Профилактическая медицина
2020, Т. 23, №5, с. 144-151
https://doi.org/10.17116/profmed202023051144

The Russian Journal of Preventive Medicine
2020, vol. 23, no 5, pp. 144-151
https://doi.org/10.17116/profmed202023051144

Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением

© А.И. КОРОЛЕВ[1], А.А. ФЕДОРОВИЧ[1, 2], А.Ю. ГОРШКОВ[1], М.А. МИХАЙЛОВА[1], В.А. ДАДАЕВА[1], Д.К. ВАСИЛЬЕВ[1], Д.У. АКАШЕВА[1], О.М. ДРАПКИНА[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценить особенности функционального состояния микроциркуляции в области кожи с различной структурно-функциональной организацией у мужчин с нормальным артериальным давлением (АД) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 30 до 60 лет со среднесуточными значениями систолического АД (САД) ниже 130 и диастолического АД (ДАД) ниже 80 мм рт.ст. по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Всем пациентам выполняли лазерную допплеровскую флоуметрию (ЛДФ) на предплечье и пальце с констрикторными и дилататорными функциональными тестами, лабораторные анализы крови, эхокардиографию, СМАД. В зависимости от ИМТ пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 15 мужчин с ИМТ <25 кг/м^2, во 2-ю группу — 21 мужчина с ИМТ 25—29,99 кг/м^2, в 3-ю группу — 7 мужчин с ИМТ 30—34,99 кг/м^2.

Результаты. По данным ЛДФ при базальной перфузии с амплитудно-частотным вейвлет-анализом колебаний кровотока различий между группами не выявлено. Констрикторная реакция при дыхательной пробе также не показала достоверных различий между группами. По мере увеличения ИМТ отмечалось достоверное снижение уровня постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) на предплечье 264, 239 и 211% (p<0,05) и на пальце 130, 110% (p<0,05) и 109% (p<0,05) в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Уровень ПОРГ на предплечье и пальце был достоверно (p<0,05) связан с ИМТ (r= –0,33; r= –0,43 соответственно), САД (r= –0,43; r= –0,34), ДАД (r= –0,43; r= –0,39), массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (r= –0,32; r= –0,35) и уровнем мочевой кислоты (r= –0,36; r= –0,41). Уровень мочевой кислоты достоверно коррелировал с констрикторной реакцией при дыхательной пробе на пальце (r=0,48; p<0,005), с ММЛЖ (r=0,45; p<0,005), САД (r=0,55; p<0,0005) и ДАД (r=0,34; p<0,05).

Заключение. По данным ЛДФ в зависимости от ИМТ у мужчин с нормотензией в состоянии покоя и при дыхательном констрикторном тесте различий в функциональном состоянии регуляторных механизмов микроциркуляции не выявлено. По мере увеличения ИМТ отмечалось снижение дилатарного резерва микроциркуляторного русла при ПОРГ.

Ключевые слова: *микроциркуляция, ожирение, лазерная допплеровская флоуметрия, постокклюзионная реактивная гиперемия, дыхательная констрикторная проба.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Королев А.И. — https://orcid.org/0000-0001-9830-8959
Федорович А.А. — https://orcid.org/0000-0001-5140-568X
Горшков А.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-1423-214X
Михайлова М.А. — https://orcid.org/0000-0001-8089-8970
Дадаева В.А. — https://orcid.org/0000-0002-0348-4480
Васильев Д.К. — https://orcid.org/0000-0003-2602-5006
Акашева Д.У. — https://orcid.org/0000-0003-0694-7062
Драпкина О.М. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Автор, ответственный за переписку: Дадаева В.А. — e-mail: dr.dadaeva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Михайлова М.А., Дадаева В.А., Васильев Д.К., Акашева Д.У., Драпкина О.М. Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением. *Профилактическая медицина.* 2020;23(5):144–151. https://doi.org/10.17116/profmed202023051144

Skin microvascular change in men with normal arterial pressure depending on body mass index

© A.I. KOROLEV[1], A.A. FEDOROVICH[1, 2], A.Yu. GORSHKOV[1], M.A. MIKHAILOVA[1], V.A. DADAEVA[1], D.K. VASILYEV[1], D.U. AKASHEVA[1], O.M. DRAPKINA[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2]The Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate cutaneous microvascular changes in skin areas with different structural organization and function depending on body mass index (BMI) in normotensive men.

Material and methods. The study included 43 normotensive men aged 30 to 60 years (46 [40; 49]) with average 24-hour systolic blood pressure (SBP) <130 and diastolic blood pressure (DBP) <80 mm Hg according to the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). All participants underwent laser Doppler flowmetry (LDF) on the forearm and finger with constrictor and dilator functional tests, blood samples, echocardiography, ABPM. The included participants were assigned into three groups according to BMI: group 1 included 15 men with BMI <25 kg/m^2, group 2 — 21 patients with BMI 25—29.99 kg/m^2, group 3 — 7 individuals with BMI 30—34.99 kg/m^2.

