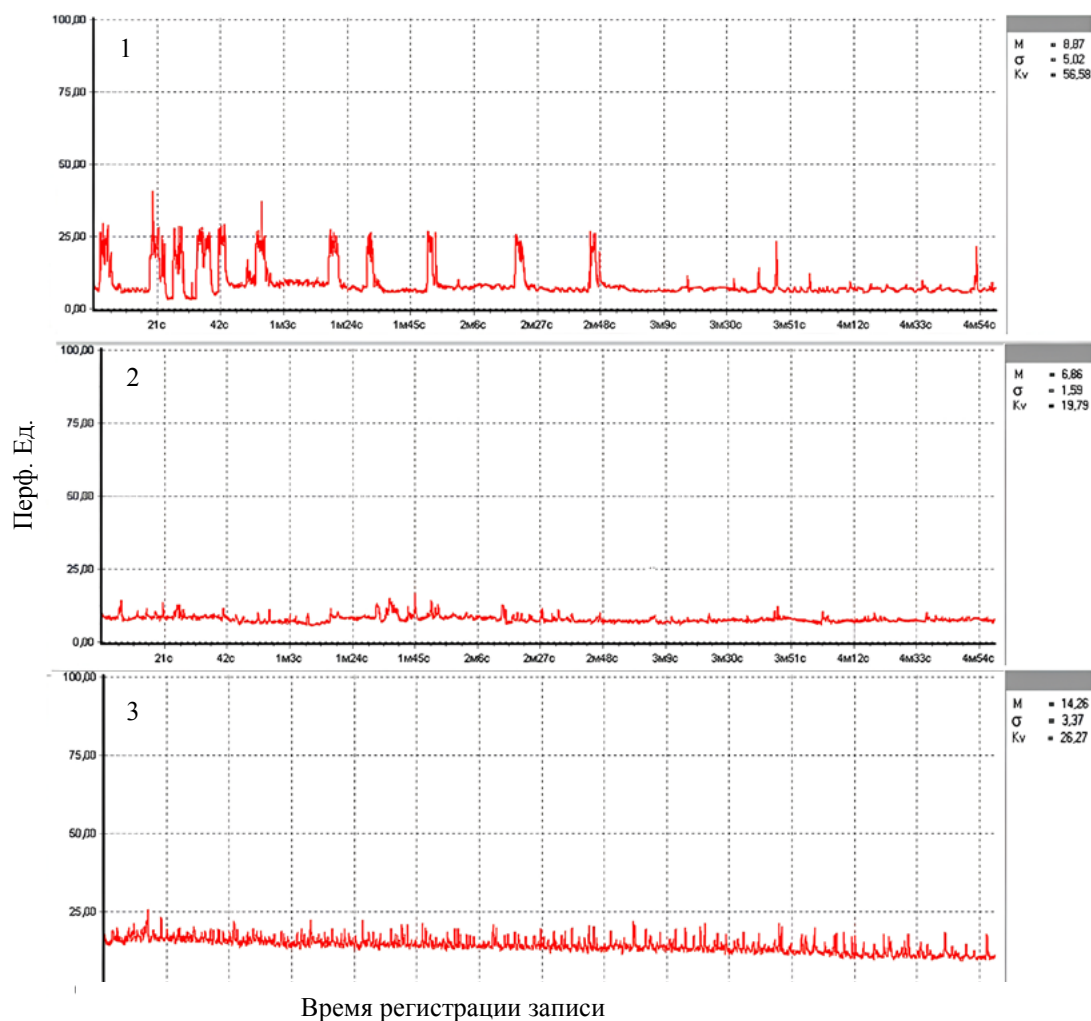


Рис. 3. Примеры нативных записей, полученных методом лазерной доплеровской флоуметрии, у крыс с аperiодическим типом (1), монотонным типом с низкой перфузией (2) и монотонным типом с высокой перфузией (3)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Examples of native recordings obtained by laser Doppler flowmetry (LDF) in rats with aperiодic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

Note: performed by the authors.

плитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний скорости кровотока, который отражает функциональное состояние основных регуляторных факторов [13, 32].

На данный момент спектральный вейвлет-анализ микроциркуляторных сигналов ЛДФ, проведенный у здоровых людей и некоторых видов животных, выявил пять характерных частотных интервалов в диапазоне от 0,005 до 2,000 Гц, которые условно делят на «активные» и «пассивные» [32].

К «активным» (тонусформирующим) относят факторы, которые регулируют поток крови со стороны сосудистой стенки через ее мышечную составляющую путем изменения сопротивления потоку крови и создают поперечные колебания кровотока. Внутрисосудистая вазомоторная регуляция возможна только в микрососудах, в которых есть гладкомышечные клетки, т.е. в прекапиллярных артериолах. К тонусформирующим относят эндотелиальные, нейрогенные и миогенные ритмы.

Эндотелиальные являются наиболее «медленными» ритмами в АЧС ЛДФ-граммы (от 0,005 до 0,021 Гц). Этот частотный интервал принято разделять на два диапазона: эндотелиальный NO-независимый и эндотелиальный NO-зависимый (около 0,01 Гц у крыс [25]), обусловленный периодическими изменениями концентрации оксида азота (NO) [33, 34].

Амплитуда эндотелиальных NO-зависимых колебаний кожной МЦ у крыс с аperiодическим типом ЛДФ-грамм (1 группа) составила 5,07 (4,22; 6,17) перф. ед., однако у животных с монотонными типами имелись статистически значимые отличия: у крыс с низкой перфузией (2 группа) Аэ была ниже на 32% ($p = 0,043$), а с высокой (3 группа) — выше на 49% ($p = 0,027$) по сравнению со значениями этого показателя у крыс с аperiодическим типом МЦ. Следует отметить и статистически значимые различия в значениях Аэ у крыс с монотонными типами: у животных с высокой перфузией Аэ выше на 121% ($p < 0,001$), чем у крыс с низкой перфузией (рис. 4).

