ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АКТОВЕГИН НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ И ВАЗОМОТОРНУЮ ФУНКЦИИ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

А.А. Федорович*, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека
А.А. Федорович*, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Оценить влияние Актовегина (препарат депротеинизированного гемодеривата) на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия кожи у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста.
Материал и методы. С использованием метода лазерной допплеровской флоуметрии с вейвлет-анализом осцилляций микрокровотока была проведена оценка реакции микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста с препаратом Актовегин в коже предплечья у 24 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 18-26 лет (21,9±2,7), которым после исходной ЛДФ-метрии на правом предплечье выполняли внутривенное введение препарата Актовегин в левую кубитальную вену. Через 2 часа после окончания инфузии проводили повторное исследование микроциркуляторного кровотока. У пяти испытуемых по аналогичной схеме выполнили исследование с инфузией физиологического раствора.
Результаты. В результате инфузии Актовегина отмечалось увеличение максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (на частоте 0,01 Гц) на 76% ($p<0,001$) и увеличение функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии на 79% ($p<0,001$). При контрольном исследовании с инфузией метаболически нейтрального физиологического раствора получено снижение данных показателей на 52% и 54%, соответственно. Под влиянием препарата Актовегин отмечается также значимое увеличение амплитуды миогенного ритма (снижение тонуса) на 35% ($p<0,05$) и соответствующее умеренное снижение диастолического артериального давления на 3 мм рт.ст. ($p=0,076$), что, вероятнее всего, обусловлено повышением выработки эндотелием оксида азота.
Заключение. Осцилляции микрокровотока на частоте 0,01 Гц отражают не только вазомоторную, но и обменную функции микрососудистого эндотелия. Препарат Актовегин, помимо улучшения утилизации тканями кислорода и глюкозы, приводит еще и к увеличению продукции оксида азота со снижением тонуса гладкомышечных клеток микрососудов.
Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная допплеровская флоуметрия, вазомоторная функция микрососудов, миогенный тонус, метаболическая активность, микрососудистый эндотелий, оксид азота, Актовегин.
РФК 2010;6(1):53–60

Actovegin influence on metabolic and vasomotor function of microvascular endothelial of human skin
A.A. Fedorovich*, A.N. Rogoza, E.M. Kanisheva, S.A. Boytsov
Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To evaluate effects of Actovegin (deproteinized hemoderivative) on vasomotor and metabolic functions of microvascular skin endothelium in healthy volunteers during acute pharmacological test.
Material and methods. 24 healthy male volunteers, aged 18-26 years (21,9±2,7), received Actovegin i.v. during 2 hour infusion through the left cubital vein. Right forearm skin laser Doppler flowmetry (LDF) with wavelet analysis of the microcirculatory oscillations was used initially and after 2 hour Actovegin infusion to assess microvascular endothelial responses (microcirculatory blood flow changes) to Actovegin. Saline infusion in 5 subjects used for control data receiving.
Results. Actovegin significantly increased in maximal amplitude endothelial rhythm (at a frequency of 0.01 Hz) by 76% ($p<0,001$) and functional contribution of microvascular endothelium in the overall level of tissue perfusion by 79% ($p<0,001$). Control saline infusion resulted in reduction of these indices by 52 and 54%, respectively. Actovegin also increased significantly myogenic rhythm amplitude (vascular tone reduction) by 35% ($p<0,05$) and decreased diastolic blood pressure by 3 mm Hg ($p=0,076$), which is likely result of increased endothelium nitric oxide release.
Conclusion. Microcirculatory oscillations at the frequency of 0.01 Hz reflect both vasomotor and metabolic function of microvascular endothelium. Actovegin improves oxygen and glucose tissue utilization as well as increases nitric oxide production with microvascular smooth muscle tone reduction.
Key words: microcirculation, laser Doppler flowmetry, microvascular vasomotor function, myogenic tone, metabolic activity, microvascular endothelium, nitric oxide, Actovegin.
Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):53–60

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): faa-micro@yandex.ru

Эндотелий — внутренняя выстилка всех отделов сердечно-сосудистой системы (ССС), включая камеры сердца, магистральные артериальные и венозные сосуды. На уровне микроциркуляторного русла (МЦР) эндотелиоциты являются практически единственным структурным компонентом сосудистой стенки (капилляры, посткапиллярные безмышечные венулы). Эндотелий состоит приблизительно из 1-6×10^{13} клеток суммарной массой более 1,5 кг и общей площадью около 1000 м^2 [1,2]. Эндотелиоциты являются единственным видом клеток в организме, которые непосредственно контактируют с кровью. Осуществляя разграничительную функцию между кровью и тканями, эндотелий является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, выполняя большое количество важнейших функций, которые включают регуляцию тонуса сосудов, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, регуляцию гематокоагуляционных свойств крови, ангиогенез и одну из важнейших функций ССС — обменную.

Нарушение функции эндотелия является одним из

Сведения об авторах:
Федорович Андрей Александрович, *к.м.н., научный сотрудник отдела новых методов диагностики РКНПК*
Рогоза Анатолий Николаевич *- д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики*
Канищева Елена Михайловна *- аспирант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний*
Бойцов Сергей Анатольевич *- д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, первый заместитель ген. директора РКНПК*

универсальных механизмов патогенеза подавляющего большинства заболеваний ССС, что и определяет повышенный интерес к данной проблеме представителей различных направлений медицины в последние десятилетия.

На сегодняшний день существует большое количество различных методов оценки функции эндотелия, которые можно разделить на лабораторные и инструментальные.