Results. According to LDF with amplitude-frequency wavelet analysis of blood flow oscillations, no significant differences in basal skin perfusion between groups were revealed. Constrictor activity during breath-holding test also did not reveal significant differences between the groups. As BMI increases there is a significant decrease in postocclusive reactive hyperemia (PORH) in the forearm 264, 239 and 211% (p<0.05), and in the finger 130, 110% (p<0.05) and 109% (p<0.05), respectively. PORH on forearm and finger reliably (p<0.05) correlates with BMI (r= –0,33; r= –0,43), SBP (r= –0,43; r= –0,34), DBP (r= –0,43; r= –0,39), LVM (r= –0,32; r= –0,35) and uric acid (r= –0,36; r= –0,41) respectively. Uric acid significantly correlates with skin microvessels constrictor activity on finger during breath-holding test (r=0,48; p<0,005), LVM (r=0,45; p<0,005), SBP (r=0,55; p<0,0005) as well as DBP (r=0,34; p<0,05).

Conclusion. According to LDF no differences in functional state of regulatory mechanisms of skin microvasculature in rest and during breath-holding test in normotensive men depending on BMI were revealed. As BMI increases dilator reserve during PORH decreases.

Keywords: *microcirculation, obesity, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, postocclusive reactive hyperemia, breath-holding test.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Korolev A.I. — https://orcid.org/0000-0001-9830-8959
Fedorovich A.A. — https://orcid.org/0000-0001-5140-568X
Gorshkov A.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1423-214X
Mikhailova M.A. — https://orcid.org/0000-0001-8089-8970
Dadaeva V.A. — https://orcid.org/0000-0002-0348-4480
Vasilyev D.K. — https://orcid.org/0000-0003-2602-5006
Akasheva D.U. — https://orcid.org/0000-0003-0694-7062
Drapkina O.M. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Corresponding author: Dadaeva V.A. — e-mail: dr.dadaeva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYu, Mikhailova MA, Dadaeva VA, Vasilyev DK, Akasheva DU, Drapkina OM. Skin microvascular change in men with normal arterial pressure depending on body mass index. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(5):144–151. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202023051144

Введение

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания. За последние несколько десятилетий распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире неуклонно растет в связи с малоподвижным образом жизни и нарушением пищевого поведения.

Ожирение является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся основной причиной смертности и заболеваемости в мире. Недавний метаанализ 5 рандомизированных исследований с участием около 900 тыс. пациентов выявил связь ожирения, определенного по индексу массы тела (ИМТ), с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [1]. В других крупных исследованиях, таких как Framingham Heart Study, INTRESALT, была установлена связь ожирения с артериальной гипертонией. В исследовании D. Lyall и соавт. [2] с участием 119 859 пациентов было установлено, что повышение ИМТ на одно стандартное отклонение связано с увеличением риска развития гипертонии, более высоким уровнем систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), вне зависимости от возраста, пола, потребления алкоголя и курения.

В последнее десятилетие особое внимание научного общества уделено изучению причинно-следственных связей между ожирением и нарушением функции сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Проведенные исследования показывают, что при ожирении микроциркуляторные нарушения отмечаются у подростков [3], молодых людей [4], женщин средней возрастной категории [5] и пожилых [6]. Другие клинические и экспериментальные исследованиях также демонстрируют, что регулярная избыточная пищевая (липидная) нагрузка приводит к воспалительной реакции и микрососудистой дисфункции даже до наступления явного ожирения [7, 8].

Несмотря на то что микроциркуляторный кровоток и обменные процессы между собой тесно связаны и взаимозависимы, вопрос о связи повышенного ИМТ и микрососудистой дисфункции остается открытым. Нами была выдвинута гипотеза, что увеличение ИМТ взаимосвязано с функциональными нарушениями на уровне МЦР, которые можно зарегистрировать методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Цель настоящего исследования — оценка функционального состояния резистивных микрососудов в областях кожи с различной структурно-функциональной организацией МЦР у мужчин с нормальным АД в зависимости от ИМТ.

Материал и методы

Объекты исследования. Анализируемая группа формировалась в рамках проспективного научного исследования Сердечно-сосудистый континуум у мужского населения Москвы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

(GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центра. Все участники дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 43 мужчины в возрасте от 30 до 60 (46 [40; 49]) лет с нормальным АД, которые при офисном измерении имели значения САД<140 и ДАД <90 мм рт.ст., а по данным суточного мониторирования АД (СМАД) — среднесуточные САД <130 и ДАД <80 мм рт.ст. Все мужчины субъективно считали себя абсолютно здоровыми, не предъявляли никаких жалоб, не принимали медикаментозных препаратов на постоянной основе.

Дизайн исследования. Накануне исследования исключался прием алкоголя, за 4—6 ч до начала — прием тонизирующих напитков (чай, кофе и др.), за 2 ч — курение. Комплекс обследований начинался натощак в 9:00 утра в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет ИМТ по формуле Кетле); 2) исследование микроциркуляции — лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ); 3) забор венозной крови для лабораторных исследований; 4) эхокардиография; 5) СМАД.