Таблица 1. Диапазон значений (минимальное÷максимальное значение) и медианы, первый и третий квартили (Me (Q1; Q3)) значений показателей базального кровотока у крыс в группах с аperiодическим (1), монотонным с низкой перфузией (2) и монотонным с высокой перфузией (3) типами

Table 1. Range of values (minimum÷maximum value) and medians, first and third quartiles (Me (Q1; Q3)) of basal blood flow values in rats in groups with aperiодic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

№ группы	Типы микроциркуляции	Показатели микроциркуляции		
		Показатель перфузии, перф. ед.	Среднее квадратичное отклонение, перф. ед.	Коэффициент вариации, %
Общая выборка (n = 42)		6,59÷19,94 11,01 (8,70; 12,56)	1,59÷7,68 3,68 (2,56; 4,67)	19,79÷61,40 35,27 (26,64; 44,24)
1	Апериодический тип (n = 17; 41 %)	7,62÷14,92 10,76 (8,61; 12,51)	4,01÷7,68 4,86 (4,55; 5,39)	35,40÷61,40 47,38 (42,04; 51,22)
2	Монотонный тип с низкой перфузией (n = 14; 33 %)	6,59÷10,67 8,87 (7,83; 10,25) $p_{1,2} = 0,048$	1,59÷3,51 2,52 (2,44; 2,86) $p_{1,2} < 0,001$	19,79÷34,20 27,11 (25,84; 29,43) $p_{1,2} < 0,001$
3	Монотонный тип с высокой перфузией (n = 11; 26 %)	11,54÷19,94 13,86 (12,18; 14,38) $p_{1,3} = 0,013$ $p_{2,3} < 0,001$	2,28÷3,83 2,89 (2,56; 3,52) $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,949$	22,19÷31,94 27,58 (26,07; 29,61) $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 1,000$

Примечания: таблица составлена авторами; n — количество животных в группе; $p_{1,2}$, $p_{1,3}$, $p_{2,3}$ — уровень значимости отличий между группами, обозначенными 1, 2, 3 соответственно по критерию Данна.

Notes: the table was compiled by the authors; n — number of animals in the group; $p_{1,2}$, $p_{1,3}$, $p_{2,3}$ — significance level of differences between groups 1, 2, and 3, respectively, according to Dunn's test.

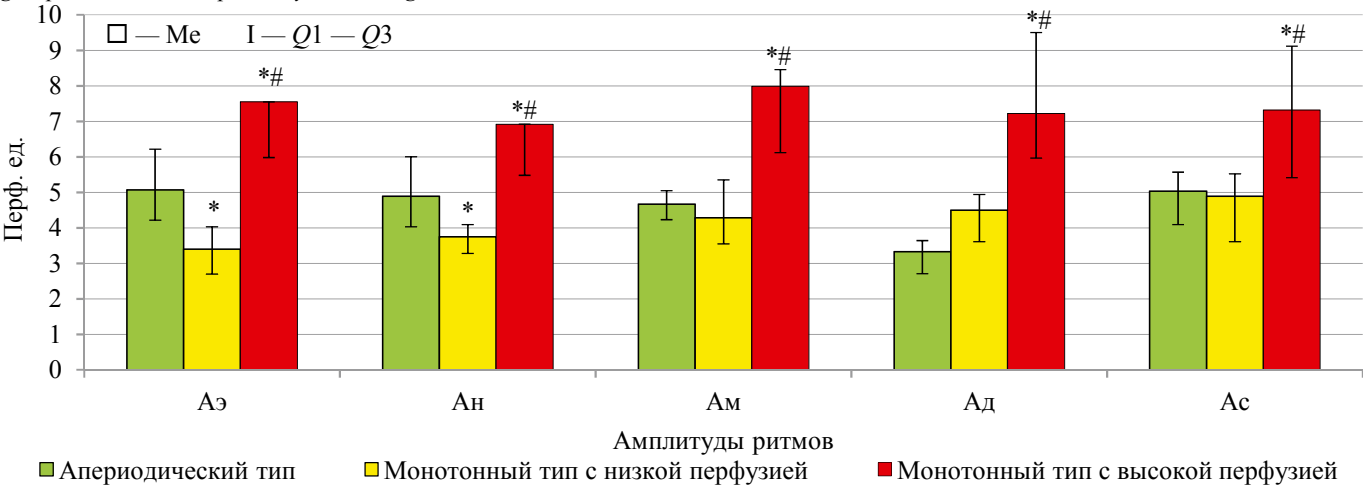


Рис. 4. Амплитуды (перф. ед.) колебаний скорости кровотока в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан), миогенном (Ам), дыхательном (Ад) и сердечном (Ас) частотных диапазонах у крыс с разными типами ЛДФ-грамм

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 4. Amplitudes (perfusion units) of blood flow velocity fluctuations in the endothelial (Aэ), neurogenic (Ан), myogenic (Ам), respiratory (Ад) and cardiac (Ас) frequency ranges in rats with different types of LDF-grams

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiодic type ($p < 0,05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0,05$).

