

Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста

Омельяненко К. В.¹, Горшков А. Ю.¹, Федорович А. А.^{1,2}, Королев А. И.¹, Дадаева В. А.^{1,3}, Акашева Д. У.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБУ ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН. Москва; ³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Цель. Изучение гендерных особенностей структурно-функционального состояния различных отделов микроциркуляторного русла кожи в когорте здоровых лиц трудоспособного возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. В исследование были включены 35 здоровых мужчин (42±4 лет) и 34 женщины (41±5 лет). Исследование сердечно-сосудистой системы проводили по протоколу «от капилляров до сердца». Микрососудистое русло кожи исследовали неинвазивными методами: 1) компьютерная видеокапилляроскопия; 2) лазерная доплеровская флоуметрия; 3) фотоплетизмография.

Результаты. По данным компьютерной видеокапилляроскопии у мужчин по сравнению с женщинами отмечается меньшее количество как функционирующих капилляров — 78 vs 86 кап/мм², соответственно ($p<0,05$), так и общего их количества — 100 vs 120 кап/мм², соответственно ($p<0,001$). На фоне снижения плотности капиллярной сети у мужчин отмечается более высокое, чем у женщин, значение степени гидратации интерстициального пространства кожи — 113 vs 96 мкм ($p<0,005$), что указывает на увеличение дистанции «кровь↔клетка» для продуктов обмена. По данным лазерной доплеровской флоуметрии, на уровне прекапиллярных артериол, где доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса, на пальце у мужчин амплитуда пульсовых колебаний кровотока ниже, чем у женщин — 0,87 vs 1,02 пф. ед., соответственно ($p<0,05$), что свидетельствует о более низком притоке артериальной крови к обменным микрососудам. На этом фоне констрикторная реакция прекапиллярных артериол на симпатический стимул у мужчин вы-

ше, чем у женщин — 45 vs 40%, соответственно ($p<0,05$). По данным фотоплетизмографии, на уровне крупных артериол, где доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса, у мужчин нормированный на частоту сердечных сокращений индекс аугментации ниже (-4,6 vs 1,7%, соответственно, $p<0,05$), что свидетельствует о более низкой жесткости сосудов мышечного типа у мужчин.

Заключение. У здоровых лиц трудоспособного возраста половые различия отмечаются на всех уровнях микрососудистого русла кожи, что необходимо учитывать при планировании научных исследований.

Ключевые слова: микроциркуляция, видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, гендерные различия, здоровые лица.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание, НИР № 121021100129-2).

Поступила 30/10-2021

Рецензия получена 12/11-2021

Принята к публикации 06/12-2021



Для цитирования: Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А., Акашева Д. У., Драпкина О. М. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3111. doi:10.15829/1728-8800-2021-3111

Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people

Omelyanenko K. V.¹, Gorshkov A. Yu.¹, Fedorovich A. A.^{1,2}, Korolev A. I.¹, Dadaeva V. A.^{1,3}, Akasheva D. U.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow;

³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Aim. To study sex characteristics of cutaneous microvascular structure and function in a cohort of healthy working-age people without cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 35 healthy men (42±4 years) and 34 women (41±5 years). The cardiovascular system was assessed in all patients. The microcirculatory bed of the skin was investigated by the following non-invasive methods: 1) computerized vi-

deo capillaroscopy; 2) laser Doppler flowmetry; 3) photoplethysmography.

Results. According to computerized video capillaroscopy in men, compared with women, there was a smaller number of both functioning capillaries (78 vs 86 capillaries/mm², respectively ($p<0,05$)) and their total number (100 vs 120 capillaries/mm², respectively ($p<0,001$)). Against the background of a decrease in capillary density in men,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: faa-micro@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 821-09-63

[Омельяненко К. В. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Горшков А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Федорович А. А.* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с. лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Королев А. И. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, н.с., ORCID: 0000-0002-0348-4480, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

there was a higher skin interstitial hydration — 113 vs 96 μm ($p < 0,005$) in men than in women. At the level of precapillary arterioles, where humoral tone regulation prevails. Laser Doppler flowmetry revealed lower pulse amplitude in men than in women — 0,87 vs 1,02 pf, respectively ($p < 0,05$), which indicates a lower arterial blood inflow to exchange microvessels. Against this background, the constrictor response of precapillary arterioles to a sympathetic nervous system stimulation in men is higher than in women — 45% vs 40%, respectively ($p < 0,05$). At the level of large arterioles, where neural tone regulation prevails, photoplethysmography revealed lower augmentation index standardized at a heart rate in men ($-4,6$ vs $1,7\%$, respectively, $p < 0,05$), which indicates lower rigidity of muscular vessels in men.