Лазерная допплеровская флоуметрия. Микроциркуляцию в коже оценивали в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации методом ЛДФ в лаборатории с постоянным микроклиматом (температура воздуха +23±1 °С; влажность 40—60%). Использовали двухканальный лазерный анализатор ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) в ближней инфракрасной области спектра (длина волны 800 нм). Один датчик располагали на наружной поверхности левого предплечья по средней линии на 2—4 см проксимальнее лучезапястного сустава, второй — в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти. ЛДФ выполняли в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная констрикторная проба (ДП); 3) дилататорная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО).

БП регистрировали на протяжении 10 мин. Исходную ЛДФ-грамму подвергали амплитудно-частотному вейвлет-анализу. Усредненную по времени амплитуду вазомоций оценивали по максимальным значениям (Ai) в соответствующем частотном диапазоне [9, 10] для эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), венулярного (Ав) и кардиального (Ас) звеньев модуляции кровотока. Значения уровня перфузии (М) и амплитуду механизмов модуляции кровотока (Аэ, Ан, Ам, Ав, Ас) оценивали в условных перфузионных единицах (пф).

После регистрации БП выполняли ДП. Испытуемый по команде делал быстрый глубокий вдох через рот и на высоте вдоха задерживал дыхание на 15 с. Степень констрикторного ответа микрососудов (ΔМ) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M=(M_{bas}-M_{min})/M_{bas}\cdot 100\%,$$

где M_{bas} — средний уровень БП до констрикторного стимула; M_{min} — минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

После проведения ДП осуществляли пробу с АО. В манжете тонометра, расположенной на левом плече, на 5 мин создавали давление на 50 мм рт.ст. выше исходного САД. После пуска кровотока оценивали максимальный прирост перфузии (ΔМ) по формуле:

$$\Delta M=M_{max}/M_{bas}\cdot 100\%,$$

где M_{bas} — средний уровень при БП; M_{max} — максимальное значение постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ).

Биохимия. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), глюкозы определяли в сыворотке крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 (Abbott, США); уровень фибриногена — с помощью автоматического анализатора ACL Elite (Instrumentation Laboratory, США); уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — расчетным методом по Фридвальду, уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) — расчетным методом по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП}=\text{ТГ}/2{,}18.$$

Эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца трансторакальным доступом проводили в М- и В-режимах на аппарате экспертного класса Toshiba Xario SSA 660A (Япония). Оценивали следующие структурно-функциональные параметры: объем левого (ЛП) и правого предсердий (ПП), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и др.

СМАД. СМАД осуществляли в амбулаторных условиях с использованием аппарата BpLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Манжета располагалась на левом плече. Интервалы измерения АД в активное время суток составляли 20 мин, во время сна — 40 мин.

Статистика. Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки вида распределения признака использовали критерий Шапиро—Уилка. Полученные данные были представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов (Me [Q_{25}; Q_{75}]). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $p<0{,}05$. Для оценки связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Связи считали достоверными при значениях $p<0{,}05$.

Результаты

В зависимости от ИМТ мужчины были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 15 мужчин с ИМТ<25 кг/м^2; во 2-ю — 21 мужчина с ИМТ 25—29,99 кг/м^2; в 3-ю группу — 7 мужчин с ИМТ 30—34,99 кг/м^2. Основные характеристики групп представлены в **табл. 1.**

Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования приведены в **табл. 2**. Из полученных данных видно, что по мере увеличения ИМТ регистрировались более высокие значения САД в дневные и ночные часы, увеличение размеров сердца и прогрессирование биохимических факторов кардиометаболического риска, хотя все анализируемые параметры находились в пределах нормы.

Анализ кардиометаболического риска показал, что во 2-й группе 8 (38%) мужчин, а в 3-й группе все 7 (100%) обследуемых имели 1-ю стадию кардиометаболического риска по шкале CMDS [11], которая включает наличие не более 2 признаков: ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л; ТГ >1,7 ммоль/л; СРБ >3,0 мг/л; ОТ >112 см. Еще у 3 мужчин из 2-й и 3-й групп было зафиксировано незначительное повышение уровня МК в пределах 7,3—7,5 мкмоль/л.

Таблица 1. **Характеристика групп исследования**

Table 1. **Basic clinical characteristics of investigated groups**

Параметр	1-я группа (*n*=15)	2-я группа (*n*=21)	3-я группа (*n*=7)
Возраст, лет	47 [38; 49]	45 [40; 49]	49 [43; 51]
Рост, см	175 [173; 185]	178 [174; 182]	177 [176; 182]
Масса тела, кг	64 [60,2; 78]	87,3 [81,7; 91,3]**	106 [99; 110]**
ИМТ, кг/м^2	20,9 [19,4; 22,3]	27,7 [26,6; 28,4]**	32,0 [31,6; 34,0]**
ОТ, см	83 [75; 88]	97 [94; 101]*	110 [104; 113]**
ОБ, см	94 [90; 99]	104 [102; 107]*	111 [110; 115]**
ОТ/ОБ	0,86 [0,81; 0,91]	0,93 [0,89; 0,98]*	0,97 [0,95; 1,0]*
ОТ/рост	0,47 [0,43; 0,49]	0,56 [0,52; 0,58]*	0,62 [0,58; 0,63]**

Примечание. * — p<0,005; ** — p<0,0005 относительно 1-й группы.
Note. * — p<0.005; ** — p<0.0005 — significant in respect to group 1.

