Федеральное государственное автономное учреждение здравоохранения

Больница Пущинского научного центра Российской академии наук

**Н.И. Косякова, И.Р. Прохоренко, Я.В. Радзюкевич,
А.А. Морозова, Е.В. Панкратова, Н.В. Шибает,
И.Б. Югай, И.Е. Гусева, Т.В. Сандадова, И.В. Тихонова**

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Методические рекомендации
по внедрению результатов научно-поисковой работы

Москва
2021

УДК 612.135:611.842.3-616.43/.45

ББК 53.0/57.8. 614.4/616.1

К71

Согласовано Научно-координационный совет БПНЦ РАН.

Протокол №20 от 18.09.2020 г.

Косякова Н.И., Прохоренко И.Р., Радзюкевич Я.В., Морозова А.А., Панкратова Е.В., Шибает Н.В., Югай И.Б., Гусева И.Е., Сандалова Т.В., Тихонова И.В.

К71

Структурные и функциональные нарушения в микроциркуляторном русле при эндокринной патологии: методические рекомендации по внедрению результатов научно-поисковой работы / Н.И. Косякова, И.Р. Прохоренко, Я.В. Радзюкевич, А.А. Морозова, Е.В. Панкратова, Н.В. Шибает, И.Б. Югай, И.Е. Гусева, Т.В. Сандалова, И.В. Тихонова. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. – 32 с.

ISBN 978-5-91327-686-5

DOI 10.17513/np.463

В методических рекомендациях проведено исследование периферической микрогемодинамики в коже верхних и нижних конечностей у условно здоровых испытуемых и больных с эндокринной патологией (сахарный диабет второго типа – СД 2) в условиях покоя и в ответ на ортостатическую пробу, с целью выявления вкладов центральных и локальных механизмов в регуляцию периферического кровотока. Показано, что метод ЛДФ позволил исследовать как усредненный показатель микроциркуляции, так и его колебания в широком диапазоне частот. Выявленные изменения показателей МЦР позволили индивидуализировать прогноз риска прогрессирования осложнений СД 2 и при сочетании его с АГ. Наиболее значимые нарушения в МЦР коррелировали с повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно с уровнем IL-6 как у больных с СД 2, так и у больных с СД 2 и АГ. Установлено, что уровень гликированного гемоглобина коррелировал с повышенным уровнем IL-6, что может служить предиктором более тяжелого течения осложнений СД 2 и АГ.

Полученные данные исследования могут быть использованы в работе врачей эндокринологов, терапевтов, хирургов, как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационаров.

ISBN 978-5-91327-686-5

© Н.И. Косякова, И.Р. Прохоренко,
Я.В. Радзюкевич, А.А. Морозова,
Е.В. Панкратова, Н.В. Шибает,
И.Б. Югай, И.Е. Гусева,
Т.В. Сандалова, И.В. Тихонова, 2021

© ИД «Академия Естествознания»

© АНО «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Материалы и методы исследования	8
Результаты исследования и их обсуждение	12
Корреляционная зависимость между частотой осложнений и показателями микроциркуляции (ПМ) в области стопы в покое у больных СД 2.....	18
Корреляционная зависимость между IL-6 и уровнем гликированного гемоглобина у больных СД 2.....	22
Заключение	23
Список сокращений	25
Сведения об авторах	26
Перечень опубликованных работ, выступлений, наличие патента по теме методических рекомендаций за последние три года.....	27
Список литературы	28

ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей заболеваемости эндокринной патологии ведущее место занимают сахарный диабет, болезни щитовидной железы и ожирение. За последние пятнадцать лет доля больных сахарным диабетом составила 58,2 %, болезнями щитовидной железы – 18,7 % и ожирением – 8,6 %. Основными причинами инвалидизации и смертности пациентов с сахарным диабетом являются диабетические микро- и макроангиопатии. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что повышение частоты атеросклеротических поражений коронарных, периферических и церебральных сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) обусловлено наличием основных факторов риска, таких как диабетическая дислипотеинемия, гипертензия и ожирение, которые практически всегда имеют место у больных сахарным диабетом.

Известно, что основные нарушения метаболизма, характерные для сахарного диабета, приводят в конечном итоге к дегенерации периферических нервов и снижению проводимости по нервным волокнам, что в ряде случаев приводит к нарушениям регуляции кровоснабжения пораженных тканей [1–4]. Несмотря на всю важность проблемы диабетических ангиопатий, звенья патогенеза сосудистых и в особенности микрососудистых нарушений до настоящего времени исследованы недостаточно.

Одной из серьезных методологических проблем, тормозящих исследование физиологии микрососудов, является невозможность препаративного выделения микрососудов из окружающей ткани без серьезных нарушений их функциональных свойств. Исходя из этого, физиологи сосредоточились в основном на неинвазивных исследованиях. Анализ англоязычной и российской литературы показывает, что доминирующим подходом в исследовании физиологии кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) стал метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5].

Он позволяет исследовать скорость кровотока в доступных участках тела, как правило – кожи. За последние 20–30 лет, с использованием ЛДФ, выявлен ряд принципиально новых закономерностей регуляции скорости кровотока в МЦР [6–18]. Среди них следует выделить феномен поличастотных колебаний скорости кровотока с частотами, намного меньшими частоты сердечных сокращений и дыхательного ритма [19–20]. Период этих колебаний находится в очень широком диапазоне от 3 с до 5–10 мин и, по-видимому, еще ниже. Эти колебания скорости кровотока в МЦР связывают с рядом специфических регуляторных процессов в сосудистом русле [20].

Упрощенно их можно объединить в следующие три типа: А) автономная сократительная активность стенок сосудов и микрососудистых сфинктеров; Б) нервная регуляция тонуса сосудов; В) гуморальная регуляция тонуса сосудов. Принято считать, что средний период колебаний для А лежит в области 10 с, для Б – 30 с и для В – ниже 100 секунд. Эта парадигма стимулировала большой поток экспериментальных работ по исследованию низкочастотных колебаний скорости кровотока в МЦР в ряде патологий [21–28]. Авторы этих работ связывают нарушения регуляции скорости кровотока в МЦР с теми или иными нарушениями в конкретных регуляторных системах, интерпретируемых через амплитуды колебаний с характерными периодами (А, Б, В). Однако в последнее время созревает понимание ограниченности такого подхода и понимание того, что МЦР, являясь частью ССС, интегрирует в себе весь пул нейрональных и гуморальных регуляторных воздействий, направленных на функционирование сердца как такового, так и сосудов различного калибра. С этой точки зрения становится очевидной необходимость поиска новых методических подходов к целостному анализу вклада всего пула регуляторных процессов в регуляцию объемной скорости кровотока в МЦР.