Лабораторные методы определяют маркеры эндотелия, изменение концентрации которых в крови является признаком нарушения его функции: десквамированные эндотелиальные клетки, Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1, VCAM-1, тромбомодулин, рецепторы к протеину С, аннексин-II, простациклин, тканевой активатор плазминогена, фактор Виллебрандта, нитраты и нитриты, ангиотензин-II и др. [3-7]. Однако степень специфичности маркеров различна, что обусловлено не только гетерогенностью эндотелия, когда эндотелиоциты по своему фенотипу могут существенно различаться даже в пределах одного органа, но и тем, что значительная часть маркеров образуется не только в эндотелии, но и в других клетках [6, 7].

Инструментальные методы позволяют оценивать вазомоторную функцию эндотелия (ВФЭ) в различных сосудистых бассейнах (коронарное русло, магистральные сосуды конечностей, сосуды МЦР) в ответ на разнообразные стимулы и делятся на инвазивные и неинвазивные. Для индуцирования эндотелий-зависимой вазодилатации используются различные фармакологические средства (ацетилхолин, гистамин, брадикинин, сальбутамол и др.) [8-10], физический фактор — повышение скорости тока крови при пробе с артериальной окклюзией [11-13], реже физические упражнения [14]. Инструментальные методы оценки ВФЭ основываются на изменении диаметра артериальных сосудов [11, 13], измерении прироста объема конечности [9, 15, 16], контурном анализе пульсовой волны [17, 18].

Несомненно, что ВФЭ на уровне магистральных сосудов имеет большое клиническое значение, но не менее важным является и обменная функция, которая осуществляется на уровне МЦР. Есть движение — есть обмен, нет обмена — движение не нужно.

Благодаря внедрению в научно-исследовательскую практику нового метода диагностики, основанного на лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), появилась реальная возможность для оценки функционального состояния эндотелия на уровне МЦР. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, ЛДФ имеет неоспоримое преимущество перед другими методами исследования, поскольку регистрирует состояние функциональных механизмов управления микрокровотоком. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, который в настоящее время находит широкое применение для анализа сигналов физиологической природы, позволяет оценивать изолированно вклад каждого звена МЦР, принимающего участие в модуляции микрокровотока. Среди звеньев регуляции выделяют «пассивные» и «активные» механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют пять неперекрывающихся частотных диапазонов: 0,007-0,017 Гц — диапазон эндотелиальной активности; 0,023-0,046 Гц — диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,06-0,15 Гц — диапазон миогенной (гладкомышечной) активности; 0,21-0,6 Гц — диапазон респираторного ритма; 0,7-1,6 Гц — диапазон кардиального ритма [19-22]. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных одновременным функционированием «активных» и «пассивных» механизмов [23].

Для оценки вазомоторной функции микрососудистого эндотелия, в основном, применяют 2 метода введения фармакологических средств (ацетилхолин) — ионофоретический [20, 22, 24, 25] и посредством внутрикожного микродиализа [26, 27]. Но на уровне микрососудов эндотелий выполняет не только вазомоторную, но и обменную функцию. Совершенно очевидно, что оба этих процесса не просто функционально взаимосвязаны, но и взаимозависимы. Для оценки степени обменной активности микрососудистого эндотелия необходимо применять стимул, который обладает четко выраженной метаболической направленностью. Данным критериям по всем параметрам соответствует депротеинизированный гемодериват крови телят (препарат Актовегин) [28]. Однако работ, посвященных оценке влияния подобных фармпрепаратов на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия, нами не найдено.

Цель исследования — оценить влияние препарата Актовегин на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия кожи у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 24 условно здоровых (без каких-либо хронических заболеваний, пищевой и лекарственной аллергии) мужчин в возрасте 18-26 лет (21,9±2,7), которые были проинформированы о целях и методе исследования и дали свое письменное согласие. За день до исследования исключался прием алкоголя, за 3-4 часа до процедуры прием чая, кофе и других тонизирующих напитков.

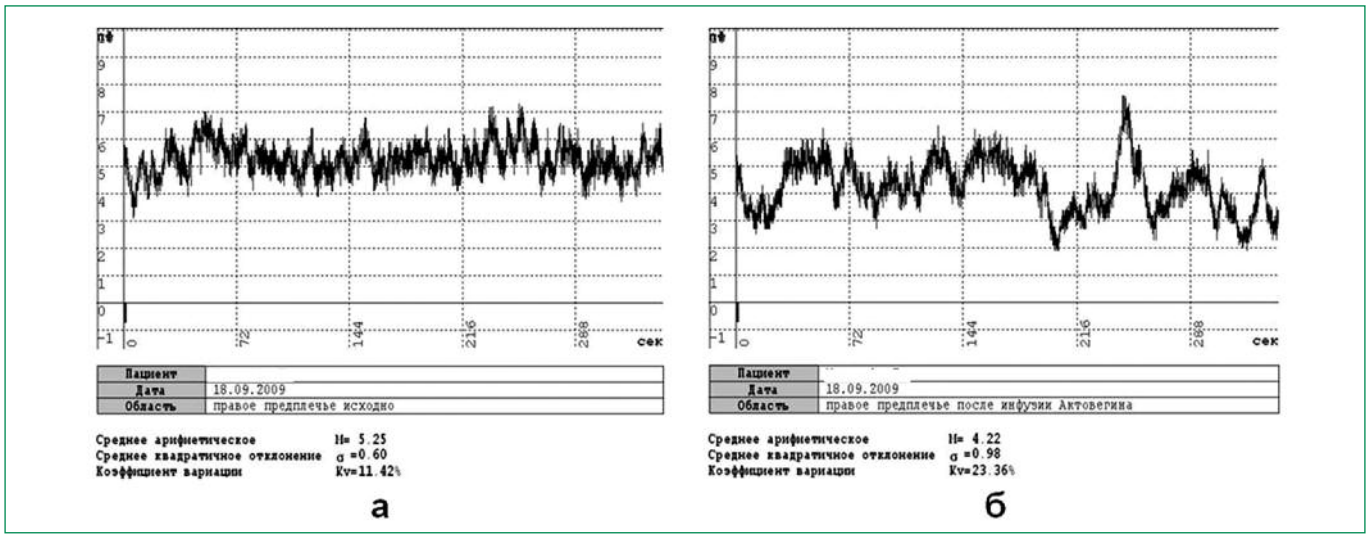

Рисунок 1. ЛДФ-грамма: а — исходно; б — через 2 часа после окончания инфузии Актовегина