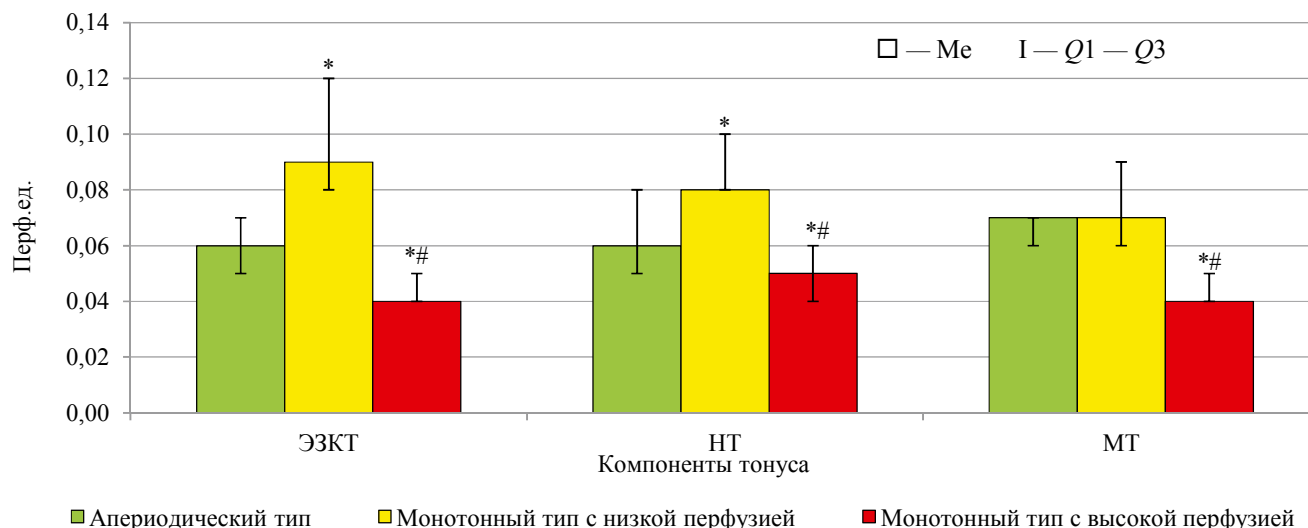


Рис. 5. Значения эндотелий-зависимого (ЭЗКТ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) компонентов тонуса микрососудов (перф. ед.) кожи крыс с разными типами ЛДФ-грамм

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 5. Values of endothelium-dependent (ЭЗКТ), neurogenic (НТ) and myogenic (МТ) components of microvascular tone (perfusion units) of the skin of rats with different types of LDF-grams

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

Повышенные Аэ свидетельствуют об увеличении секреции в кровь NO, модуляции мышечного тонуса сосудов в сторону его снижения. Эндотелий-зависимый компонент тонуса артериол у крыс с монотонным типом и высокой перфузией был существенно ниже, чем у животных аperiодического (на 33%; $p = 0,026$) и монотонного с низкой перфузией (на 56%; $p < 0,001$) типов (рис. 5), что способствует вазодилатации артериол и увеличению притока крови в капилляры. Напротив, у крыс с низкой перфузией ЭЗКТ на 50% ($p = 0,042$) превышал таковой у крыс аperiодического типа (рис. 5), что свидетельствует о снижении скорости кровотока в микрососудах.

Эндотелий-зависимая вазодилатация артериол связана с синтезом оксида азота (NO) с помощью NO-синтазы, интенсивность которого зависит от химических и физических (сдвиговое напряжение) воздействий [35]; секреторной активности эндотелия венул [36]; активных форм кислорода, снижающих продукцию NO эндотелиальной NO-синтазой [37]; CGRP (calcitonin gene-related peptide), связанного с геном кальцитонина, стимулирующим синтез NO [38]. NO действует на гладкомышечные клетки мелких артерий и крупных артериол на входе в микрососудистое русло [39], регулирует тонус сосудов, вызывая вазодилатацию и снижение кровяного давления.

Эндотелий контролирует тонус микрососудов и вазомоторную активность миоцитов интравасально через миоэндотелиальные контакты, а экстравасальный механизм регуляции на прекапиллярном (артериолярном) уровне осуществляется через гладкомышечные клетки путем нейрогенной регуляции.

Колебания скорости кровотока в микрососудах в диапазоне частот 0,02–0,05 Гц у человека [13], а у крыс вблизи 0,05 Гц [25] относятся к нейрогенным.

Ан у крыс с аperiодическим типом ЛДФ-грамм (1 группа) составляла 4,89 (4,03; 6,00), у животных с монотонными типами МЦ выявлены статистически значимые отличия значений этого показателя от такового у крыс первой группы: более низкие Ан (на 23%; $p = 0,047$) на фоне высокого НТ (на 33%; $p = 0,046$) у крыс с низкой перфузией (2 группа) и, наоборот, более высокие Ан (на 42%; $p = 0,046$) на фоне снижения НТ (на 17%; $p = 0,045$) у крыс с высокой перфузией (3 группа) (рис. 4, 5). Значения Ан и НТ имели также существенное отличие у животных монотонных типов ЛДФ-грамм: у крыс с высокой перфузией Ан выше на 85% ($p < 0,001$), а НТ ниже на 38% ($p < 0,001$), чем у крыс с низкой перфузией (рис. 4, 5).

Колебания в нейрогенном диапазоне частот связаны с симпатической активностью адренергических нервных волокон, иннервирующих гладкомышечные клетки стенки артериол [13]. Следовательно, более высокие значения Ан и низкие значения НТ у крыс монотонного типа с высокой перфузией свидетельствуют о снижении симпатической активности адренергических нервных волокон и уменьшении тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, и, наоборот, сниженная Ан и более высокий НТ у крыс монотонного типа с низкой перфузией — об усилении симпатической активности адренергических нервных волокон и повышении тонуса прекапилляров.

Существенное значение для оценки тонуса прекапилляров имеют миогенные колебания кровотока (диапазон 0,06–0,15 Гц) [40], регистрируемые у крыс в диапазоне ~0,1 Гц [25], происхождение которых связано с локальными пейсмейкерами гладкомышечных волокон сосудистой стенки.

У животных выделенных групп наблюдались определенные отличия значений Ам (собственно вазомоций). Так, у крыс монотонных типов с низкой перфузией Ам была ниже на 8,15 % ($p = 0,999$), а с высокой перфузией — статистически значимо выше на 71,45 % ($p < 0,001$) по сравнению со значением этого показателя у животных первой группы (рис. 4). У животных третьей группы миогенный компонент регуляции тонуса (МТ) оказался значимо ниже на 43 %, чем у крыс первой ($p = 0,001$) и второй ($p < 0,001$) групп (рис. 5).

Миогенные колебания скорости кровотока регистрируются прежде всего в метартериолах и прекапиллярных сфинктерах, в которых отсутствует симпатическая иннервация (вазомоции осуществляются как при сохранной иннервации, так и в условиях ее отсутствия), т. е. непосредственно перед капиллярным руслом, однако проводятся и в капиллярное русло кожи [40]. Установлена положительная корреляция числа функционирующих капилляров (метод компьютерной капилляроскопии) с нормированными амплитудами осцилляций миогенного диапазона (ЛДФ-метрия), которая отсутствует с амплитудами нейрогенных и эндотелиальных NO-зависимых ритмов [12].