К настоящему времени метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), различные модификации кардиографии и респираторографии стали рутинными в клинической физиологии сердечно-сосудистой системы. Однако наблюдается выраженное развитие методов обработки сигналов с регистрационной аппаратуры. Так, для анализа колебательных процессов в ССС и сопряженных с ней системах (вариабельность сердечного ритма, колебания объемной скорости кровотока в МЦР, анализ респираторограмм) ранее использовались модификации Фурье-преобразования, которые позволяли исследовать усредненные спектры колебаний при условии их стационарности [29]. В этом веке для исследования этих же процессов стал применяться метод вейвлет-анализа, который дал возможность изучать динамику нестационарных колебательных процессов [30–37].

В последние годы разрабатывается и входит в практику принципиально новый метод анализа колебательных процессов в ССС, а именно метод фазовой вейвлет-когерентности [38–40]. Метод позволяет в сложном многочастотном сигнале от ЛДФ, который характеризует спектр колебаний скорости кровотока в МЦР, выявлять компоненты сигнала, продуцируемые ВСР, респираторной системой и местными локальными процессами. Такая декомпозиция сигнала дает возможность оценить вклад различных регуляторных систем в процесс регуляции скорости кровотока. Известно, что исследование надежности функционирования сложных систем, работающих в стационарном режиме с малыми для них нагрузками, не позволяет выявить «изношенные» звенья системы с повышенной вероятностью выхода из строя [41]. Нестационарные режимы часто позволяют определить узкие места их

функционирования. В медицинской практике аналогом такого подхода являются функциональные пробы и нагрузочные тесты, в том числе при исследовании микроциркуляции [5, 6, 9–14, 16, 17, 22, 29].

Использование методов фазовой вейвлет-когерентности для анализа нестационарных ответов на функциональные пробы и нагрузочные тесты открывает принципиально новые пути выявления динамических резервов функционирования микроциркуляторного русла. Нарушения в МЦР, длительная гипоксия тканей, наличие АГ, микро- и макроангиопатий, а также плохо контролируемая гипергликемия и дислипидемия усугубляют сдвиги в иммунологическом статусе. В доступной литературе появились указания на роль цитокинов в развитии СД 2 и его осложнений [42]. Именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень выраженности склероза [43].

Предполагается, что цитокины могут повреждать структуру базальной и клеточной мембран, а их регенерация при СД 2 резко снижена из-за нарушений мембранно-межклеточных взаимодействий в микрососудах [43, 44]. Дисбаланс воспалительных и противовоспалительных цитокинов может стимулировать воспалительные и аутоиммунные процессы в поджелудочной железе, в частности в её островках Лангерганса, и приводить к развитию СД 2. Существуют данные о том, что TNF- α может способствовать инсулинорезистентности у больных СД, которая в дальнейшем способствует развитию сосудистых осложнений и ухудшает качество жизни таких больных [45]. Некоторые исследователи выявили повышенные значения концентрации TNF- α только у лиц мужского пола, страдающих СД 2 [46]. Макрофаги при СД активно синтезируют TNF- α , IL1 β , повреждая эндотелий сосудов [47], а IL1 β участвует в патогенезе развития диабетической ангиопатии [48].

Выявлено достоверное повышение концентрации IL-6 в плазме крови больных СД 2 по сравнению с таковым у пациентов без СД [42]. По мнению ряда авторов, существует зависимость повышения концентрации IL-6 от длительности течения СД 2 [46–50]. В то же время есть данные, согласно которым уровень IL-6 у пациентов с СД не отличался от такового у здоровых людей [51]. Несмотря на попытки изучения цитокинового статуса у больных СД 2, остаются открытыми вопросы лечения сочетанной патологии СД, зависимость от длительности и контроля гликемии. В настоящее время еще недостаточно информации о диагностических параметрах нарушений в МЦР, концентрациях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, их роли в патогенезе и клинической картине. Для получения ответов на эти вопросы необходимо продолжить исследования в этом направлении.

Цель – изучить изменения в микроциркуляторном русле (МЦР) и уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2.

Научная новизна. Предлагаемый метод позволит в сложном многокомпонентном сигнале идентифицировать компоненты от внешних источников. В частности, модифицированный метод фазовой вейвлет-когерентности даст возможность в спектре колебаний скорости кровотока в МЦР выделять поличастотные компоненты сигнала, продуцируемые вариацией сердечного ритма, респираторной системой и местными локальными процессами. Такая декомпозиция сигнала позволит отдельно оценить вклад различных систем в регуляцию скорости кровотока в МЦР и его нарушений, а изучение уровня провоспалительных цитокинов позволит вносить своевременную коррекцию в терапию и служить прогностическим критерием оценки тяжести осложнений при СД 2.

Тема: 0479-2019-0005

НИОКТР АААА-А18-118122690047-9

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе БПНЦ РАН совместно с сотрудниками ИБК РАН и ИФПБ РАН, было одобрено локальным этическим комитетом БПНЦ РАН (протокол № 9 от 12.07.17) и согласовано с координационным советом научно-поисковых работ (протокол № 12 от 12.07.2017 года). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Уровень доказательств и сила рекомендаций каждого положения методических рекомендаций взвешены и оценены в соответствии с известными шкалами Классы рекомендаций и Уровень доказательств. Уровень доказательств А – С, классы рекомендаций I, II, IIA, IIB.

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Описание	Предлагаемое использование в практике
I	Доказательства и/или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/показан
II	Спорные доказательства и/или расхождения во мнении экспертов о пользе/эффективности данного метода лечения или диагностики	Следует рассмотреть применение данного метода
IIA	Доказательства/мнение экспертов склоняются в сторону эффективности/пользы	->-
IIB	Эффективность/польза менее подтверждены доказательствами/мнением экспертов	Применение данного метода может обсуждаться
III	Доказательства и/или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики бесполезен и неэффективен, а в отдельных случаях может нанести вред	Не рекомендуется

Уровень доказательств

Уровень доказательств	Источник данных
A	Многочисленные рандомизированные клинические исследования и метаанализы
B	Отдельные или крупные рандомизированные клинические исследования, нерандомизированные клинические исследования
C	Согласительное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом СД 2 в возрасте от 50 до 80 лет. Критериями включения послужило наличие клинико-лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих СД 2 или СД 2, осложненный патологией сердечно-сосудистых процессов (артериальная гипертония).

Критериями исключения стали наличие острых или обострение хронических заболеваний, наличие перенесенного ОИМ или ОНМК, тяжелых декомпенсаций СД в анамнезе в течение последних трех месяцев, хронической почечной недостаточности, туберкулеза, онкозаболеваний, беременности, периода кормления грудью, ВИЧ-инфекции, отказ от исследования.