Таблица 2. **Параметры центральной гемодинамики и лабораторных тестов в группах исследования**

Table 2. **Hemodynamic parameters and blood sample data**

Параметр	1-я группа (*n*=15)	2-я группа (*n*=21)	3-я группа (*n*=7)
		Суточное мониторирование АД:	
День:			
САД, мм рт.ст.	112 [110; 118]	122 [119; 129)]**	120 [119; 128]*
ДАД, мм рт.ст.	79 [72; 80]	78 [77; 79]	79 [79; 81]
ЧСС, уд/мин	73 [70; 80]	76 [68; 84]	73 [68; 88]
Ночь:			
САД, мм рт.ст.	100 [93; 106]	104 [101; 112]*	106 [97; 107]
ДАД мм рт.ст.	66 [63; 69]	65 [60; 68]	68 [61; 70]
ЧСС, уд/мин	59 [54; 69]	65 [57; 67]	57 [55; 70]
		Эхокардиография:	
ЛП, мл	49 [42; 57]	53 [45; 58]	57 [47; 74]
КДР ЛЖ, см	4,8 [4,6; 5,1]	5,2 [5,0; 5,5]**	5,2 [5,0; 5,2]*
КСР ЛЖ, см	2,4 [2,2; 2,5]	2,6 [2,5; 2,8]**	2,6 [2,5; 2,6]*
ММ ЛЖ, г	139 [117; 157]	160 [142; 179]*	156 [155; 186]*
ИММ ЛЖ, г/м^2	76 [63; 84]	80 [68; 86]	72 [70; 81]
ПП, мл	46 [35; 55]	46 [41; 56]	50 [37; 63]
		Лабораторные показатели:	
Эритроциты, 10^{12}/л	4,99 [4,77; 5,2]	5,07 [4,8; 5,25]	4,93 [4,75; 5,14]
Лейкоциты, 10^9/л	6,2 [4,9; 7,3]	6,7 [5,9; 7,4]	5,4 [4,6; 5,9]
Тромбоциты, 10^9/л	220 [192; 240]	222 [185; 262]	187 [165; 206]
Гемоглобин, г/л	151 [146; 159]	153 [146; 156]	152 [145; 153]
Гематокрит, %	44 [42,8; 46,2]	43,5 [41,5; 44,9]	43,4 [42,2; 45,2]
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,8; 5,9]	5,1 [4,6; 6,1]	5,5 [4,2; 5,9]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,54 [1,26; 1,68]	1,3 [1,12; 1,56]	1,1 [1,05; 1,18]**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,42 [3,09; 3,74]	3,15 [2,95; 4,06]	3,5 [2,46; 4,13]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,38 [0,28; 0,48]	0,51 [0,36; 0,67]*	0,64 [0,61; 1,11]**
ТГ, ммоль/л	0,83 [0,61; 1,05]	1,12 [0,79; 1,46]*	1,39 [1,32; 2,42]**
Фибриноген, г/л	3,0 [2,8; 3,5]	3,3 [3,1; 3,4]	3,4 [3; 3,5]
МК, мг/дл	5,8 [5; 6,4]	6 [5,6; 6,7]	6,4 [6,1; 7,2]*
СРБ, мг/л	0,44 [0,25; 1,08]	0,88 [0,47; 1,8]	1,11 [0,78; 1,71]*
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,3; 5,8]	5,8 [5,4; 6,0]	5,6 [5,5; 5,9]

Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,005 относительно 1-й группы. ЧСС — частота сердечных сокращений.
Note. * — p<0.05; **— p<0.005 — significant in respect to group 1. BPM — beats per minute

В 1-й группе у всех 15 (100%) мужчин не был установлен кардиометаболический риск по шкале CMDS.

Результаты исследования функционального состояния микрососудов кожи методом ЛДФ при БП на протяжении 10 мин приведены в **табл. 3**. АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на левой верхней конечности на 10-й минуте периода адаптации, за 5 мин до начала ЛДФ.

Из полученных данных видно, что в состоянии покоя достоверных различий в функциональном состоянии регуляторных механизмов микрокровотока не отмечается ни в области предплечья, ни в области подушечки пальца.

Результаты констрикторной реакции микрососудов при ДП приведены на **рис. 1**.