Следовательно, высокие значения Ам и низкий МТ в ЛДФ-грамме крыс с монотонным типом и высокой перфузией (3-я группа) свидетельствуют о снижении миогенного компонента периферического сопротивления, дилатации гладкомышечных прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, увеличении числа функционирующих капилляров и притока крови в нутритивное русло.

В модуляции потока крови в сосудах МЦР, наряду с внутрисосудистыми механизмами, которые инициируются непосредственно в микрососудах и отражают изменения тонусформирующих механизмов, большое значение имеют и внесосудистые компоненты регуляции: сердечная волна, приходящая в микрососуды со стороны терминальных артерий (сердечный ритм на «входе» в МЦР), и дыхательная волна (присасывающее действие «дыхательного насоса»), поступающая в МЦР со стороны вен. Поскольку эти колебания формируются вне сосудов МЦ и забрасываются в них с потоком крови, то их называют «пассивными», они направлены вдоль потока крови.

Межгрупповые различия наблюдались у животных и при сравнении амплитуд колебаний сердечного и дыхательного ритмов.

Сердечные (Ас, пульсовые, кардиоритмы) колебания регистрируются у человека в частотном диапазоне 0,6–2,0 Гц [13, 32] и 2,0–5,0 Гц у крыс [24] в мелких артериях и крупных артериолах на входе в МЦР.

Амплитуда сердечной волны, отражающая перфузионное давление в микрососудах, имела определенные различия у крыс выделенных групп (рис. 4). У крыс с апе-

риодическим типом Ас составила 5,03 (4,09; 5,57) перф. ед., у крыс с монотонным типом и низкой перфузией 4,89 (3,61; 5,52) перф. ед. и статистически значимо не отличалась от значений этого показателя у крыс с аperiодическим типом ($p = 0,999$). Однако у крыс с монотонным типом и высокой перфузией Ас была достоверно выше на 45,53 % ($p = 0,021$), чем у животных первой группы, и на 49,69 % ($p = 0,007$), чем у животных второй группы.

Колебания скорости кровотока, синхронизированные с дыханием, поступают в сосуды МЦР со стороны путей оттока крови и регистрируются в венах в частотном диапазоне 0,15–0,60 Гц у человека [13, 24, 32, 41] и 0,740–2,000 Гц [24]; ~1,000 [25] у крыс. Ад составила 3,33 (2,71; 3,64) перф. ед. у крыс с аperiодическим типом и 4,50 (3,61; 4,94) перф. ед. у крыс с монотонным типом и низкой перфузией, а у крыс с монотонным типом и высокой перфузией была значимо выше на 116,82 % ($p < 0,001$), чем у животных первой, и на 60,44 % ($p = 0,007$), чем у животных второй группы (рис. 4).

Обсуждаются разные гипотезы происхождения дыхательных волн: механическая пассивная трансмиссия респираторных изменений внутригрудного давления, влияющая на венозный возврат к сердцу и, следовательно, на артериальное давление, и центральное вегетативное взаимодействие дыхательного и сосудодвигательного центров [1, 13, 41]. Дыхательная волна связана с дыхательной модуляцией кровотока в венозных отделах МЦР, а увеличение ее амплитуды указывает на уменьшение венозного оттока [13, 32], что, по-видимому, характерно для крыс с монотонным типом и высокой перфузией.

Таким образом, в результате анализа АЧС ЛДФ-грамм у крыс выделенных групп выявлены определенные отличия функционального состояния основных регуляторных факторов кожной МЦ, включающих в себя эндотелиальные, нейрогенные, миогенные и метаболические механизмы, что в результате влияет на транскапиллярный обмен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

На основании анализа показателей базального кровотока у крыс выделено три типа ЛДФ-грамм: аperiодический, монотонный с низкой и монотонный с высокой перфузией (табл. 1).

Для аperiодического типа ЛДФ-грамм характерны высокие значения флакса, коэффициента вариации и достаточно высокий уровень ПМ. При анализе АЧС ЛДФ-грамм у крыс данной группы установлен сдвиг спектральных характеристик в сторону внутрисосудистых компонентов регуляции МЦ. Особенности амплитудно-частотных характеристик ЛДФ-грамм у крыс с аperiодическим типом ЛДФ-граммы свидетельствуют об оптимальном функционировании тонусформирующих механизмов регуляции МЦ, что связано с NO-зависимой активностью эндотелия, ограничением вазоконстрикторного контроля артериолярного тонуса симпатическими нервами, невысоким тонусом прекапиллярных метартериол и, как следствие, — развитии мышечной релаксации, что в сочетании с высокоамплитудным сердечным и низкоамплитудным

дыхательным ритмами и их вкладом в общую мощность спектра свидетельствует об увеличении притока крови в МЦР на фоне усиления веноулярного оттока [1, 13, 32]. Указанные особенности способствуют оптимальному микрокровотоку за счет нутритивного и нутритивного (шунтового) путей (рис. 6).

Таким образом, данные, полученные при анализе ЛДФ-грамм, а также высокий относительно других групп крыс ИЭМ (1,89 (1,32; 2,18); рис. 7), показывающий соотношение модуляций кожного кровотока, обусловленных тонусформирующими «активными» (эндотелиальным, миогенным, нейрогенным) механизмами, и внесосудистыми «пассивными» (сердечная и дыхательная волны) факторами, демонстрируют сбалансированность регуляторных процессов МЦ у животных первой группы и позволяют отнести данный тип ЛДФ-грамм, согласно классификации