Было сформировано 3 группы наблюдения:

1 гр. (п = 10) – пациенты, имеющие клинико-лабораторное и инструментальное подтверждение СД 2;

2 гр. (п = 10) – пациенты, имеющие клинико-лабораторное и инструментальное подтверждение СД 2 и АГ;

3 гр. (п = 10) – пациенты условно здоровые без клинико-лабораторного и инструментального подтверждения СД 2 и АГ.

Проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное исследование: сбор анамнеза, клинический анализ крови; общий анализ мочи; стандартная ЭКГ; биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, трансаминазы, общий белок, креатинин, протромбиновый индекс, холестерин и др.); гликемический и липидный профили в динамике; глюкозурический профиль в динамике; гликированный (гликозилированный) гемоглобин; оценка состояния глазного дна; оценка чувствительности на наличие/отсутствие признаков полинейропатии и др. (при необходимости).

Исследование МЦР проводили с использованием двухканального лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Датчик располагали на правом предплечье вблизи лучезапястного сустава и тыльной поверхности стопы (между первой и второй головками плюсневых костей). Регистрируемая характеристика кожного кровотока представляла собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражал объемную скорость эритроцитов в единицу времени. Метод ЛДФ позволял исследовать как усредненный показатель микроциркуляции, так и его колебания в широком диапазоне частот. Для исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) использованы данные электрокардиографии (ЭКГ). Для этих целей регистрация ЭКГ осуществлялась во втором стандартном отведении с помощью стандартных Ag/AgCl электродов на аппаратно-программном комплексе «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия). Частота дискретизации ЭКГ – 1 кГц. Зарегистрированные ЭКГ подвергались математической обработке с целью обнаружения QRS-комплексов и преобразования в последовательности RR-интервалов. Зарегистрированные

ЭКГ были преобразованы в последовательности RR-интервалов для анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Значения ВСР позволили выявлять изменения в симпатической и парасимпатической активности у больных сахарным диабетом. Исследование дыхательного ритма осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия). Для декомпозиции сложного многокомпонентного сигнала, формируемого различными источниками в заданных диапазонах частот, был использован подход, основанный на вычислении величины фазовой вейвлет-когерентности с последующим определением степени достоверности полученных результатов по методу суррогатов. Для каждого участника исследования в течение 15 мин в условиях покоя одновременно регистрировали 4 сигнала: ЭКГ, пневмограмму и 2 ЛДФ-граммы (на предплечье и стопе).

Цитокиновый статус (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в плазме крови пациентов определяли с помощью иммуноферментного анализатора MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США) по методике, прилагаемой к тестовым системам производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург). Забор крови проводили в клинических условиях в пробирки BD Vacutainer («Becton Dickinson and Company», UK), обработанные гепарином натрия (17 ед/мл), осуществляли перед началом терапии и через 3 месяца после курса медикаментозной терапии. Непосредственно перед экспериментами по стимуляции цельной крови эндотоксином (ЛПС *E. coli*) из части цельной крови (4 мл) в стерильных условиях отбирали цельную сыворотку. Для этого кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин при +4 °С. Гепаринизированную кровь разводили средой RPMI 1640 в соотношении 1:9 и разносили по 1 мл в 24-луночные планшеты «Cellstar» («Greiner bio-one», Германия). Для исследования влияния ЛПС на секрецию цитокинов клетками цельной крови в пробы добавляли ЛПС из *E. coli* в конечной концентрации 100 нг/мл. Все пробы были выполнены в дубликатах. Инкубировали пробы в CO₂-инкубаторе Joan 150 (Франция) при температуре +37 °С, 100 % влажности воздуха и содержании CO₂, равном 5 %. Для определения уровней индуцированного TNF- α и IL-6 в пробах цельной крови (ранних цитокинов TNF- α и IL-6) пробы инкубировали в течение 6 ч.

Для определения уровней наработки в пробах цельной крови поздних цитокинов IL-1 β пробы инкубировали в течение 24 ч.

После окончания инкубации пробы центрифугировали в центрифуге для планшетов MLC-3000 («Biosan», Латвия) 10 мин при 1000 об/мин и комнатной температуре. Супернатанты отбирали в стерильные криопробирки CRYO S («Greiner Bio-One GmbH», Германия), замораживали и хранили при -20°C до процедуры измерения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа ком-

пьютерной программы Statistica 8. Данные для признаков с нормальным распределением представлены как средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). При выявлении отклонений от нормального закона распределения применялись ранговые методы анализа. Для сравнения групп и оценки межгрупповых различий количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента, для данных с иным распределением – U-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$, определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($r, p < 0,005$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии СД 2 наследственная предрасположенность играет большую роль.

Как показывает статистика, риски возникновения этого заболевания у потомства в данном случае составляют 50 %, если СД 2 был диагностирован только у матери, и 80 %, если это заболевание было выявлено сразу у обоих родителей. Среди наблюдаемых пациентов отягощенная наследственность была установлена у 6 пациентов 1 гр. и 8 больных 2 гр. Повышенную массу тела имели все пациенты (средний индекс массы тела у пациентов 1 гр. составил $29,7 \pm 3,2$ и у пациентов 2 гр. $32,4 \pm 2,2$). Курили 6 пациентов 1 гр. и 5 пациентов 2 гр. Часто нарушали диету 3 пациента 1 гр. и 4 пациента 2 гр.

СД 2 дебютировал у всех пациентов старше 40 лет, при этом следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов имел место один или несколько факторов риска. Длительность заболевания от момента появления симптомов до постановки диагноза у пациентов 1 гр. была $4,6 \pm 2,4$ года, у пациентов 2 гр. – $2,6 \pm 1,3$ года, что можно объяснить более выраженной настороженностью врачей при динамическом наблюдении за пациентами с АГ. Клинические признаки диабетической ретинопатии имели 3 пациента 1 гр. и 6 пациентов 2 гр., диабетической нефропатии соответственно 2 пациента 1 гр. и 6 пациентов 2 гр. Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, синдром раздраженной толстой кишки с запорами) у 5 и 7 пациентов соответственно. Патологии опорно-двигательной системы (остеохондроз позвоночника, артралгии) были установлены у 3 пациентов 1 гр. и 4 пациентов 2 гр. Клинически пациенты чаще всего жаловались на жажду, сухость слизистых, кожный зуд, снижение работоспособности, быструю утомляемость, головные боли, парестезии. Лабораторная диагностика сахарного диабета основывается на определении уровня глюкозы крови. Преимущественно важным и значимым тестом в диагностике СД является определение уровня гликемии натощак.

Средние значения уровня глюкозы натощак у пациентов 1 гр. составили $7,3 \pm 2,6$ ммоль/л и соответственно у пациентов 2 гр. – $8,1 \pm 2,9$ ммоль/л.