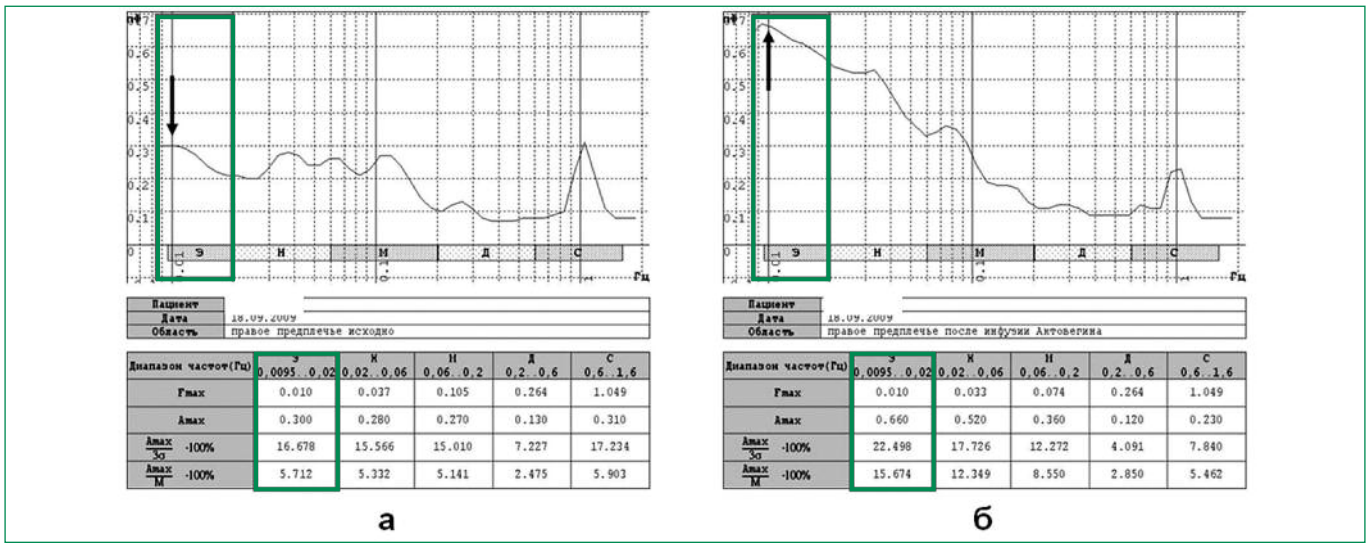

Рисунок 2. Амплитудно-частотный спектр (вейвлет Морле) перфузии: а — при исходной ЛДФ-метрии; б — через 2 часа после окончания инфузии Актовегина

стрелками указаны максимальные значения амплитуды эндотелиального ритма в соответствующем (Э) частотном диапазоне. Диапазоны нейрогенной, миогенной, венулярной (дыхательной) и кардиальной активности в таблице обозначены как Н, М, Д и С, соответственно

Всем испытуемым проводили исследование микроциркуляторного кровотока в коже при помощи одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра (λ=630 нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия). Последние позволяют оценивать характеристики периферического кровотока в 1 мм^3 кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32°С). Исходную ЛДФ-метрию выполняли в 9^{30}-10^{30} в стандартной точке на правом предплечье в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении +23+24°С [23]. За 5 минут до начала исследования производили измерение температуры кожных покровов непосредственно в области исследования инфракрасным термометром «Beurer» (Германия) и параметров центральной гемодинамики (АД, ЧСС). Учитывая неравномерность кровоснабжения кожных покровов [29], область исследования отмечалась маркером.

После записи исходных параметров микроциркуляторного кровотока выполняли инфузию 250 мл р-ра Актовегин в кубитальную вену левой в/к в дозах 1,0 г сухого вещества (n=16) и 2,0 гр сухого вещества (n=8). Инфузия выполнялась со скоростью 2-2,5 мл/мин на протяжении 120-130 минут. Ровно через 2 часа после окончания инфузии (14^{00}-15^{00}) выполняли повторное исследование микроциркуляции в отмеченном тканевом объеме правого предплечья.

Значения уровня перфузии (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и АЧС отраженного сигнала оценивали в условных перфузионных единицах (пф), коэффициент вариации (Kv) в % (рис. 1).

Для расчета АЧС использовали комплекснозначный вейвлет Морле. Амплитуду эндотелиального рит-

ма ($A_э$) оценивали по максимальным значениям (Amax) в частотном диапазоне эндотелиальной (Э) активности – 0,007-0,017 Гц (Fmax) до и после инфузии Актовегина (рис. 2). В подавляющем большинстве случаев максимальные значения $A_э$ отмечались на частоте 0,01 Гц.

Кроме абсолютных значений $A_э$max оценивали функциональный вклад эндотелия в модуляцию микрокровотока по формуле ($A_э$max/3σ)×100% и вклад эндотелия в общий уровень тканевой перфузии по формуле ($A_э$max/M)×100%. Аналогичным образом рассчитывали показатели для нейрогенной (Н), миогенной (М), венулярной (Д) и кардиальной (С) активности (см. рис. 2). Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения Amax в соответствующем частотном диапазоне.