Из полученных данных рисунка видно, что достоверных различий между констрикторной реакцией микрососудов

Таблица 3. **Результаты базальной перфузии**

Table 3. **Basal perfusion results. PU — perfusion units**

Показатель	1-я группа (*n*=15)	2-я группа (n=21)	3-я группа (*n*=7)
САД, мм рт.ст.	118 [117; 130]	127 [120; 133]	125 [123; 132]
ДАД, мм рт.ст.	79 [72; 81]	78 [74; 80]	78 [72; 81]
ЧСС, уд/мин	59 [54; 67]	63 [59; 67]	66 [54; 68]
		Предплечье:	
М, пф	3,27 [2,24; 3,99]	4,22 [3,09; 5,22]	3,94 [2,45; 4,25]
Аэ, пф	0,2 [0,125; 0,345]	0,22 [0,15; 0,38]	0,19 [0,13; 0,28]
Ан, пф	0,18 [0,125; 0,35]	0,225 [0,16; 0,44]	0,195 [0,135; 0,25]
Ам, пф	0,12 [0,075; 0,195]	0,18 [0,1; 0,29]	0,125 [0,105; 0,19]
Ав, пф	0,07 [0,05; 0,105]	0,105 [0,06; 0,17]	0,065 [0,06; 0,075]
Ас, пф	0,295 [0,23; 0,36]	0,26 [0,23; 0,36]	0,235 [0,19; 0,375]
		Палец:	
М, пф	19,59 [12,81; 20,56]	20,39 [16,54; 22,61]	19,62 [16,84; 22,88]
Аэ, пф	0,91 [0,48; 1,19]	1,02 [0,29; 1,25]	0,61 [0,39; 1,7]
Ан, пф	0,87 [0,55; 1,235]	0,65 [0,39; 1,23]	0,78 [0,39; 1,81]
Ам, пф	0,38 [0,325; 0,65]	0,45 [0,25; 0,69]	0,38 [0,28; 1,25]
Ав, пф	0,14 [0,115; 0,255]	0,18 [0,14; 0,26]	0,19 [0,17; 0,22]
Ас, пф	0,705 [0,63; 0,96]	0,81 [0,56; 1,33]	0,87 [0,74; 1,88]

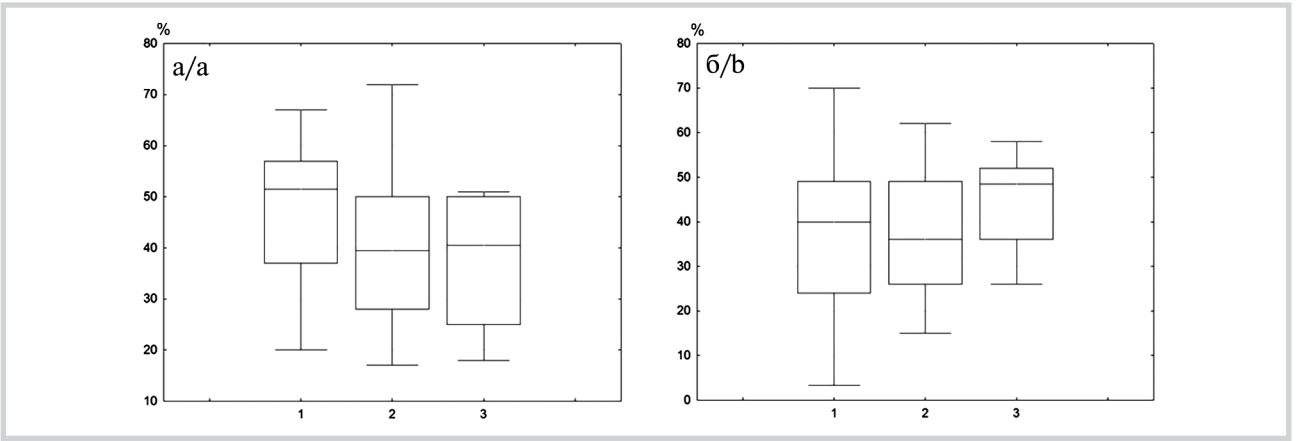


Рис. 1. **Констрикция микрососудов при дыхательной пробе.**
а — предплечье; б — палец.

Fig. 1. **Microvessels constrictor activity during a BHT.**
a — forearm; b — finger.

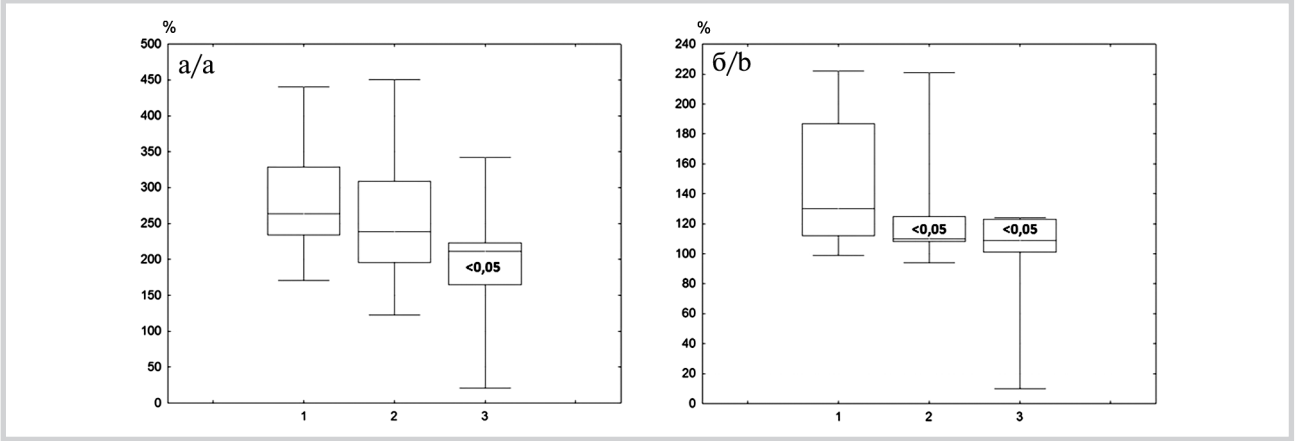


Рис. 2. **Дилататорный резерв при пробе с 5-минутной артериальной окклюзией.**
а — предплечье; б — палец. Различия достоверны относительно 1-й группы.