При любом типе СД, а также при довольно значительной нагрузке глюкозой возможно развитие глюкозурии, являющейся следствием превышения порога реабсорбции глюкозы из первичной мочи. Порог реабсорбции глюкозы значительно варьирует (до 9–10 ммоль/л).

Стойкая глюкозурия была выявлена у 2 пациентов 1 гр. и 6 пациентов 2 гр. наблюдения.

Основным критерием качества компенсации углеводного обмена при СД является уровень гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA1c). Средний уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов 1 гр. наблюдения до лечения составил $6,98 \pm 2,63$ и у пациентов 2 гр. – $7,36 \pm 2,91$. Хроническая гипергликемия является далеко не единственным фактором риска развития и прогрессирования поздних осложнений СД.

В связи с этим оценка компенсации СД основывается на комплексе лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, наиболее важное значение имеют уровень артериального давления и липидный спектр крови. По данным Sowers JR с соавт., больные СД, даже без клинических проявлений атеросклероза, по риску развития сердечно-сосудистых осложнений приравниваются к больным с установленным диагнозом ИБС [56]. У таких больных чаще выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для них более характерна гипертония в ночное время.

Отсутствие снижения АД ночью является фактором, ассоциирующимся с более частым поражением органов-мишеней, в частности сердца и почек. Больные СД более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля уровня АД. У них чаще регистрируется неадекватный прирост АД во время физической нагрузки, нарушения ауторегуляции кровяного давления. Указанные отличия, в частности, во многом определяют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 с АГ [57, 58].

У всех больных имело место нарушение липидного обмена. Средние значения холестерина плазмы у пациентов 1 гр. составили $6,3 \pm 2,7$ ммоль/л и у пациентов 2 гр. – $6,9 \pm 3,1$ ммоль/л.; ЛПВП соответственно $0,56 \pm 0,17$ ммоль/л и $0,51 \pm 0,12$ ммоль/л; ЛПНП – $4,23 \pm 1,1$ ммоль/л и $4,87 \pm 1,2$ ммоль/л; Коэффициент атерогенности больше 5,0 был у всех пациентов, что указывало на значительные нарушения липидного обмена.

Исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) и системы микроциркуляции кожи человека проведено у условно здоровых испытуемых и у пациентов с СД 2 в условиях покоя. В исследовании приняли участие условно здоровые испытуемые (контрольная группа), без диабета, патологий бронхо-легочной системы и других тяжелых хронических заболеваний и пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) (табл. 1).

Для каждого участника регистрировали 4 сигнала: ВСР, пневмограмму и две ЛДФ-граммы, зарегистрированные на двух разных участках кожи (предплечье и стопа) (рис. 1).

Для каждой записи проводили амплитудно-частотный анализ на основе адаптивного вейвлет-преобразования.

Таблица 1

Характеристика пациентов 1 гр. наблюдения

	Пациенты с СД 2	Контрольная группа
Мужчины/Женщины	7/26	10/30
Возраст, лет	63 ± 14	45 ± 15
Рост, см	165 ± 11	170 ± 8
Вес, кг	87 ± 18	76 ± 17
Индекс массы тела, кг/м ²	32 ± 6	26 ± 5
АД (СД), мм рт. ст.	138 ± 19	114 ± 25
АД (ДД), мм рт. ст.	86 ± 11	80 ± 8
Пульс, уд/мин	69 ± 9	69 ± 11
Длительность СД, лет	10 ± 5	—
Сахар, мм/л	9,46 ± 3,18	< 5,5
Гликированный Нб, %	8,64 ± 1,9	—

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

Рис. 1. Фрагменты оригинальных одновременных записей вариабельности сердечного ритма (BCP), дыхания, кожного кровотока предплечья и стопы

Рассчитывали усредненные значения показателя микроциркуляции (ПМ), зарегистрированного одновременно на поверхности правого предплечья вблизи лучезапястного сустава и на тыльной поверхности правой стопы во время покоя. Амплитудно-временной анализ колебаний периферического кровотока осуществлялся на основе непрерывной вейвлет-фильтрации. Рассчитывали усредненные за 15 мин значения амплитуд колебаний в покое в каждом из исследуемых частотных диапазонов: кардиоритма (A(C)), респираторного ритма (A(R)), миогенной (A(M)), нейрогенной (A(N)) и эндотелиальной (A(E)) активности.

При анализе ВСР у больных СД 2 было выявлено снижение спектральных компонент ВСР в очень низкочастотной области в покое относительно условно здоровых испытуемых (рис. 2), что может свидетельствовать о снижении симпатической активности у больных.

Рис. 2. Спектры вариабельности сердечного ритма у условно здоровых испытуемых и больных СД 2.

Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка.

* – $p < 0,05$ относительно контроля

При исследовании периферической микрогемодинамики у пациентов с СД 2 были получены следующие результаты. Показано отсутствие изменений значений ПМ кожи предплечья у больных относительно соответствующих показателей контрольной группы (табл. 2).

Это свидетельствует о том, что перфузия кожи кровью верхних конечностей в покое у больных поддерживается на том же уровне, что и в группе условно здоровых добровольцев. Аналогичная картина наблюдалась и для значений A(C) и A(R). У больных не было достоверных изменений соответствующих параметров на правом предплечье относительно контро-

ля в покое. Полученный результат может свидетельствовать о сохранности у больных нормального кровотока в артериолах и венах микроциркуляторного русла кожи верхних конечностей. Иная картина наблюдалась при оценке кожной микроциркуляции нижних конечностей (тыльная поверхность правой стопы). В группе больных выявлено достоверное снижение значений ПМ в нижних конечностях (стопа) в покое относительно контрольной группы (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Значения ПМ у испытуемых в покое

	ПМ покой	
	Предплечье	Стопа
Контроль	5,22 (3,07 – 7,17)	5,00 (4,35 – 6,46)
Больные	6,16 (4,59 – 8,33)	3,85 (2,63 – 5,27)*

Примечание. Данные представлены в виде медиан с 25–75 процентиями.

* – $p < 0,05$ относительно контроля.