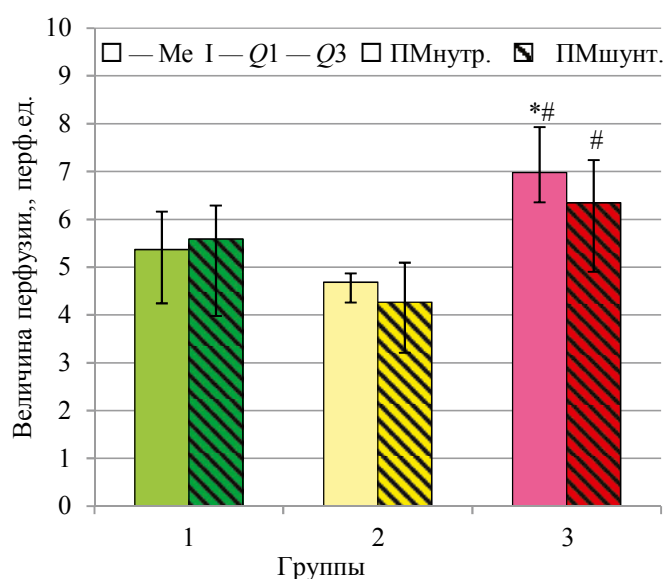


Рис. 6. Нутритивная (ПМнутр.) и шунтовая (ПМшунт.) перфузия (перф. ед.) у крыс аperiодического типа (1), монотонного типа с низкой перфузией (2) и монотонно-го типа с высокой перфузией (3)

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 6. Nutritive (Mnutr) and shunt (Mshunt) perfusion (perfusion units) in rats with aperioidic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperioidic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

[14], к нормоемическому (нормоциркуляторному) типу микрогемодинамики.

Для второго типа ЛДФ-грамм (монотонный с низкой перфузией) характерны более низкие значения показателей базального кровотока (СКО, Кв и ПМ) по сравнению с аperiодическим типом (табл. 1). Анализ АЧС ЛДФ-грамм крыс этой группы выявил существенно более низкие значения амплитуд ритмов внутрисосудистых компонентов регуляции тканевого кровотока (эндотелиального и нейрогенного; рис. 4) на фоне более высоких эндотелий-зависимого и нейрогенного компонентов сосудистого тонуса по сравнению со значениями этих показателей у животных с первым типом ЛДФ-грамм (рис. 5), что, согласно данным литературы [1, 13, 32, 39, 40], позволяет предположить снижение секреции NO эндотелием микрососудов, повышение симпатической адренергической активности, а следовательно,

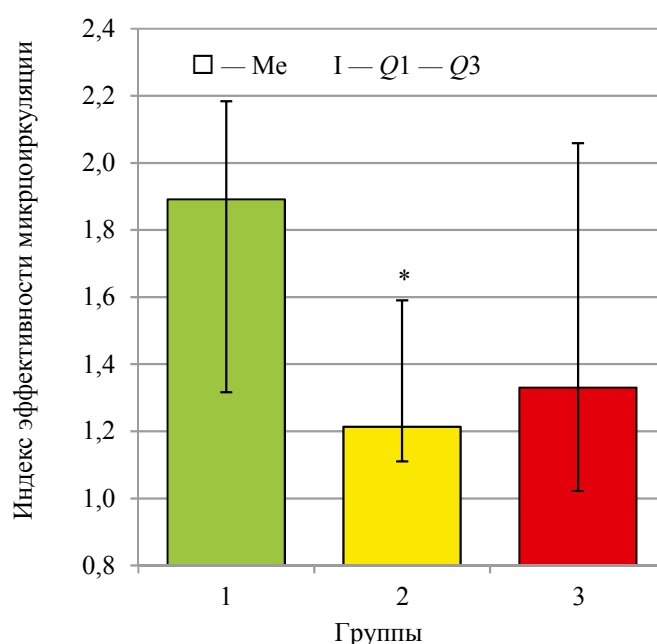


Рис. 7. Индекс эффективности микроциркуляции у экспериментальных животных с разными типами ЛДФ-грамм: 1 — аperiодический тип, 2 — монотонный тип с низкой перфузией, 3 — монотонный тип с высокой перфузией

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 7. The index of microcirculation efficiency in experimental animals with different types of LDF-grams: 1 — aperioidic type, 2 — monotonic type with low perfusion, 3 — monotonic type with high perfusion

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperioidic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

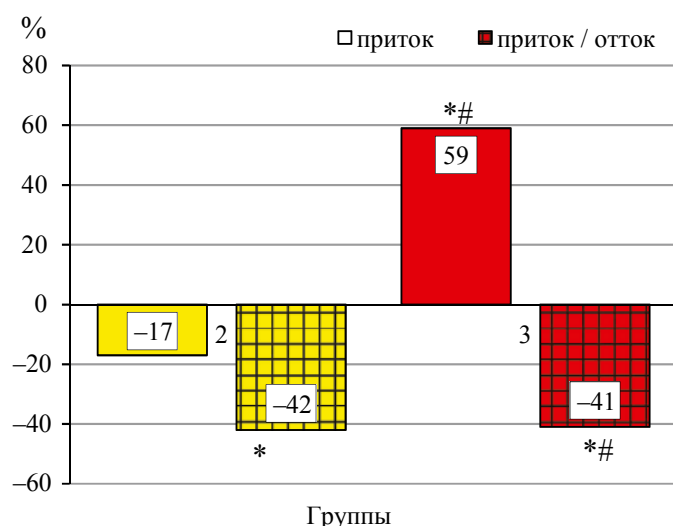


Рис. 8. Отличие притока крови (ΣA , %) и отношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad$, %) в микроциркуляторном русле у крыс монотонных типов с низкой (2) и высокой перфузией (3) от значений показателей у крыс аperiодического типа, принятых за 100 %

Примечания: рисунок выполнен авторами; * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и высокой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 8. Difference in blood flow (ΣA , %) and ratio of blood flow to venous outflow ($\Sigma A/Ad$, %) in the microcirculatory bed in rats with monotonic types with low (2) and high perfusion (3) from the values of the indicators in rats with aperiodic type, taken as 100 %

Notes: performed by the authors; * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0,05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and high perfusion ($p < 0,05$).

увеличение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, увеличение внутрисосудистого сопротивления, что приводит к ограничению притока крови в нутритивное русло. Однако у животных этой группы амплитуда сердечной волны оставалась относительно высокой и статистически значимо не отличалась от таковой у крыс первой группы (рис. 4), что вызвало лишь тенденцию к снижению притока крови в МЦР (на 17%; $p = 0,053$) относительно значений этого показателя у крыс с первым типом МЦ на фоне значимого уменьшения отношения притока крови в микрососуды к венозному оттоку (на 42%; $p = 0,001$) по сравнению с животными аperiодического типа (рис. 8), результатом чего, по-видимому, и является низкий уровень перфузии у животных этой группы (табл. 1).