Fig. 2. **The dilator reserve during PORH test.**
a — forearm; b — finger. Differences significant respectively to group 1.

Таблица 4. **Связь констрикторной активности и дилататорного резерва с параметрами центральной гемодинамики и антропометрическими данными**

Table 4. **The correlation of constrictor activity and dilator reserve with central hemodynamic parameters and anthropometry**

Параметр	ДП				ПОРГ			
	предплечье		палец		предплечье		Палец	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
ИМТ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,33	0,029	–0,43	0,011
ОТ/ОБ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,32	0,038	—0,35	0,043
ОТ/рост	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,33	0,032	—0,43	0,012
САД день	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,43	0,004	—0,34	0,048
САД ночь	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,37	0,014	—0,46	0,007
ДАД день	Н/д	Н/д	0,34	0,046	–0,43	0,004	—0,39	0,022
ММ ЛЖ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–0,32	0,035	—0,35	0,044

при ДП между группами не отмечалось. Так, на предплечье медианные значения составили 51, 39 и 41%, а на пальце — 40, 36 и 49% соответственно.

Результаты дилататорного резерва МЦР при пробе с 5-минутной ОА представлены на **рис. 2**. Как следует из полученных данных, дилататорный резерв по мере увеличения ИМТ прогрессивно и достоверно снижался. На предплечье значения ПОРГ составили 264, 239 и 211% ($p<0,05$), на пальце — 130, 110% ($p<0,05$) и 109% ($p<0,05$) соответственно.

Была проанализирована взаимосвязь функционального состояния МЦР кожи в области предплечья и пальца с данными других методов исследования. Полученные результаты приведены в **табл. 4**.

Из полученных данных видно, что симпатическая констрикторная активность на уровне резистивных микрососудов кожи у мужчин с нормальным давлением положительно коррелировала только с уровнем ДАД в дневные часы и только в области МЦР подушечки пальца. В отличие от ДП, уровень ПОРГ продемонстрировал достоверные отрицательные связи с большим числом различных параметров, включая ММ ЛЖ.

При анализе взаимосвязи функциональной активности МЦР с показателями лабораторных тестов было выявлено, что из всех анализируемых параметров только уровень МК демонстрировал достоверную положительную связь с ДП на пальце — $r=0,48$ ($p<0,005$), а также отрицательную связь с ПОРГ на предплечье — $r= –0,36$ ($p<0,05$) и пальце — $r= –0,41$ ($p<0,05$). Интересно, что из всех биохимических параметров только уровень МК имел достоверную положительную связь с ММ ЛЖ — $r=0,45$ ($p<0,005$), среднесуточным САД — $r=0,55$ ($p<0,0005$) и среднесуточным ДАД — $r=0,34$ ($p<0,05$).

Обсуждение

Выбор областей кожи для проведения ЛДФ был обусловлен существенным различием в ангиоархитектонике. На предплечье МЦР представляет собой типичный микроциркуляторный модуль и, как подчеркивал I. Braverman, на глубине проникновения лазера (1,0—1,2 мм) артериоловенулярные анастомозы (АВА) отсутствуют [12]. Таким образом, регистрируемый при ЛДФ на предплечье характер микроциркуляторного кровотока отражает нутритивную (обменную) направленность кожной перфузии.

Особенностью МЦР в области подушечки ногтевой фаланги пальцев кисти является обилие поверхностно расположенных АВА. Основная функциональная роль АВА кожи — терморегуляторная. АВА богато иннервированы симпатическими адренергическими волокнами [13] и во всех участках кожи функционируют синхронно [14, 15]. По определению N. Taylor и соавт. [16], кожа дистальных конечностей рук и ног выполняет в организме физиологическую роль изолятора, радиатора и испарителя. Таким образом, микроциркуляторный кровоток в области подушечки пальца отражает терморегуляторный (шунтовой) характер тканевой перфузии. Этим и объясняются существенные различия в уровне тканевой перфузии и функциональной активности регуляторных механизмов модуляции микрокровотока на пальце и предплечье.

Амплитудно-частотный вейвлет-анализ колебаний тканевой перфузии показал, что в состоянии покоя у мужчин с нормальным давлением в зависимости от ИМТ различий в функциональном состоянии тонус формирующих механизмов микрокровотока отсутствует. Различия начинают проявляться только при функциональных тестах, когда определяется диапазон функциональных возможностей МЦР.