Для исключения влияния на микроциркуляторный кровоток фактора гемоделюции и суточных колебаний вазомоторной активности сосудов МЦР мы провели контрольное исследование у пяти испытуемых, которые после инфузии Актовегина имели наиболее значимый прирост функциональной активности эндотелия. Исследование выполняли по разработанному протоколу, но вместо раствора Актовегина внутривенно вводили 250 мл 0,9% р-ра NaCl.

Полученные данные представлены в виде средних значений (М) со стандартным отклонением (SD). Для оценки статистической значимости динамики параметров микроциркуляторного кровотока использовали тест Wilcoxon. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica v6.0 (StatSoft).

Результаты

Параметры гемодинамики и температуры кожи в области исследования, которые мы измеряли за 5 минут до начала ЛДФ-метрии (через 10 минут после принятия испытуемыми горизонтального положения), а также динамика изменений средних по группе значе-

Таблица 1. Параметры центральной гемодинамики, температуры кожи и микроциркуляции в процессе острого фармакологического теста (n=24)

Параметр	Исходно	После инфузии Актовегина
САД (мм рт.ст.)	117,7±9,0	118,3 ± 7,6
ДАД (мм рт.ст.)	77,5±5,9	74,6±8,3 (p=0,076)
ЧСС (уд/мин)	61,7±8,2	59,8±7,8
температура кожи (°С)	32,4±2,0	32,1±1,5
М (пф)	4,06±0,61	4,49±1,03
σ (пф)	0,57±0,24	0,75±0,32 **
Kv (%)	14,37±7,01	16,48±4,65
$A_э$max (пф)	0,21±0,12	0,37±0,18 ****
($A_э$max/3σ)×100%	13,46±3,93	17,25±5,52 ***
($A_э$max/M)×100%	4,58±1,89	8,19±3,57 ****
$A_н$max (пф)	0,25±0,10	0,35±0,14 ***
($A_н$max/3σ)×100%	16,73±3,72	16,88±4,82
($A_н$max/M)×100%	6,09±2,96	8,03±3,20 *
$A_м$max (пф)	0,23±0,13	0,31±0,19 *
($A_м$max/3σ)×100%	14,55±5,68	14,07±6,65
($A_м$max/M)×100%	5,32±3,16	6,70±3,61 (p=0,086)
$A_д$max (пф)	0,09±0,03	0,11±0,05 *
($A_д$max/3σ)×100%	6,21±2,46	5,02±1,47 *
($A_д$max/M)×100%	2,09±0,85	2,36±0,88
$A_с$max (пф)	0,18±0,09	0,20±0,10
($A_с$max/3σ)×100%	11,99±5,05	9,46±3,69 *
($A_с$max/M)×100%	4,15±2,21	4,39±1,68

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,005;
**** - p<0,001 относительно исходных значений

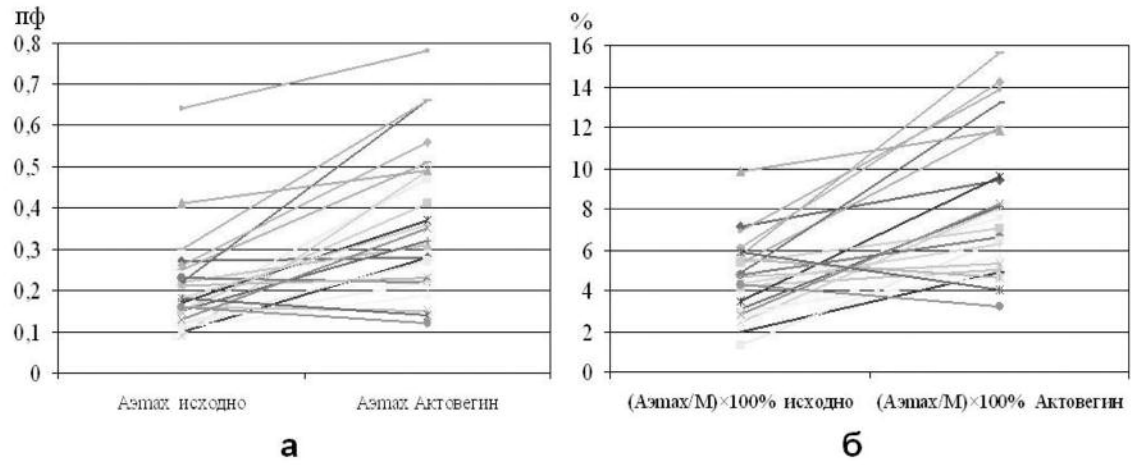

Рисунок 3. Индивидуальные изменения активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста (Актовегин)

а – динамика абсолютных значений амплитуды эндотелиального ритма ($A_э$max); б – динамика функционального вклада эндотелия в общий уровень тканевой перфузии (($A_э$max/M)×100%)

ний параметров микроциркуляторного кровотока в процессе острого фармакологического теста представлены в табл. 1.

Индивидуальная динамика абсолютных значений амплитуды эндотелиального ритма и его функциональный вклад в общий уровень перфузии представлены на рис. 3. У 4 испытуемых (≈17%) в процессе острого фармакологического теста наблюдалось снижение Аэmax на 4-25% относительно исходных значений. Однако снижение параметра (Аэmax/M)×100%, который отражает функциональный вклад микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии, отмечен только у 2-х испытуемых (≈8%), что объясняется параллельным снижением Аэmax и M. В среднем по группе прирост Аэmax под воздействием Актовегина составил 76%, вклад эндотелия в модуляцию микрокровотока увеличился на 28%, а функциональный вклад в общий уровень тканевой перфузии на — 79%.