Снижение роли «активных» вазомоторных механизмов в регуляции МЦ, смещение амплитудно-частотной доминанты в высокочастотную область АЧС у животных этой группы привело к статистически значимому снижению ИЭМ на 36 % ($p = 0,021$) по сравнению с крысами

аperiодического типа (рис. 7). Выявленные особенности ЛДФ-метрии у животных второй группы позволяют охарактеризовать данный тип микрогемодинамики, согласно классификации [14], как гипоемический.

Для монотонного типа ЛДФ-грамм с высокой перфузией, в отличие от двух предыдущих, характерны достоверно более высокие значения ПМ на фоне низких значений Кв и СКО (табл. 1), что отражается в монотонном характере ЛДФ-граммы. Особенности АЧС ЛДФ-грамм животных этой группы являются достоверно более высокие значения амплитуд тонусформирующих компонентов спектра на фоне снижения всех компонентов тонуса прекапиллярных микрососудов по сравнению с таковыми у животных двух других типов (рис. 4, 5), что свидетельствует о значительном увеличении активности эндотелия в отношении секреции в кровь NO, об уменьшении нейрогенного контроля артериолярного тонуса, снижении миогенного компонента периферического сопротивления, а следовательно, о развитии мышечной релаксации, дилатации гладкомышечных прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, увеличении числа функционирующих капилляров и их диаметра [1, 13, 32, 39, 40]. Наряду с этим у крыс с данным типом ЛДФ-граммы наблюдался значительный рост амплитуды сердечного ритма, которая попадает в МЦР со стороны артерий (рис. 4). Увеличение амплитуды ритма в этом частотном диапазоне, вероятно, отражает увеличение частоты сердечных сокращений, компенсирующее падение периферического сопротивления, вызванное нейрогенноопосредованной кожной вазодилатацией [9]. Поскольку величина A_c пропорциональна количеству артериальной крови, поступающей в МЦР, и косвенно указывает на тонус крупных артериол [32], то увеличение A_c на фоне высоких значений ПМ отражает увеличение притока крови в МЦР: на 59 % ($p = 0,004$) больше по сравнению с крысами первой и на 68 % ($p < 0,001$) больше по сравнению с крысами второй группы (рис. 8). Об этом свидетельствует и увеличение величины нутритивной перфузии по сравнению со значением данного показателя у крыс первой группы на 30 % ($p = 0,004$), а по сравнению со значением данного показателя у крыс второй группы — на 49 % ($p < 0,001$) (рис. 6).

В АЧС крыс этой группы наблюдали и самые высокие значения амплитуды дыхательной волны (рис. 4), что свидетельствует об ухудшении венозного оттока и проявляется в снижении на 41 % ($p = 0,003$) отношения притока крови к венозному оттоку по сравнению с крысами аperiодического типа (рис. 8). Увеличение Ad на фоне высокого ПМ указывает на застойные явления в веноулярном звене МЦР [1, 32] и дает основание предполагать у крыс этой группы наличие венозного полнокровия. Увеличение притока крови со стороны артериол и ухудшение оттока крови со стороны венул могут привести к гиперемии тканей, а следовательно, влияют на соотношение нутритивного и шунтового ненутритивного кровотока по АВА, которые обеспечивают поток крови в обход капиллярного русла [1].

Ведущим в регуляции кровотока по АВА является нейросинаптический адренергический механизм [32]. Поэтому

регистрируемые у крыс третьей группы высокие значения ПМ, наряду с высокими значениями амплитуд нейрогенных колебаний, свидетельствуют об усилении шунтового кровотока, на что указывает и величина шунтовой перфузии, которая была выше на 13% ($p = 0,441$) и 48% ($p < 0,001$) значений этого показателя у крыс первой и второй групп соответственно (рис. 6). Можно предположить, что усиление шунтового ненутритивного кровотока у крыс с высокой перфузией является следствием артериальной гиперемии и способствует избавлению капилляров от избытка крови, а МЦР — от застойных явлений. Совокупность описанных особенностей позволяет отнести данный тип ЛДФ-грамм к гиперемическому типу микрогемодинамики.

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

ЛДФ-метрия открывает большие диагностические возможности для исследования микрогемодинамики у человека и животных. Безусловно, при ЛДФ-метрии нарушений МЦ или ее изменении при различных воздействиях, в том числе применении фармакологических средств, основное значение имеет анализ не только базальных показателей МЦ, а в большей степени — состояния колебательных процессов, связанных с механизмами регуляции тканевого микрокровотока. Поэтому целесообразна не изолированная оценка одного или нескольких параметров ЛДФ-граммы, а анализ целого комплекса показателей, предоставляющий информацию о регуляторных механизмах вазомоторной активности микрососудов.

Диагностическое значение различных показателей микроциркуляторного кровотока, зарегистрированных методом ЛДФ с помощью анализа АЧС отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, а также полученных расчетным путем, подробно изложено в данной статье, в монографиях, обзорах и экспериментальных работах [1, 11–14, 32, 34, 40]. Однако, как уже было отмечено, ЛДФ-граммы, регистрируемые у пациентов с одинаковыми патологиями, могут существенно отличаться [17, 18], что может быть связано с рядом факторов, в том числе и с различным исходным состоянием функционирования МЦР, которое чаще всего

не учитывается, но влияет на правильную интерпретацию результатов исследования и их воспроизводимость. Поэтому нам представляется перспективным разделение ЛДФ-грамм у человека и животных на три типа микрогемодинамики: нормо-, гипо- и гиперемический. Физиологические различия между ними заключаются, в первую очередь, в исходном уровне перфузии (ПМ), СКО и Кв. Как продемонстрировали экспериментальные исследования, исходно высокие значения ПМ могут быть связаны со снижением микрососудистого тонуса, увеличением объема крови в артериолах и явлениями застоя крови в веноулярном звене МЦР, что характерно для гиперемического типа МЦ. Напротив, исходно низкие значения ПМ, связанные с уменьшением концентрации эритроцитов в исследуемом объеме ткани, связаны с уменьшением лабильности сосудистой стенки, повышением ее жесткости и увеличением тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, снижением притока крови в микрососуды, что характерно для гипоемического типа МЦ.