Вазомоторный рефлекс, запускаемый быстрым глубоким вдохом с задержкой дыхания на высоте вдоха на 15 с, вызывает артериолярную констрикцию и временное уменьшение кожной перфузии у большинства людей. Дыхательный констрикторный ответ опосредуется симпатической адренергической нервной системой через нервно-мышечный синапс и отсутствует при химической денервации (блокаде) и после хирургической симпатэктомии [17—21]. Полученные в работе результаты не позволяют говорить о различиях в симпатической регуляции и нервно-мышечном взаимодействии на уровне резистивных артериол кожи по мере увеличения ИМТ.

Дилататорный резерв МЦР оказался более информативным. Уровень ПОРГ зависит от множества факторов: длительности окклюзии (ишемии), дилататорного действия продуктов ишемического метаболизма, нейропептидов С-афферентных нервных окончаний, нейронального оксида азота и других биологически активных веществ, которые вырабатываются в период тканевой ишемии [22—24]. В настоящем исследовании было выявлено прогрессивное снижение ПОРГ по мере увеличения ИМТ. При этом дилататорный ответ коррелировал с большим числом различных антропометрических, структурных, гемодинамических и биохимических параметров.

В отличие от ДП, где различия между предплечьем и пальцем практически не были выражены, при АО наблюдались четкие регионарные особенности реакции МЦР.

На предплечье, где микрокровоток носит нутритивную направленность, уровень ПОРГ значительно был выше, чем в подушечке пальца. Это можно объяснить снижением симпатического тонуса и дилатацией АВА в ответ на 5-минутную тканевую ишемию, что в итоге приводило к артериоло-венулярному сбросу крови в период развития ПОРГ.

Ранее было показано, что уровень МК взаимосвязан с функцией микрососудистого эндотелия и уровнем ПОРГ у больных с начальными стадиями артериальной гипертензии [25]. В настоящем исследовании показано, что уровень МК связан не только с дилататорным резервом, но и с констрикторной активностью сосудов МЦР у мужчин с нормотензией.

Любопытно, что с ИМТ большинство биохимических параметров демонстрирует хорошую взаимосвязь — ХС ЛПВП (r= –0,53; p<0,0005), ХС ЛПОНП (r=0,63; p<0,00001), ТГ (r=0,63; p<0,00001), МК (r=0,35; p<0,05), СРБ (r=0,4; p<0,01), глюкоза (r=0,31; p<0,05). Однако только уровень МК продемонстрировал взаимосвязь с функциональным состоянием МЦР (ДП и АО), уровнем АД и со структурными параметрами миокарда **(см. табл. 4)**. Полученные результаты позволяют предположить, что нарушение обмена МК может являться одним из первых во всем последующем каскаде усугубления метаболических нарушений. Как было показано в исследовании с участием 1200 детей и подростков, уровень МК является одним из независимых предикторов развития метаболически нездорового фенотипа ожирения [26].

Заключение

На уровне МЦР процессы метаболизма и микрогемодинамики взаимосвязаны и взаимозависимы. У мужчин с нормальным давлением, принадлежащих к средней возрастной группе, по данным ЛДФ, в состоянии покоя различий в функциональном состоянии регуляторных механизмов микроциркуляции в зависимости от ИМТ не отмечалось ни на предплечье, ни на пальце. Не было получено различий в указанных областях и на симпатически обусловленный констрикторный стимул при ДП. Различия выявлялись только при пробе с АО. По мере увеличения ИМТ у мужчин с нормотензией было зарегистрировано достоверное снижение уровня ПОРГ и на предплечье, и на пальце, что говорит о снижении дилататорного резерва МЦР.

Из всех биохимических параметров, которые отражают состояние обменных процессов, только уровень МК продемонстрировал взаимосвязь с функциональным состоянием сосудов МЦР — отрицательную с дилататорным резервом и положительную с констрикторной активностью, что позволяет предположить существенную роль нарушений обмена МК в каскаде метаболических нарушений при ожирении.

Ограничения исследования. Недостатком настоящего пилотного исследования является небольшое число пациентов, однако полученные результаты позволяют сделать определенные выводы. У нормотензивных мужчин средней возрастной группы в состоянии покоя различий в функциональном состоянии регуляторных механизмов кожной перфузии в зависимости от ИМТ не отмечается ни на предплечье, ни на пальце. Отсутствуют различия и в констрикторной реакции микрососудов на симпатический стимул, однако отмечено достоверное снижение дилататорного резерва МЦР по мере увеличения ИМТ. Учитывая тот факт, что все мужчины 3-й группы имели 1-ю стадию кардиометаболического риска по шкале CMDS и самые низкие показатели ПОРГ, мы считаем целесообразным нормотензивных испытуемых с ИМТ >30 кг/м^2 в группы контроля в дальнейшие научные исследования не включать. Это позволит получать более корректные результаты при анализе нарушений тонких механизмов регуляции тканевой перфузии.