Контрольное исследование динамики микроциркуляторного кровотока в процессе инфузии физиологического раствора выполнено у 5 испытуемых, которое при пробе с Актовегином продемонстрировало наиболее выраженный прирост активности микрососудистого эндотелия (прирост Аэmax в среднем на 191%, а (Аэmax/M)×100% на 163%) (табл. 2, рис. 4, 5). Ни фактор гемоделюции, ни суточные колебания вазомоторной активности сосудов МЦР не приводят к увеличению функциональной активности микрососудистого эндотелия. Прирост Аэmax на 45% и (Аэmax/M)×100% на 26% отмечен только у одного испытуемого, а у остальных четверых после инфузии 250 мл 0,9% раствора NaCl отмечается снижение Аэmax в среднем на 52%, а (Аэmax/M)×100% на 54%.

Статистически значимых различий в реакции микрососудистого эндотелия в зависимости от дозы (1,0 или 2,0 гр.) действующего вещества препарата Актовегин не получено. Во время выполнения внутривен-

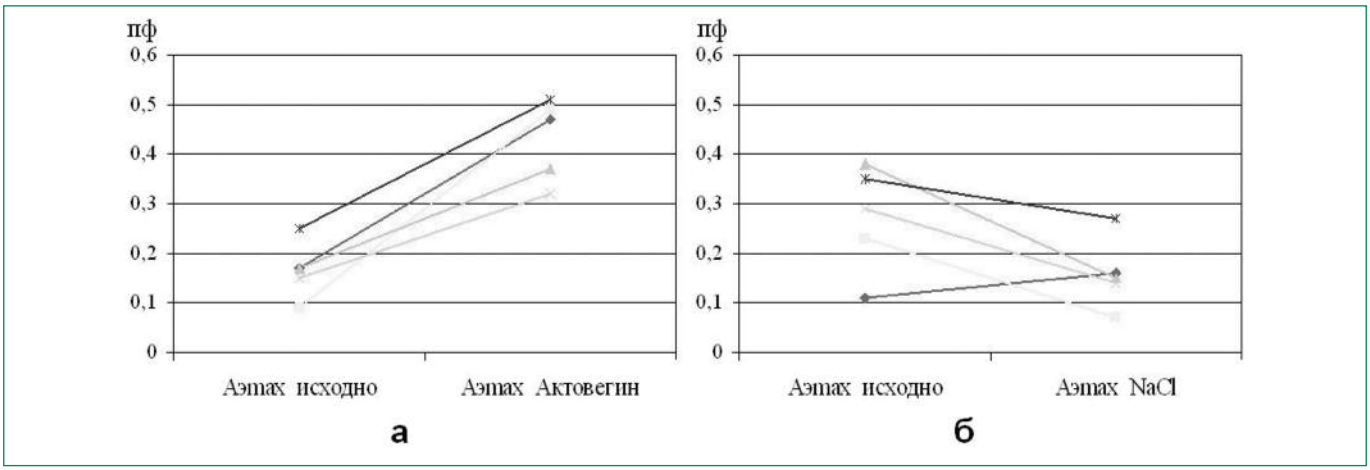

Рисунок 4. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (Аэmax) в процессе острого фармакологического теста у пяти испытуемых: а — при инфузии Актовегина; б — при инфузии физиологического раствора (NaCl)

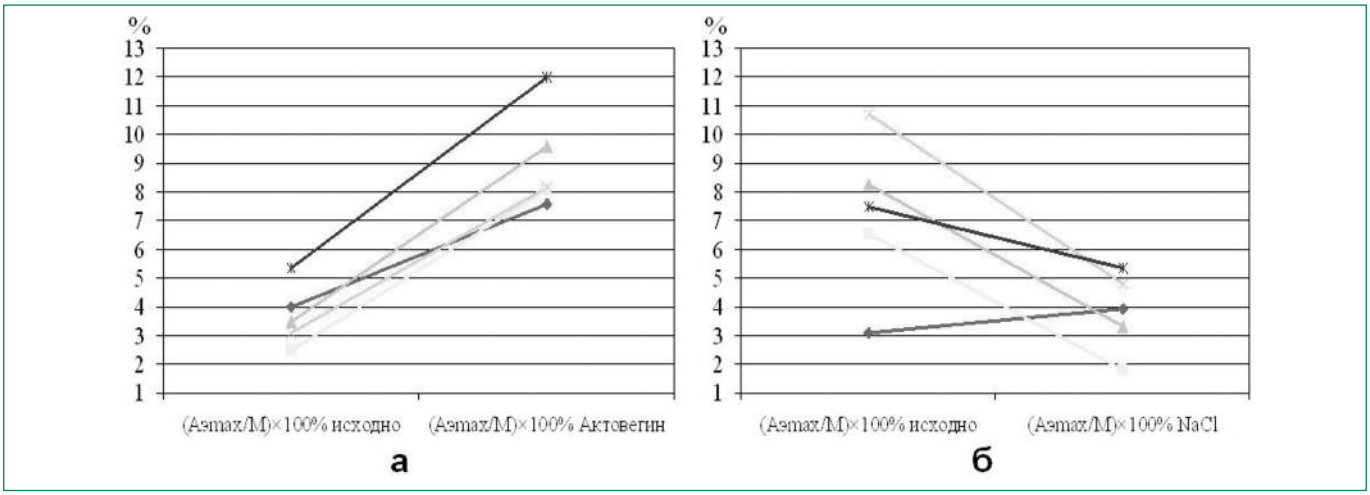

Рисунок 5. Динамика функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии в процессе острого фармакологического теста у пяти испытуемых: а — при инфузии Актовегина; б — при инфузии физиологического раствора