Чем выше временная изменчивость перфузии (аперидичность), характеризующаяся высокими значениями СКО (флакса) и Кв, тем более интенсивно функционируют регуляторные механизмы МЦ при средних величинах ПМ, что и было зарегистрировано у животных, отнесенных к нормоемическому (нормоциркуляторному) гемодинамическому типу. Снижение величин СКО и Кв (монотонная ЛДФ-грамма) свидетельствует об уменьшении активности механизмов регуляции тканевого кровотока, изменении соотношения внутри- и внесосудистых компонентов регуляции сосудистого тонуса, а, следовательно, гипо- или гиперемии микрососудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты, направленные на учет в диагностике типологических особенностей функционирования МЦР у человека и животных, позволяют не только выявить специфику индивидуальных особенностей организма, но и разработать критерии для проведения ЛДФ-метрии в условиях патологии с целью объективной оценки отклика тканевого кровотока на воздействие факторов разной природы и интенсивности, а также эффективности проводимого лечения, а следовательно, открывают перспективы дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(4):11–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26> Fedorovich AA. The microvascular bed of human skin as an object of research. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrociirkulyaciya*. 2017;16(4):11–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>
2. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(1):82. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92> Litvitsky PF. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrociirkulyaciya*. 2020;19(1):82. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
3. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
4. Sena CM, Gonçalves L, Seica R. Methods to evaluate vascular function: a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA J*. 2022;13(2):209–235. <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00280-7>
5. Jzerman RG, de Jongh RT, Beijik MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, Stehouwer CD. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Investigation*. 2003;33(7):536–542. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x>
6. Sorelli M, Francia P, Bocchi L, de Bellis A, and Anichini R. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes. *Microvasc Res*. 2019;124:91–96. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.04.002>
7. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O'Riordan E, Thompson C, Adler S, Garrick R, Vallance P, Goligorsky MS. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int*. 2006;70(1):157–164. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001511>
8. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: Regulation of

- flow and beyond. *Circulation Res.* 2016;118(1):157–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>
9. Andreieva IO, Riznyk, OI, Myrnyi, SP, Surmylo, NN. State of cutaneous microcirculation in patients with obesity. *Wiadomosci Lek.* 2021;74(9): 2039–2043. <https://doi.org/10.36740/wlek202109103>
 10. Дунаев А.В. Метод и устройство оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики. *Изв. вузов России. Радиоэлектроника.* 2020;23(4):77–91. <https://doi.org/10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91>
Dunaev AV Method and device for assessing the functional state of microcirculatory and tissue systems of the human body based on multiparametric optical diagnostics. *Izv. vuzov Rossii. Radioelektronika.* 2020;23(4):77–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91>
 11. Сидоров В.В. Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Евтушенко Г.С. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека. *Медицинская техника.* 2021;6(330):4–6.
Sidorov VV, Rybakov YuL., Gukasov VM, Yevtushenko GS. A system of local analyzers for noninvasive diagnostics of the general condition of compartments of the microcirculatory tissue system of human skin. *Medicinskaya Tekhnika.* 2021;6(330):4–6 (In Russ.).
 12. Dremine V, Kozlov I, Volkov M, Margaryants N, Potemkin A, Zherebtsov E, Dunaev A, Gurov I. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods. *J Biophotonics.* 2019;12(6):e201800317. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800317>
 13. Kralj L, Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: Current applications and limitations. *Frontiers in Physiology.* 2023;70(3):1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1076445>
 14. Чуюн Е.Н., Трибрат Н.С., Раваева М.Ю. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: монография. Симферополь. ИТ «АРИАЛ». 2017;422. <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-03>
Chuyan EN, Tribat NS, Ravaeva MYu. *Tissue microhemodynamics: the effect of low-intensity electromagnetic radiation in the millimeter range: monograph.* Simferopol. IT «ARIAL». 2017;422 (In Russ.) <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-03>
 15. Халыякина И.О. Типологические особенности реактивности сердечно-сосудистой системы у юношей с разными типами гемодинамики. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016;4:36–45.
Khalyavkina IO. Typological features of the reactivity of the cardiovascular system in young men with different types of hemodynamics. *Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii.* 2016;4:36–45 (In Russ.).
 16. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;3(67):80–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86>
Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. The possibilities of the laser Doppler flowmetry method in assessing the age-related features of the functioning of the microcirculation system. *Regionarnoe Krovooobraschenie i Mikrociркуляция.* 2018;3(67):80–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86>
 17. Долганова Т.И., Шудло Н.А., Шихалева Н.Г. Костин В.В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;17(4):24–32. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>
Dolganova TI, Shchudlo NA, Shikhaleva NG, Kostin VV. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren contracture. *Regionarnoe Krovooobraschenie i Mikrociркуляция.* 2018;17(4):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>
 18. Аликова С.К., Ранюк Л.Г., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. Гемодинамические типы микроциркуляции и лазерная терапия при хроническом панкреатите в сочетании с метаболическим синдромом. *Терапия.* 2019;3:60–66. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.60-66>
Alikova SK, Ranyuk LG, Burduli NM, Tadtayeva DY. Hemodynamic types of microcirculation and laser therapy in chronic pancreatitis in combination with metabolic syndrome. *Terapiya.* 2019;3:60–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.60-66>
 19. Nguyen CD, Sheikh R, Dahlstrand U, Lindstedt S, Malmström M. Investigation of blood perfusion by laser speckle contrast imaging in stretched and rotated skin flaps in a porcine model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(4):611–613. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.08.030>
 20. McGorum BC, Milne A.J., Tremaine W.H., Sturgeon B.P., McLaren M., Khan F. Evaluation of a combined laser Doppler flowmetry and iontophoresis technique for the assessment of equine cutaneous microvascular function. *Equine Vet J.* 2002;34(7):732–736. <https://doi.org/10.2746/042516402776250289>
 21. Sixtus RP, Berry MJ, Gray CL, Dyson RM. A novel whole-body thermal stress test for monitoring cardiovascular responses in guinea pigs. *J Therm Biol.* 2023;113:103500. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2023.103500>
 22. Song Y, Nagaoka T, Yoshioka T, Nakabayashi S, Tani T, Yoshida A. Role of Glial Cells in Regulating Retinal Blood Flow During Flicker-Induced Hyperemia in Cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(12):7551–7559. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17676>
 23. Savina Y, Duflo T, Bounoure F, Kotzki S, Thiebaut PA, Serreau PA, Skiba M, Picquenot JM, Cornic M, Morisseau C, Hammock B, Imbert L, Cracowski JL, Richard V, Roustit M, Bellien J. Impact of the acute local inhibition of soluble epoxide hydrolase on diabetic skin microcirculatory dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(6):523–529. <https://doi.org/10.1177/1479164119860215>
 24. Humeau A, Kontka A, Abraham P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Phys Med Biol.* 2004;49(5):843–857. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/5/014>
 25. Newman JM, Dwyer RM, St-Pierre P, Richards SM, Clark MG, Rattigan S. Decreased microvascular vasomotion and myogenic response in rat skeletal muscle in association with acute insulin resistance. *J Physiol.* 2009;587(11):2579–2588. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169011>
 26. Yuan X, Wu Q, Shang F, Li B, Liu M, Wang B, Sheng Y, Zhang H, Xiu RA comparison of the cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by spectral analysis of laser Doppler. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):342–352. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1481424>
 27. Wei Y, Chen H, Chi Q, He Y, Mu L, Liu C, Lu Y. Synchronized research on endothelial dysfunction and microcirculation structure in dorsal skin of rats with type 2 diabetes mellitus. *Med Biol Eng Comput.* 2021;59(5):1151–1166. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02363-5>
 28. Раваева М.Ю., Чуюн Е.Н., Миронюк И.С., Черетаев И.В., Гришина Т.В. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021;57(1):71–82. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010083>
Ravaeva MYu, Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Grishina TV. Indicators of tissue microhemodynamics of rats under the action of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals. *Journal evol bioh physiol.* 2021;57(1):71–82. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010083>
 29. Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чуюн Е.Н., Галенко-Ярошевский П.А., Дзельдубаева Э.Р., Миронюк И.С. Тканевой окислительный метаболизм и микрогемодинамика кожи у крыс, находящихся в условиях воздействия стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023;21(4):125–132. <https://doi.org/10.17816/RCF609553>
Ravaeva MYu, Cheretaev IV, Chuyan EN, Galenko-Yaroshevsky PA, Dzheldubaeva ER, Mironyuk IS. Tissue oxidative metabolism and microhemodynamics of the skin in rats exposed to stress factors of different duration and their combinations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(4):125–132. <https://doi.org/10.17816/RCF609553>
 30. Андреева И.В., Виноградов А.А., Телия В.Д., Григорьев А.С. Показатели микроциркуляции в коже живота крыс различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте. *Крымский журнал экспериментальной и технической медицины.* 2022;14(1):15–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-15-20>
Andreeva IV, Vinogradov AA, Telia VD, Grigoriev AS. Indicators of microcirculation in the skin of the abdomen of rats of different sexes and ages during a food stress test. *Krymskij Zhurnal Eksper-*