Conclusion. In working-age healthy people, sex differences are noted at all cutaneous microvascular levels, which must be taken into account when planning studies.

Keywords: microcirculation, video capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography, sex differences, healthy individuals.

Relationships and Activities. The source of funding is the federal budget (state task, Research No. 121021100129-2).

Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Fedorovich A. A. * ORCID: 0000-0001-5140-568X, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
faa-micro@yandex.ru

Received: 30/10-2021

Revision Received: 12/11-2021

Accepted: 06/12-2021

For citation: Omelyanenko K. V., Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Korolev A. I., Dadaeva V. A., Akasheva D. U., Drapkina O. M. Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3111. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3111

АД — артериальное давление, АВА — артериоло-венулярные анастомозы, ВКС — видеокапилляроскопия, ДП — дыхательная констрикторная проба, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, МЦР — микроциркуляторное русло, ОТ — окружность талии, ПЗ — перикапиллярная зона, СМАД — суточное мониторирование АД, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ТГ — триглицериды, ФПГ — фотоплетизмография, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, Aip75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения.

Введение

В последние десятилетия, благодаря широкому внедрению в научно-клиническую практику новых методов неинвазивного исследования системы микроциркуляции у человека, понимание физиологических и патофизиологических механизмов микроциркуляторного кровотока значительно расширилось. На сегодняшний день наибольшее распространение получили методы компьютерной видеокапилляроскопии (ВКС), фотоплетизмографии (ФПГ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Исходя из ангиоархитектоники микроциркуляторного русла (МЦР) кожи человека и различия физических принципов получения физиологической информации, каждый из методов исследования обладает своими характерными достоинствами и недостатками, позволяя получать информацию от различных отделов МЦР.

МЦР можно условно разделить на 3 отдела, которые различаются между собой структурно и функционально. Первый отдел — капиллярное русло, которое является противоположным сердцу “полюсом” большого круга кровообращения, где происходят обменные процессы и переход артериальной системы в венозную. Капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, а параметры капиллярной гемодинамики полностью определяются функциональным состоянием прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул, которые представляют второй отдел МЦР. Прекапиллярные артериолы за счет своей высокой вазомоторной активности (вазомотий) модулируют притекающий к капиллярам объем артериальной крови до оптимальных для

транскапиллярного обмена значений. На уровне прекапиллярных артериол (второй отдел МЦР) преобладает гуморальный механизм регуляции тонуса резистивных микрососудов. Третий отдел МЦР представлен более крупными (распределительными) артериолами диаметром 30–150 мкм и артериоло-венулярными анастомозами (АВА), которые относительно поверхности кожи залегают глубже и регулируют приток крови к обменным микрососудам и/или в обход последних (шунтирование). На уровне третьего отдела МЦР доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса микрососудов.

Несмотря на большой интерес к данному направлению исследований, работы, в которых приводятся показатели нормы и гендерные различия при ВКС, ФПГ и ЛДФ, единичны [1–6]. Необходимость учитывать гендерные особенности продемонстрирована в целом ряде работ, анализирующих влияние половых гормонов на функциональное состояние МЦР по данным ЛДФ [7–10]. Работ, в которых одновременно анализируется функциональное состояние всех отделов МЦР в норме, в доступной литературе не найдено.

Цель настоящего исследования — изучение гендерных особенностей структурно-функционального состояния различных отделов МЦР кожи в когорте здоровых лиц трудоспособного возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 35 мужчин и 34 женщины, которые субъективно считали себя здоровыми, на момент исследования не предъявляли никаких