Таблица 2. Параметры центральной гемодинамики, температуры кожи и микроциркуляции в процессе острого фармакологического теста с препаратом Актовегин и физиологическим раствором (n=5)

Параметр	Актовегин		0,9% NaCl	
	исходно	контроль	исходно	контроль
САД (мм рт.ст.)	118,0 ± 4,5	120,0 ± 6,1	120,0 ± 3,5	115,0 ± 5,0
ДАД (мм рт.ст.)	76,0 ± 8,2	70,0 ± 9,4	78,0 ± 2,7	72,0 ± 2,7
ЧСС (уд/мин)	61,8 ± 6,9	66,2 ± 8,6	64,2 ± 11,1	58,8 ± 8,1
температура кожи (°C)	32,3 ± 2,0	33,0 ± 2,8	32,2 ± 2,4	32,5 ± 0,51
M (пф)	4,04 ± 0,43	4,78 ± 1,10	3,81 ± 0,83	3,91 ± 0,77
σ (пф)	0,50 ± 0,12	0,88 ± 0,55	0,51 ± 0,13	0,48 ± 0,10
Kv (%)	12,53 ± 2,96	17,47 ± 6,60	13,6 ± 2,97	12,65 ± 3,87
Aэmax (пф)	0,17 ± 0,06	0,43 ± 0,08 *	0,27 ± 0,11	0,16 ± 0,07 (p=0,08)
(Aэmax/3σ)×100%	12,85 ± 4,67	21,83 ± 2,29 *	17,22 ± 4,29	11,15 ± 3,26 *
(Aэmax/M)×100%	3,67 ± 1,09	9,24 ± 1,71 *	7,22 ± 2,77	3,84 ± 1,39 (p=0,08)

* - p<0,05 относительно исходных значений

ных инфузий аллергических реакций и изменений со стороны центральной гемодинамики (АД, ЧСС) не отмечалось.

Обсуждение

Сегодня считается уже хорошо установленным фактом, что исключительная роль капилляров в поддержании тканевого гомеостаза преувеличена, т.к. обменные процессы начинаются на уровне метартериол, продолжаются в капиллярах и заканчиваются на уровне посткапиллярных безмышечных венул. Отличительной особенностью метартериол (прекапилляры) является то, что в их стенке эластические элементы полностью отсутствуют, а соседние мышечные клетки, спирально обвивающие эндотелиальную трубку, располагаются на значительном расстоянии друг от друга. Вследствие этого на протяжении прекапилляров имеются участки, в которых сосудистая стенка состоит из эндотелиальных клеток, снаружи от которых располагается базальная мембрана. Кроме того, в стенке терминальных артериол и метартериол появляются миоэндотелиальные контакты по типу нексусов, что облегчает местную регуляцию гладкой мускулатуры эндотелиальными факторами. В промежутках, свободных от миоцитов, стенка прекапиллярных артериол (метартериол) вступает в прямой контакт с периваскулярной соединительной тканью, что создает структурные предпосылки для участия данных микрососудов в обменных процессах [30-32]. Целым рядом работ отечественных и зарубежных ученых показано, что переход кислорода в ткани начинается еще на уровне артериол диаметром порядка 200 мкм, но наиболее резкое снижение pO_2 отмечается в артериолах диаметром 15-20 мкм, однако главную роль в транспорте кислорода среди артериол имели сосуды диаметром 7-12 мкм (метартериолы) [33-35]. Из каждых 100 мл крови при кислородной емкости 20 объемных процентов через стенки артериол переходит в ткани около 4 мл O_2, а из капилляров около 7 мл O_2 и далее продолжается на уровне венул [36]. Максимальная скорость высвобождения O_2 все же выше в капиллярах, чем в артериолах, что объясняется структурными особенностями сосудистой стенки [37].

Учитывая ангиоархитектонику МЦР кожи и длину волны лазера, которая позволяет проникать в ткани на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем попадают терминальные артериолы и метартериолы, капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные венулы из обоих поверхностных венозных сплетений, а также артериоло-венулярные анастомозы. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент с преимущественно гуморальным механизмом регуляции тонуса имеют артериолы/метартериолы, а также артериоло-венулярные анастомозы, где доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса [29, 31, 38]. Таким образом, подавляющее большинство (до 80% от общего количества) сосудов кожи на глубине до 1 мм в структурном плане состоит в основном из одного слоя эндотелиальных клеток, где и происходят основные обменные процессы.

Кровоток в МЦР подвержен колебаниям, которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции. Разнонаправленные влияния со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем на состояние периферического кровотока отражаются в ритмической структуре колебаний кровотока [23, 39-42]. Среди звеньев регуляции кровотока на уровне МЦР выделяют «пассивные» и «активные» механизмы модуляции. К «пассивным» механизмам относят внешние факторы, находящиеся вне МЦР, — пульсовая волна со стороны артерий (кардиальный ритм на «входе» в МЦР) и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен (венулярный ритм на

«выходе» из МЦР). «Пассивные» механизмы создают продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в микрососудистом ложе. «Активные» факторы воздействуют непосредственно на микрососуды путем периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомоций [43, 44]. Данные факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, создавая поперечные колебания, и реализуются через ее мышечную составляющую, являясь, таким образом, тонус-формирующими механизмами на уровне резистивного звена сосудистого русла [23, 45]. Вазомоции осуществляются не только за счет синхронизированных спонтанных осцилляций миогенных элементов сосудов, которые обладают собственной пейсмейкерной активностью, но и за счет их модуляции как со стороны симпатической нервной регуляции, так и эндотелий-зависимых механизмов [20, 43]. В результате чередования сокращения и расслабления гладкомышечного аппарата сосудистой стенки происходит модулирование периодически изменяющегося объема крови, что, в конечном итоге, и формирует оптимальные микрогемодинамические параметры для эффективного транскапиллярного обмена. Увеличение амплитуды «активных» звеньев в АЧС свидетельствует об усилении модуляции кровотока со стороны данных механизмов регуляции и расценивается как снижение тонуса [23]. В норме вклад каждого звена в суммарную спектральную мощность отраженного от микрососудов сигнала оценивают следующим образом: эндотелиальный компонент ≈20%; нейрогенный ≈20%; миогенный ≈20%; венулярный ≈5%; кардиальный ≈30-40% [20].