Известно, что у больных СД наблюдается диабетическая ангиопатия, приводящая к сужению кровеносных сосудов (преимущественно мелких), уменьшению их просвета, в результате чего снижается кровоток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при сахарном диабете ангиопатии в первую очередь подвержены сосуды нижних конечностей, в результате чего и происходит снижение периферического кровотока в нижних конечностях. Исследование локальных систем регуляции периферического кровотока показало отсутствие изменений А(М), А(Н) и А(Е) на предплечье у больных в покое относительно контроля. Однако другая картина наблюдалась при оценке локальных систем регуляции периферического кровотока на стопе. Обнаружено, что у больных параметр А(Е) на стопе был снижен на 40 % в покое относительно контрольной группы. Значение показателя А(Н) в покое на стопе у больных снижалось на 30 % относительно здоровых испытуемых. Кроме того, показано двукратное уменьшение величины А(М) у пациентов в условиях покоя относительно соответствующего параметра в контроле (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о подавлении эндотелиальной, нейрогенной и миогенной систем регуляции микроциркуляции, что может объясняться наличием эндотелиальной дисфункции и диабетической полинейропатии у исследованных больных, одним из проявлений которой является поражение симпатических волокон. Показано снижение спектральных компонент ВСР в очень низкочастотной области в покое относительно условно здоровых испытуемых, что может свидетельствовать о снижении симпатической активности у больных, а также уменьшении кожной перфузии кровью в нижних конечностях у больных СД 2 в условиях покоя.

Значения амплитуд колебаний кровотока
в исследуемых частотных диапазонах в покое

	Контроль	Больные
	предплечье	
A(E)	0,14 (0,11–0,26)	0,12 (0,12–0,24)
A(N)	0,21 (0,16–0,33)	0,22 (0,17–0,35)
A(M)	0,28 (0,22–0,51)	0,20 (0,15–0,35)
A(R)	0,15 (0,10–0,26)	0,16 (0,13–0,22)
A(C)	0,12 (0,09–0,17)	0,13 (0,11–0,23)
	стопа	
A(E)	0,16 (0,10–0,28)	0,10* (0,06–0,16)
A(N)	0,24 (0,19–0,33)	0,17* (0,10–0,27)
A(M)	0,32 (0,19–0,41)	0,15* (0,10–0,28)
A(R)	0,11 (0,09–0,24)	0,10 (0,07–0,14)
A(C)	0,11 (0,09–0,15)	0,11 (0,08–0,17)

Примечание. Данные представлены в виде медиан с 25–75 перцентилями.

*– $p < 0,05$ относительно контроля.

Также выявлено достоверное уменьшение амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности на тыльной поверхности стопы в покое в группе больных, что может свидетельствовать о подавлении локальных систем регуляции кожного периферического кровотока в нижних конечностях.

При анализе частоты и тяжести осложнений СД 2 и показателей микроциркуляции (ПМ) была выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,0527$, $p < 0,005$), что указывает на влияние нарушений в МЦР на течение СД 2. Такая же зависимость прослеживается и у пациентов с СД 2 с артериальной гипертонией.

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ЧАСТОТОЙ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (ПМ) В ОБЛАСТИ СТОПЫ В ПОКОЕ У БОЛЬНЫХ СД 2

Рис. 3. Коэффициент корреляции = 0,052728

Сосудистый эндотелий – уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ. Длительность течения СД 2, его тяжесть, наличие АГ, микро- и макроангиопатии, а также гипергликемия и дислипидемия усугубляют сдвиги в иммунологическом статусе. Исследования последних лет указывают на роль цитокинов в развитии СД 2 и его осложнений [42]. Именно они непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень выраженности склероза [49].

Имеются данные, что цитокины непосредственно повреждают структуру базальной и клеточной мембран, а их регенерация при СД 2 резко снижена из-за нарушений мембранно-межклеточных взаимодействий в микрососудах [50]. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может стимулировать воспалительные и аутоиммунные процессы в поджелудочной железе, в частности в её островках

Лангерганса, и приводить к развитию СД 2. Концентрация провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL1 β , IL-6, отражает степень сосудистых поражений при СД 2 и зависит от длительности заболевания, качества гликемического контроля, а также от характера хронических сосудистых осложнений [48].

TNF- α – многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Также TNF- α может выделяться гранулоцитами периферической крови, естественными киллерами и Т-лимфоцитами. Главными стимуляторами секреции фактора некроза опухоли являются вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма (например, липополисахариды грамотрицательных бактерий). Кроме того, роль стимуляторов могут выполнять и другие цитокины, вырабатываемые иммунными клетками: интерлейкины, колониестимулирующие факторы, интерфероны. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, на функционирование эндотелия, стимулирует продукцию IL1 β , IL-6, IL-8, интерферона-гамма. Обладает цитотоксической активностью, обуславливает геморрагический некроз опухолевых клеток, а также вызывает гибель клеток, пораженных вирусами; активирует гранулоциты, макрофаги, гепатоциты (усиливается продукция белков острой фазы), стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, усиливает поступление их из костного мозга в кровь и миграцию в очаг воспаления. Он оказывает провоспалительный и проапоптотический эффекты, возможно, является антагонистом инсулина, может быть фактором риска развития новых случаев СД 2 [52, 53].

IL1 β – относится к группе провоспалительных цитокинов, синтезируется сразу в активной форме, инициирует и регулирует иммунные процессы, участвует в развитии острого и хронического воспаления, в резорбции костной ткани. Клетками-мишенями этого цитокина являются иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. Он активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует продукцию АКТГ, участвует в регуляции температуры тела. Повышенная продукция его приводит к развитию лихорадки. Повышение содержания IL1 β может прогнозировать развитие новых случаев СД 2 [54].

IL-6 – является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В мышцах и жировой ткани он стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а также является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток. Секретируется макрофагами,

фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи после их активации патоген-связанными молекулами (части вирусов, бактерий и грибов, липополисахариды), опосредованной толл-подобными рецепторами, также выработка стимулируется другими медиаторами ответа острой фазы интерлейкином 1 и фактором некроза опухоли [55].

У больных СД 2 было выявлено значительное повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (по сравнению с группой здоровых лиц). Так, уровень IL 6 был выше показателей контрольной группы в 3,8 раза ($p = 0,0012$), а TNF- α и IL 1 β – более чем в 2 раза ($p = 0,005$ и $p \leq 0,001$ соответственно) (табл. 4).

Полученные данные согласуются с результатами других авторов и свидетельствуют о наличии вялотекущего воспалительного процесса у больных СД 2 [43, 52].

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у здоровых и больных СД 2 приведено в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови
у здоровых и больных сахарным диабетом 2 типа

Группы наблюдения	Показатели		
	IL 1 β пкг/мл	IL 6 пкг/мл	TNF- α пкг/мл
Контрольная гр. условно здоровых	1,82 $\pm$ 0,51	0,99 $\pm$ 0,12	1,68 $\pm$ 0,96
Группа пациентов с СД 2	3,86 $\pm$ 1,12	3,78 $\pm$ 0,98	3,86 $\pm$ 0,89
Достоверность Р	$P \leq 0,0011$	$P = 0,0012$	$P = 0,005$

Примечание. Достоверность отличий: p – от здоровых.