Выявленная взаимосвязь функционального состояния системы микроциркуляции с уровнем МК при ожирении требует дальнейших исследований.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А.А. Федорович, О.М. Драпкина; сбор и обработка материала — А.И. Королев, А.Ю. Горшков, М.А. Михайлова, В.А. Дадаева; Д.К. Васильев; Д.У. Акашева; статистическая обработка данных — А.И. Королев, А.А. Федорович; написание текста — А.И. Королев, А.А. Федорович; редактирование — А.А. Федорович;утверждение окончательного варианта статьи — О.М. Драпкина; ответственность за целостность всех частей статьи — А.А. Федорович.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, Khan SS, Mookadam F, Krasuski RA, Ahmed H. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e183788. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3788
2. Lyall DM, Celis-Morales C, Ward J, Iliodromiti S, Anderson JJ, Gill JMR, Smith DJ, Ntuk UE, Mackay DF, Holmes MV, Sattar N, Pell JP. Association of Body Mass Index With Cardiometabolic Disease in the UK Biobank: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(8):882-889. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5804
3. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Del Ry S, Peroni D, Rossi M, Federico G. Preclinical vascular alterations in obese adolscents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(2):306-312. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.007
4. Patik JC, Christmas KM, Hurr C, Brothers RM. Impaired endothelium vasodilation in the cutaneous microvasculature of young obese adults. *Microvasc Res.* 2016;104:63-68. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.11.007
5. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CDA. Impaired microvascular function in obesity. Implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, insulin resistance. *Circulation*. 2004; 109:2529-2535. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129772.26647.6F
6. de Boer MP, Wijnstok NJ, Serne EH, Eringa EC, Stehouwer CD, Flyvbjerg A, Hoekstra T, Heymans MW, Meijer RI, Twisk JW, Smulders YM. Body mass index is related to microvascular vasomotion, this is partly explained by adiponectin. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(7):660-667. https://doi.org/10.1111/eci.12284
7. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):69-76. https://doi.org/10.1007/s11154-013-9236-x

8. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(1):29-38. https://doi.org/10.1007/s11154-012-9231-7
9. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46:1230-1239. https://doi.org/10.1109/10.790500
10. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β1-blockade treatment. *Microvasc Res.* 2008;76(2-3):224-232. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.07.006
11. Guo F, Garvey WT. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2015;100(10): 3871-3877. https://doi.org/10.1210/jc.2015-2691
12. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997;4(3):329-340. https://doi.org/10.3109/10739689709146797
13. Donadio V, Nolano M, Provitera V, Stancanelli A, Lullo F, Liguori R, Santoro L. Skin sympathetic adrenergic innervation: An immunofluorescence confocal study. *Ann Neurol.* 2006;59:376-381. https://doi.org/10.1002/ana.20769
14. Thoresen M, Walloe L. Skin blood flow in humans as a function of environmental temperature measured by ultrasound. *Acta Physiol Scand.* 1980;109: 333-341. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1980.tb06604.x
15. Lossius K, Eriksen M, Walloe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *J Physiol.* 1993;460:641-655. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019491
16. Taylor NA, Machado-Moreira CA, van den Heuvel AM, Caldwell JN. Hands and feet: physiological insulators, radiators and evaporators. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114:2037-2060. https://doi.org/10.1007/s00421-014-2940-8
17. Bolton B, Carmichael EA, Sturup G. Vasoconstriction following deep inspiration. *J Physiol.* 1936;86:83-94.
18. Khan F, Spence VA, Wilson SB, Abbot NC. Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler Flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1991;10:145-153.
19. Netten PM, Wollersheim H, van den Broek P, van der Heijden HFM, Thien T. Evaluation of two sympathetic cutaneous vasomotor reflexes using laser Doppler Fluxmetry. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1996;16:124-128. https://doi.org/10.1159/000179161
20. du Buf-Vereijken PW, Netten PM, Wollersheim H, Festen J, Thien T. Skin vasomotor reflexes during inspiratory gasp: standardization by spirometric control does not improve reproducibility. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1997; 17(2):86-92. https://doi.org/10.1159/000179212
21. Lehtipalo S, Winsö O, Koskinen LO, Johansson G, Biber B. Cutaneous sympathetic vasoconstrictor reflex for the evaluation of interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(8):946-952. https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440809.x
22. Carlsson L, Sollevi A, Wennmalm A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperemia. *J Physiol (Lond).* 1987;389:147-161.
23. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol.* 2007;585:295-303. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143867
24. Farnedo S, Thorfinn J, Henricson J, Tesselaar E. Hyperaemic changes in forearm skin perfusion and RBC concentration after increasing occlusion times. *Microvasc Res.* 2010;80:412-416. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.07.008
25. Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А., Дмитриев В.А., Гущина О.В., Титов В.Н., Рогоза А.Н. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2012;9(2):29-33. Atyunina IV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Dmitriev VA, Gushina OV, Titov VN, Rogoza AN. Uric acid and endothelial function in patients with microvascular in the early stages of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2012;9(2):29-33. (In Russ.).
26. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, Gilardini L, Bertoli S, Giussani M, Invitti C, Nava E, Battaglino MG, Leone A, Valsecchi MG, Parati G. Cardiovascular risk factors associated with the metabolically healthy obese (MHO) fhenotype compared to the metabolically unhealthy obese (MUO) phenotype in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:27. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00027

Поступила 27.07.2020
Received 27.07.2020
Принята к печати 14.08.2020
Accepted14.08.2020