Наименее изученным является самый низкочастотный диапазон, который лежит в интервале 0,007-0,017 Гц (<1 колебания в минуту) и который связывают с метаболическими процессами. Ритмические метаболические процессы, которые воздействуют на транспортную функцию крови и содействуют обменным процессам, являются медленными динамическими процессами [23]. Впервые на наличие устойчивых высокоамплитудных осцилляций кровотока на частоте ≈0,01 Гц при ЛДФ-метрии обратила внимание A.Stefanovska в 1992 году [46]. Позднее, D.G. Buerk и C.E. Riva связали данный частотный диапазон с периодически изменяющейся концентрацией оксида азота [47], что в последующем было подтверждено в результате многочисленных работ с ионофорезом ацетилхолина [20, 22, 24, 25].

Максимальный пик активности препарата Актовегин после внутривенного введения отмечается в интервале 2-6 часов. В нашем исследовании ровно через 2 часа после окончания инфузии отмечается незначительное (всего на 3 мм рт.ст.), но с тенденцией к достоверности (p=0,076), снижение диастолического АД (ДАД) и недостоверное повышение уровня перфузии (М) кожи в среднем на 11%. Данные изменения отмечаются на фоне достоверного увеличения Amax всех тонус-формирующих звеньев модуляции микрокровотока (эндотелиального, нейрогенного и миогенного), но наиболее существенный прирост отмечается со стороны именно эндотелиальной активности. Абсолютные значения Aэmax на частоте 0,01 Гц возросли в среднем на 76%, а прирост функционального вклада в общую тканевую перфузию составил в среднем 79%. Увеличение Amax нейрогенного и миогенного ритмов оказался менее значительным – 40 и 35%, а функционального вклада в общую тканевую перфузию – 32 и 26%, соответственно.

Параметр σ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови (М) – вычисляется по формуле для среднеквадратичного отклонения, характеризует временную изменчивость перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока со стороны регуляторных механизмов. Чем больше величина σ, тем более глубокая модуляция кровотока происходит [23]. На фоне действия Актовегина мы получили достоверное увеличение σ в среднем на 32%. Из всех регуляторных механизмов увеличение вклада в модуляцию микрокровотока (на 28%) отмечается только со стороны микрососудистого эндотелия, а «пассивные» механизмы (венулярный и кардиальный) продемонстрировали незначительное, но достоверное снижение модулирующего влияния, несмотря на увеличение $A_{Д}$max и A_{C}max.

Таким образом, под действием Актовегина наиболее выраженная реакция отмечается со стороны именно микрососудистого эндотелия. Можно предположить, что определенная часть амплитудной активности эндотелия отражает его вазомоторную функцию через повышение выработки NO, который приводит к снижению миогенного тонуса, что в нашем случае выражается в повышении A_{M}max. P. Kvandal с соавт. в своей работе обосновали, что среди двух вазодилататоров, выделяемых эндотелием, – оксид азота (NO) и простагландины – только NO ответствен за сокращение миоцитов с частотой около 0,01 Гц [22]. Снижением именно миогенного тонуса можно объяснить снижение ДАД, так как наибольший вклад в формирование периферического сосудистого сопротивления вносят микрососуды с диаметром внутреннего просвета <40 мкм (терминальные артериолы и метартериолы) [48, 49], функциональная активность которых и оценивается при ЛДФ-метрии.

Более значимый прирост активности микрососудистого эндотелия относительно гладкомышечного компонента позволяет сделать предположение о том, что бóльшая часть амплитудной активности эндотелия МЦР на фоне действия препарата с ярко выраженной метаболической направленностью отражает именно его

обменную функцию.

Отсутствие увеличения функциональной активности микрососудистого эндотелия в ответ на инфузию метаболически нейтрального физиологического раствора подтверждает, что полученные нами результаты являются результатом непосредственного влияния препарата Актовегин. В свою очередь, снижение амплитудной активности эндотелия, которое отмечено в 80% случаев, вероятнее всего, отражает процессы суточных колебаний вазомоторной активности микрососудов (биоритмы), что полностью согласуется с работами T. Tenland. Автор [50] проследил временные вариации микроциркуляторного кровотока и показал, что разброс относительных величин ЛДФ-сигнала на предплечье составляет от 4 до 11% на протяжении 20 минут, а в течение 4-х дней подряд (в одно и то же время суток и в одной и той же области предплечья) величина сигнала может отличаться в несколько раз.

Заключение

В результате проведенного исследования можно предположить, что осцилляция кровотока в самом низкочастотном диапазоне (около 0,01 Гц) связана с активностью эндотелия микрососудов и отражает не только его вазомоторную, но и обменную (метаболическую) функцию. Функциональная активность микрососудистого эндотелия более выражена в утренние часы, а в дневные имеет тенденцию к снижению.