В группе пациентов «СД 2 + АГ» наблюдался значительный цитокиновый дисбаланс (табл. 5). Так, уровень IL 6 у пациентов группы «СД 2 + АГ» не отличался от такового у больных с СД 2 и у пациентов с АГ без СД 2, превышая аналогичный показатель у здоровых в 4–4,5 раза на всех сроках наблюдения (табл. 5).

Содержание TNF- α в крови больных СД 2 с АГ в начале заболевания превышало аналогичный показатель у здоровых в 1,8 раза ($p \leq 0,001$), а через 3 месяца, несмотря на проводимую терапию, оставался повышенным и был в 2,4 раза выше показателей контрольной группы ($p \leq 0,001$). При этом уровень TNF- α у больных «СД 2 + АГ» во все сроки наблюдения не отличался от такового у пациентов с СД 2 без АГ (табл. 5). Следует отметить, что уровень TNF- α у больных СД 2 с АГ к окончанию наблюдения превышал аналогичный показатель у пациентов с АГ без СД 2 в 1,73 раза ($p = 0,0007$), то есть наблюдался рост уровня TNF- α (табл. 5).

Определение IL 1 β в крови больных СД 2 с АГ до начала терапии выявило его более чем двукратное увеличение по сравнению с уровнем здоровых и не отличалось на протяжении всего срока наблюдения от такового у больных СД 2 без АГ (табл. 5). При этом в группе «СД 2 + АГ» содержание IL 1 β на 2, 3 было достоверно выше, чем у пациентов, имеющих АГ без СД 2 ($p = 0,0019$, $p = 0,004$ и $p = 0,0018$ соответственно) (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови
у больных СД 2, больных с АГ и больных с СД 2 + АГ

Группы наблюдения	Показатели		
	IL 1 β пкг/мл	IL 6 пкг/мл	TNF- α пкг/мл
СД 2	3,86 $\pm$ 0,99	3,78 $\pm$ 1,12	3,86 $\pm$ 0,92
АГ	2,97 $\pm$ 0,87	4,48 $\pm$ 1,09	2,33 $\pm$ 0,89
СД 2 + АГ до лечения	3,86 $\pm$ 1,01	3,86 $\pm$ 1,07	3,08 $\pm$ 1,24
СД 2 + АГ через 3 мес. после лечения	4,14 $\pm$ 0,96	3,93 $\pm$ 1,03	4,04 $\pm$ 1,04

Примечание. $p = 0,05643$.

Полученные данные о повышенном уровне провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF- α , IL 1 β) у больных «СД 2 + АГ» и отсутствие их снижения на фоне базисной терапии подтверждают участие этих цитокинов в иммунновоспалительном процессе у больных СД 2. Отягощающим фактором течения СД 2 явилось сочетание его с АГ, что способствовало низкой эффективности проводимой терапии и высокому риску развития осложнений в этой группе больных. Было показано повышение риска более тяжелого течения СД 2 при повышенной концентрации IL-6 и зависимость этого фактора от уровня гликированного гемоглобина ($r = 0,618165$, при $p = 0,0012$).

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ IL-6 И УРОВНЕМ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ СД 2

Рис. 4. Коэффициент корреляции = 0,618165

У пациентов контрольной группы также проводилось изучение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, которая не выявила каких-либо отклонений. При активации же клеток цельной крови аллергеном (DrE) и митогеном (ЛПС *E. coli*), при изучении роли киназы p38 MAPK в продукции TNF- α было установлено значимое повышение продукции TNF- α , так как в каждом варианте опыта ингибирование продукции этого цитокина было достоверным. Другая картина наблюдается в синтезе хемокина IL-8. Одновременная активация аллергеном и эндотоксином не приводит к изменению уровня нарабатываемого IL-8 по сравнению с активацией только ЛПС *E. coli*.

Блокирование MD-2/sMD-2 не влияет на синтез этого хемокина клетками крови в ответ на комбинированное действие аллергена и ЛПС *E. coli*. Наблюдаемое различие в синтезе TNF- α и IL-8 может быть связано с различными внутриклеточными путями активации синтеза этих цитокинов. Понимание механизма формирования цитокинового дисбаланса необходимо для выбора адекватной тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторное наблюдение позволило установить высокую коморбидность сахарного диабета с патологией сердечно-сосудистой системы и признаками нарушений в микроциркуляторном русле. Показано, что метод ЛДФ позволил исследовать как усредненный показатель микроциркуляции, так и его колебания в широком диапазоне частот. Полученные результаты свидетельствовали о подавлении эндотелиальной, нейрогенной и миогенной систем регуляции микроциркуляции, что можно объяснить наличием эндотелиальной дисфункции и диабетической полинейропатии у исследованных больных. Показано снижение спектральных компонент ВСР в очень низкочастотной области в покое относительно условно здоровых испытуемых, что может свидетельствовать о снижении симпатической активности у больных, а также уменьшении кожной перфузии кровью в нижних конечностях у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях покоя.

Также выявлено достоверное уменьшение амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности на тыльной поверхности стопы в покое в группе больных, что может свидетельствовать о подавлении локальных систем регуляции кожного периферического кровотока в нижних конечностях. При анализе частоты и тяжести осложнений СД 2 и показателей микроциркуляции (ПМ) была выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,0527$, $p < 0,005$), что указывает на влияние нарушений в МЦР на течение СД 2. Такая же зависимость прослеживается и у пациентов с СД 2 с артериальной гипертонией. Для декомпозиции сложного многокомпонентного сигнала, формируемого различными источниками в заданных диапазонах частот был использован подход, основанный на вычислении величины фазовой вейвлет-когерентности с последующим определением степени достоверности полученных результатов по методу суррогатов.

Полученные данные о повышенном уровне провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF- α , IL 1 β) у больных «СД 2 + АГ» и отсутствие их снижения на фоне базисной терапии подтверждают участие этих цитокинов в иммуновоспалительном процессе у больных СД 2. Отягощающим фактором течения СД 2 явилось сочетание его с АГ, что способствовало низкой эффективности проводимой терапии и высокому риску развития осложнений у этих больных. Было показано повышение риска более тяжелого течения СД 2 при повышенной концентрации IL-6 и зависимость этого фактора от уровня гликированного гемоглобина ($r = 0,618165$, при $p =$

0,0012). Изучение цитокинового статуса выявило, что при активации клеток цельной крови DpE и/или ЛПС *E. coli*, роль киназы p38 MAPK в продукции TNF- α является значимой, так как в каждом варианте опыта ингибирование продукции этого цитокина было достоверным.