- imental'noj i Tekhnicheskoy Mediciny. 2022;14(1):15–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77>
31. Prakash A. Wavelet and its applications. international journal of scientific research in computer science. *Engineering and Information Technology*. 2018;3:95–104. <https://doi.org/10.32628/CSEIT183820>.
32. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(1):83–99.
- Krupatkin AI. Fluctuations of blood flow — a new diagnostic language in the study of microcirculation. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikroirkulyaciya*. 2014;13(1):83–99.
33. Smirni S, McNeilly AD, MacDonald MP, McCrimmon RJ, Khan F. In-vivo correlations between skin metabolic oscillations and vasomotion in wild-type mice and in a model of oxidative stress. *Sci Rep*. 2019;9(1):186. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36970-4>
34. Silva H, Šorli J, Lenasi H. Oral glucose load and human cutaneous microcirculation: An insight into flowmotion assessed by wavelet transform. *Biology*. 2021;10(10):1–17. <https://doi.org/10.3390/biology10100953>
35. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremaux-Bacchi V. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol Rev*. 2016;274:307–329. <https://doi.org/10.1111/imr.12479>
36. Nellore K, Harris NR. Nitric oxide measurements in rat mesentry reveal disrupted venulo-arteriolar communication in diabetes. *Microcirc*. 2004;11:415–423. <https://doi.org/10.1080/10739680490457809>.
37. Goodwill AG, Frisbee JC. Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome. *Vasc Pharmacol*. 2012;57:150–159. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.07.002>
38. Smillie SJ, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension. *Neuropeptides*. 2011;45:93–104. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.12.002>
39. Marziano C, Hong K, Cope EL., Kotlikoff MI, Isakson BE, Sonkusare SK. Nitric oxide-dependent feedback loop regulates transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel cooperativity and endothelial function in small pulmonary arteries. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007157. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007157>
40. Jackson WF. Myogenic tone in peripheral resistance arteries and arterioles: The pressure is on. *Front Physiology*. 2021;12:699517–699699. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.699517>
41. Mizeva I, Potapova E, Dremine V, Kozlov I, Dunaev A. Spatial heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory-related oscillations quantified via laser speckle contrast imaging. *PLoS ONE*. 2021;16:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252296>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чуян Елена Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-6240-2732>

Раваева Марина Юрьевна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-6081-1628>

Ливенцов Станислав Юрьевич — аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-5750-8997>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Chuyan — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-6240-2732>

Marina Yu. Ravaeva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-6081-1628>

Stanislav Yu. Liventsov — Postgraduate Student, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-5750-8997>

Миронюк Ирина Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-0851-4148>

Куличенко Александр Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-4961-3249>

Контарева Дарья Константиновна — студент Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0009-0001-9327-3758>

Irina S. Mironyuk — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-0851-4148>

Alexander M. Kulichenko — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Shared-Use Center of Experimental Physiology and Biophysics, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-4961-3249>

Daria K. Kontareva — Student, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0009-0001-9327-3758>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author