Актовегин обладает не только ярко выраженной метаболической активностью, улучшая утилизацию тканями кислорода и глюкозы, но и повышает выработку микрососудистым эндотелием оксида азота. Это приводит к снижению тонуса гладкомышечного аппарата микрососудов и умеренному снижению периферического сосудистого сопротивления.

Литература

1. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976.
2. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91(10):3527-61.
3. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endjthelium. N Engl J Med 1990;323(1):27-36.
4. Webb D., Vallance P., Eds. Endothelial function in hypertension. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
5. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1149-60.
6. Петрищев Н.Н., редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. С-Пб: СПбГМУ; 2003.
7. Vallance P.J.T., Webb D.J., eds. Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology. Boca Raton (USA): CRC Press; 2004.
8. Taddie S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. Hypertension 1993;21(6 Pt 2):929-33.
9. Chin-Dusting J.P., Cameron J.D., Dart A.M., Jennings G.L. Human forearm venous occlusion plethysmography: methodology, presentation and analysis. Clin Sci (Lond) 1999;96(5):439-40.
10. Laucevicius A., Petruioniene Z., Ryliskyte L. et al. First experience with Salbutamol – induced change in the photoplethysmographic digital volume. Seminars in Cardiology 2002;8(1):87-93.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340(8828):1111-5.
12. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39(2):257-65.
13. Naka K.K., Tweddel A.C., Doshi S.H. et al. Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. Eur Heart J 2006;27(3):302-9.
14. Sugawara J., Maeda S., Otsuki T. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. Hypertension 2004;44(2):119-20.
15. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998;(9):68-78.
16. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34(3): 631-638.
17. Hayward C.S., Kraidly M., Webb C.M. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. J Am Coll Cardiol 2002;40(3):521-8.
18. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Методические указания. Самара, 2004.
19. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: descrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. Int J Microcirc Clin Exp 1997;17(6):346-59.
20. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. Microvasc Res 1999; 57(3):298-309.
21. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. IEEE Trans Biomed Eng 1999;46(10):1230-9.
22. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostangladines. Microvasc Res 2003; 65(3):160-71.
23. Крупаткин А.И, Сидоров В.В., редакторы. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина 2005.
24. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И., Чемерис И.К. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2006;92(12):1429-35.
25. Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E. et al. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β1-blocade treatment. Microvasc Res 2008;76(3-2):224-32.
26. Holowatz L.A., Thompson C.S., Minson C.T. et al. Mechanisms of acetylcholin-mediated vasodilatation in young and aged human skin. J Physiol 2005;563(3):965-73.
27. Kellogg D.L. Jr., Zhao J.L., Coey U., Green J.V. Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. J Appl Physiol 2005;98(2):629-32.
28. Obermaier-Kusser B., Mühlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. Biochem J 1989;261(3):699-705.
29. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. J Invest Dermatol 1990;95(3):283-6.
30. Григорьева Т.А. Иннервация кровеносных сосудов. М.: Медгиз; 1954.
31. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина;1984.
32. Tuma R.F., Duran W.N., Ley K., eds. Microcirculation. Handbook of physiology. San Diego: Academic Press; 2008.
33. Иванов К.П., Дерий А.Н., Самойлов М.О. и др. Диффузия кислорода из мельчайших артериол головного мозга. Докл Акад Наук СССР 1979;244(6):1509-1511.
34. Ellsworth M.L., Pittman R.N. Intraluminal gradient in microvascular oxygemoglobin saturation. Int J Microcirc Clin Exp 1984;3:371-2.
35. Иванов К.П., Вовенко Е.П. О специфических особенностях снабжения тканей кислородом из артериол и капилляров. Докл Акад Наук СССР 1986;286(1):227-9.
36. Stein J.C., Ellis C.G., Ellsworth M.L. Relationship between capillary and systemic venous pO2 during nonhypoxic and hypoxic ventilation. Am J Physiol 1993;265(2 Pt 2):H537-42.
37. Tateishi N., Maeda N., Shiga T. A method for measuring the rate of oxygen release from single microvessels. Circ Res 1992; 70(4): 812-819.
38. Fagrell B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice. In: Belcaro GV, Hoffman U, Bollinger A, Nocolaides AN, eds Laser Doppler. London: Med-Orion, 1994; 49–54
39. Salerud E.G., Tenland T., Nilsson G.E., Oberg P.A. Rhythmical variations in human skin blood flow. Int J Microcirc Clin Exp 1983;2(2):91-102.
40. Wilkin J.K. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. Am J Physiol 1986;250(5 Pt 2):H765-8.
41. Hoffman U., Yanar A., Franzeck U.K. et al. The frequency histogram, a new method for evaluation of laser Doppler flax motion. Microvasc Res 1990;40(3):293-301.
42. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей. М.:Научный мир; 2003.
43. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion. Prog Appl Microcirc 1983;3:6682.
44. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry. Int J Microcirc 1989;8(2):205-15.
45. Крупаткин А.И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики. Физиология человека 2007;33(5):95-103.
46. Stefanovska A. Self-organization of biological systems influenced by electrical current. Dissertation. University of Ljubljana, Ljubljana; 1992.
47. Buerk D.G., Riva C.E. Vasomotion and spontaneous low-frequency oscillation in blood flow and nitric oxide in cat optic nerve head. Microvasc Res 1998;55(1):103-12.
48. Zweifach B.W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery. Circ Res 1974; 34(6): 843-857.
49. Zweifach B.W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels. Circ Res 1974;34(6):858-66.
50. Tenland T. On laser Doppler flowmetry. Methods and microvascular applications. Linköping Studies in Science and Technology Dissertations No. 83. Linköping University Medical Dissertations No. 136.,1982

Поступила 11.01.10
Принята в печать 29.01.10