Другая картина наблюдается в синтезе хемокина IL-8. Одновременная активация аллергеном и эндотоксином не приводит к изменению уровня вырабатываемого IL-8 по сравнению с активацией только ЛПС *E. coli*. Блокирование MD-2/sMD-2 не влияет на синтез этого хемокина клетками крови в ответ на комбинированное действие аллергена и ЛПС *E. coli*. Наблюдаемое различие в синтезе TNF- α и IL-8 может быть связано с различными внутриклеточными путями активации синтеза этих цитокинов. Таким образом, метаболические нарушения при СД 2 и АГ приводят к клинически значимым нарушениям в микроциркуляторном русле, а наблюдаемые изменения в цитокиновом статусе могут быть прогностическими маркерами тяжелых осложнений СД и быть полезными при разработке планов лечения пациентов с коморбидными заболеваниями.

Предлагаемый способ оценки изменений МЦР у пациентов с СД 2 неинвазивный, информативный, легко воспроизводимый дает возможность в спектре колебаний скорости кровотока в МЦР выделять поличастотные компоненты сигнала, продуцируемые вариацией сердечного ритма, респираторной системой и местными локальными процессами. Такая декомпозиция сигнала позволяет отдельно оценить вклад различных систем в регуляцию скорости кровотока в МЦР и его нарушений и поможет выработать тактику индивидуального подхода к профилактике и лечению осложнений СД 2.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД 2 – сахарный диабет второго типа

АГ – артериальная гипертония

МЦР – микроциркуляторное русло

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ВСР – венозное сосудистое русло

ХЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

IL-6 – интерлейкин-6

IL-1 β – интерлейкин-1-бета

TNF- α – фактор некроза опухоли

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косякова Нинель Ивановна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по науке, зав. отделением иммунологии и аллергологии Больницы ПНЦ РАН;

Прохоренко Изабелла Рувимовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биомедицины Института фундаментальных проблем биологии РАН, научный сотрудник БПНЦ РАН;

Радзюкевич Ярослав Вадимович – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биомедицины Института фундаментальных проблем биологии РАН, младший научный сотрудник БПНЦ РАН;

Морозова Анастасия Александровна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биомедицины Института фундаментальных проблем биологии РАН, младший научный сотрудник БПНЦ РАН;

Панкратова Елена Витальевна – зав. клинико-диагностической лабораторией БПНЦ РАН;

Шибяев Николай Викторович – кандидат медицинских наук, зав. отделением функциональной диагностики БПНЦ РАН;

Югай Ирина Борисовна – врач-офтальмолог БПНЦ РАН;

Гусева Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, зав. терапевтическим отделением стационара БПНЦ РАН;

Сандалова Татьяна Владимировна – врач-терапевт дневного стационара БПНЦ РАН;

Тихонова Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник института биофизики клетки РАН, научный сотрудник БПНЦ РАН.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ВЫСТУПЛЕНИЙ, НАЛИЧИЕ ПАТЕНТА ПО ТЕМЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ТРИ ГОДА

1. Косякова Н.И., Радзюкевич Я.В., Морозова А.А., Прохоренко И.Р. Активация клеток крови ЛПС и DpE: роль sMD-2 и p38 MAPK в развитии аллергического воспаления: материалы 15-го Международного междисциплинарного конгресса по аллергологии и иммунологии 22–24 мая 2019 г. // Российский аллергологический журнал. 2019. № 2. С. 81–84.

2. Тихонова И.В., Гриневич А.А., Гусева И.Е., Сафронова В.Г. Исследование кинетики и механизма дыхательного взрыва в клетках периферической крови у больных сахарным диабетом 2 типа. VII Международная научно-практическая конференция «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли». Казань, Татарстан, 6–8 июня 2019 г. С. 90–95.

3. Устный доклад: Тихонова И.В., Гриневич А.А., Гусева И.Е., Сафронова В.Г. Исследование кинетики и механизма дыхательного взрыва в клетках периферической крови у больных сахарным диабетом 2 типа. VII Международная научно-практическая конференция «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли». Казань, Татарстан, 6–8 июня 2019 г.

4. Подготовлена рукопись Irina V. Tikhonova, Andrey A. Grinevich, Irina E. Guseva, Arina V. Tankanag Effect of orthostasis on the regulation of skin blood flow in upper and lower extremities in human и передана для публикации в журнале MICROCIRCULATION.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // Трансляционная медицина. 2011. №3. С. 5–11.
2. Olokoba A.B., Obateru O.A., Olokoba L.B. Type 2 Diabetes Mellitus // A Review of Current Trends Oman Medical Journal. 2012. Vol. 27. № 4. P. 269–273.
3. Coch R.W., Green J.B. Current cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Perspectives and insight // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2016. No. 26. P. 767–772.
4. Jarrod Shapiro and Aksone Nuvong. Assessment of Microcirculation and the Prediction of Healing in Diabetic Foot Ulcers. In: Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes, Prof. Mark Zimering (Ed.). 2011. InTech. doi: 10.5772/21967.
5. 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.
6. Коняева Т.Н., Красников Г.В., Пискунова Г.М., Сидоров В.В., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Условия проведения ионофоретической пробы с ацетилхолином и нитропрусидом для оценки состояния эндотелия микрососудистого русла кожи человека // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. XI. № 1–2, С. 68–70.
7. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 10. С. 1132–1137.
8. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 11. С. 1305–1311.
9. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 12. С. 1429–1435.
10. Красников Г.В., Танканаг А.В., Коняева Т.Н., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Оценка изменений в системах регуляции кровотока в коже человека при локальном нагреве // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 4. С. 394–401.
11. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно здоровых добровольцев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8. № 1. С. 31–35.
12. Кирилина Т.В., Красников Г.В., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Респираторно-зависимые колебания кровотока в системе микроциркуляции

кожи человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8. № 2. С. 58–62.

13. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Возрастные особенности динамики амплитуд колебаний кровотока кожи в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 2. С. 114–120.

14. Irina V. Tikhonova, Arina V. Tankanag, Nikolay K. Chemeris. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human // Microvascular Research. 2010. V. 80. No. 1. P. 58–64.

15. Irina V. Tikhonova, Arina V. Tankanag, Nikolay K. Chemeris. Age-Related Changes of Skin Blood Flow During Postocclusive Reactive Hyperemia in Human // Skin Research and Technology. 2013. V. 19. No. 1. P. 174–181.

16. Тюрина М.И., Красников Г.В., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Формирование респираторно зависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. № 3. С. 31–37.

17. Krasnikov G.V., Tyurina M.Y., Tankanag A.V., Piskunova G.M., Chemeris N.K. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing // Respir Physiol Neurobiol. 2013. V. 185. No. 3. P. 562–570.

18. Красников Г.В., Тюрина М.И., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Роль симпато-вагального баланса в формировании респираторно-связанных колебаний в сердечно-сосудистой системе человека // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 1. С. 68–75.

19. Bracic M., Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics // Bull.Math.Biol. 1998. V. 60. No. 5. P. 919–935.

20. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system // Contemporary Physics. 1999. V. 40. No. 1. P. 31–35.

21. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Богданова Э.А., Камшилина Л.С., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. 2002. Т. 7. № 1. С. 36–40.

22. Крупаткин А.И. Оценка локальной эффекторной функции сенсорных афферентов кожи конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 5. С. 658–662.

23. Williams S.A., Tooke J.E. Noninvasive estimation of increased structurally-based resistance to blood flow in the skin of subjects with essential hypertension // Int.J.Microcirc.Clin.Exp. 1992. V. 11. No. 1. P. 109–116.

24. Тихонова И.В., Гущин А.Ю., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Особенности функционирования микроциркуляторного русла у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем // Клиническая физиология кровообращения. 2006. № 3. С. 31–37.

25. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2008. № 1. С. 57–61.

26. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Исследование периферического кожного кровотока у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 2. № 7. С. 364–367.

-
27. Tikhonova I.V., Kosyakova N.I., Tankanag A.V., Chemeris N.K. Oscillations of Skin Microvascular Blood Flow in Patients with Asthma // *Microcirculation*. 2016. V. 23. No. 1. P. 33–43.
28. Тихонова И.В., Косякова Н.И., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой // *Вестник РАМН*. 2016. Т. 71. № 3. С. 233–239.
29. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin // *Microvasc.Res.* 1996. V. 52. No. 1. P. 69–78.
30. Arina Tankanag and Nikolay Chemeris. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Phys Med Biol*. 2008. V. 53. No. 21. P. 5967–5976.
31. Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Адаптивный вейвлет-анализ колебаний периферического кровотока кожи человека // *Биофизика*. 2009. Т. 54. № 3. С. 537–544.
32. Arina V. Tankanag and Nikolay K. Chemeris. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys Med Biol*. 2009. V. 54. No. 19. P. 5935–5948.
33. Bai O., Lin P., Vorbach S., Li J., Furlani S. and Hallett M. // *Clin. Neurophysiol.* 2007. No. 118. P. 2637.
34. Foca G., Ferrari C., Sinelli N., Mariotti M., Lucisano M., Caramanico R. and Ulrici A. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. No. 399. P. 1965–2001.
35. Lehtola L., Karsikas M., Koskinen M., Huikuri H. and Seppanen T. // *J. Med. Eng. Technol.* 2008. No. 32. P. 400.
36. Pourazad M.T., Moussavi Z. and Thomas G. // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2006. No. 44. P. 216.
37. Wiltchko A.B., Gage G.J. and Berke J.D. // *J. Neurosci. Methods*. 2008. No. 173. P. 34.
38. Bandrivskyy A., Bernjak A., McClintock P., Stefanovska A. Wavelet phase coherence analysis: application to skin temperature and blood flow // *Cardiovascular Engineering*. 2004. No. 4. P. 89–93.
39. Sheppard L.W., Stefanovska A., McClintock P.V. Testing for time-localized coherence in bivariate data. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.* 2012. No. 85. 046205.
40. Arina V. Tankanag, Andrey A. Grinevich, Tatiana V. Kirilina, Gennady V. Krasnikov, Galina M. Piskunova and Nikolai K. Chemeris. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human // *Microvascular Research*. 2014. V. 95. P. 53–59.
41. Тихонов А.Н., Иванников А.Д., Соловьёв И.В. и др. Основы управления сложной организационно-технической системой. Информационный аспект. М.: МаксПресс, 2010. 228 с.
42. Hartge M.M., Unger T., Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007. V. 2. No. 4. P. 84–88. doi: 10.3132/dvdr.2007.025.
43. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. No. 111. P. 460–475. doi: 10.1067/mai.2003.108.
-

-
44. Goldberg R. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. No. 9. P. 3171–3182. doi: 10.1210/jc.2008-2534.
45. Zinman B., Hanley A.J., Harris S.B. et al. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. No. 84. P. 272–278. doi: 10.1210/jcem.84.1.5405.
46. Goldberg R. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. No. 9. P. 3171–3182. doi: 10.1210/jc.2008-2534.
47. Scull C.M., Hays W.D., Fischer Th.H. Macrophage proinflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets // *J. Inflamm.* 2010. V. 7. P. 53–57.
48. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications // *J. Periodontol.* 2008. V. 79. No. 8. P. 1527–1534. doi: 10.1902/jop.2008.080246.
49. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А. и др. Диагностическое использование новых патогенетических маркёров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом // *Цитокины и воспаление.* 2014. Т. 13. № 1. С. 28–32.
50. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // *Вестник ВолГМУ.* 2010. Т. 1. № 33. С. 3–8.
51. Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Особенности цитокинового и гормонального статуса больных сахарным диабетом типа 2 при алиментарном воздействии // *Вопросы питания.* 2012. № 3. С. 58–65.
52. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Издательство: Фолиант Россия, 2018. 512 с.
53. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology (англ.) // *Cell journal. Cell Press* (англ.) русск. 2001. Vol. 104. No. 4. P. 487–501. doi:10.1016/S0092-8674(01)00237-9. PMID 11239407.
54. March C.J., Mosley B., Larsen A., Cerretti D.P., Braedt G., Price V., Gillis S., Henney C.S., Kronheim S.R., Grabstein K. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs (англ.) // *Nature journal.* 1985. Vol. 315. No. 6021. P. 641–647. PMID 2989698.
55. Brandt C., Pedersen B.K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases (англ.) // *J Biomed Biotechnol: journal.* 2010. Vol. 2010. P. 520258. doi:10.1155/2010/520258. PMID 20224659.
56. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease // *An Update Hypertension* 2001. No. 37. P. 1053–1059.
57. Cooper M. The prevalence of hypertension in patients with diabetes. In: *Hypertension and diabetes* (Ed. Mogensen CE). Lippincott Williams & Wilkins, London, 2003. P. 3–9.
58. Parving H.H. Hypertension and diabetes: the scope of the problem // *Blood pressure.* 2001. No. 10 (Suppl 2). P. 25–31.
-

Научное издание

Косякова Нинель Ивановна,
Прохоренко Изабелла Рувимовна,
Радзюкевич Ярослав Вадимович,
Морозова Анастасия Александровна,
Панкратова Елена Витальевна,
Шибает Николай Викторович,
Югай Ирина Борисовна,
Гусева Ирина Евгеньевна,
Сандалова Татьяна Владимировна,
Тихонова Ирина Валерьевна

**СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
НАРУШЕНИЯ
В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ
ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Методические рекомендации
по внедрению результатов научно-поисковой работы

Технический редактор Доронкина Е.Н.
Подписано в печать 29.04.2021.
Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Формат 60×84 1/8.
Печать трафаретная. Печ. л. 3.
Тираж 500 экз. Заказ № 018-21.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3