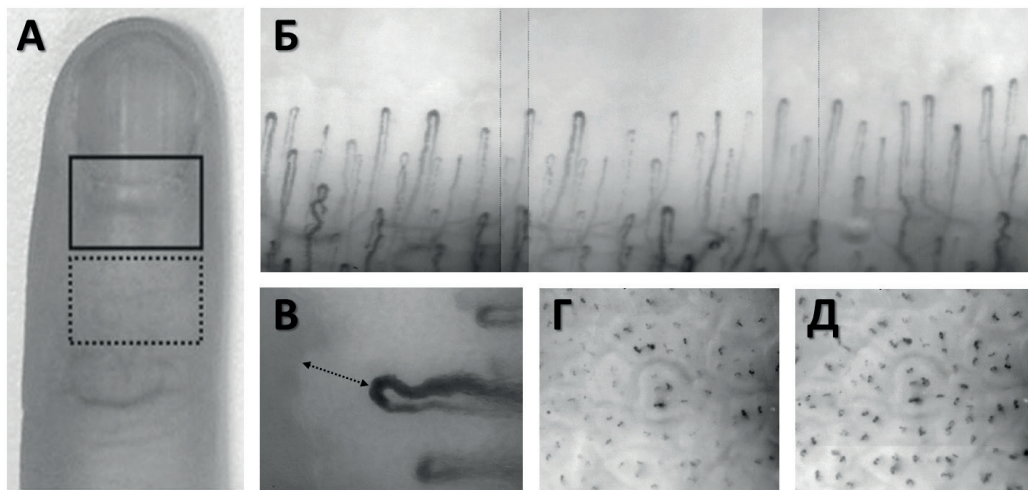


Рис. 1 ВКС: А — области исследования капиллярного русла; Б — панорамный снимок капиллярного русла ногтевого ложа (сформирован из трех кадров); В — измерение размера ПЗ; Г — капилляры, функционирующие в состоянии покоя (ФПКС); Д — максимальное количество капилляров кожи (СПКС).

жалоб и не принимали лекарственную (в т.ч. гормональную) терапию на регулярной основе. В соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертонии 2018г все испытуемые имели нормальный уровень артериального давления (АД) [11]. Средний возраст мужчин составил 42 [38; 48] года, женщин — 41 [36; 45] год. Количество лиц, потребляющих табачные изделия, в обеих группах составило 16 (23%) человек: мужчины — 9 (25,7%); женщины — 7 (20,6%). Для исключения влияния колебания уровня половых гормонов в зависимости от фазы менструального цикла на состояние микрососудов кожи женщин обследовали в первую фазу менструального цикла (3-5 сут. после окончания *mensis*).

Критериями невключения в исследование были наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, онкологических и дерматологических заболеваний, трансплантации органов, острые инфекционные заболевания, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, алкоголизм, прием наркотических препаратов, диффузные болезни соединительной ткани и отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования подробно освещен в предыдущей работе [12]. За сутки до исследования испытуемые воздерживались от интенсивной физической нагрузки и приема алкоголя, работы в ночную смену. За 6 ч до начала исследования исключался прием тонизирующих напитков (чай, кофе и др.), за 2 ч исключалось потребление никотинсодержащей продукции. Комплекс обследований начинался натощак в 9:00 утра и проходил в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер, расчет ИМТ по формуле Кетле), сбор анамнеза, трехкратное

измерение АД; 2) ВКС на пальцах левой кисти; 3) ЛДФ и ФПГ на левом предплечье и пальцах левой кисти с констрикторными и дилататорными тестами; 4) забор венозной крови для лабораторных исследований; 5) эхокардиография (ЭхоКГ); 6) суточное мониторирование АД (СМАД). Первые три этапа обследования проводились в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха $+23 \pm 1^\circ$ C; влажность воздуха 40-60%).

Методы исследования микроциркуляции

Компьютерная ВКС — метод неинвазивного исследования структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи, основанный на видеосъемке капилляров сосочкового слоя дермы в отраженном свете с помощью капилляроскопа “Капилляроскан-1” (ООО “Новые Энергетические Технологии”, Россия). ВКС выполняли в положении пациента сидя в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги IV или V пальцев левой кисти (безымянный и мизинец) с использованием иммерсионного масла. На левое плечо накладывали манжету тонометра для оценки максимальной плотности капиллярной сети.

В области ногтевого ложа, где капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи (на рисунке 1 А выделена сплошным прямоугольником), при малом ($\times 175$) и большом ($\times 400$) увеличении оценивали структурное строение капиллярно русла (рисунок 1 Б) и размер перикапиллярной зоны (ПЗ) в микрометрах (мкм). ПЗ — это расстояние от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рисунок 1 В), которое отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию “кровь→клетка” для питательных веществ и продуктов обмена.

Для оценки плотности капиллярной сети (кап/мм²) объектив капилляроскопа перемещали по центру ногтевой фаланги проксимально к межфаланговому суставу (на рисунке 1 А зона выделена пунктирным прямоугольником), где капилляры располагаются перпендикулярно и у самой поверхности кожи визуализируются только переходные отделы капилляров. При малом увеличении

($\times 175$) в режиме стоп-кадра производили снимок, после чего в манжете тонометра повышали давление до 50–60 мм рт.ст. на 2 мин, на исходе которых делали повторный снимок исследуемой области кожи, площадь которой составляет $\sim 1 \text{ мм}^2$. При анализе первого стоп-кадра (рисунок 1 Г) оценивали количество функционирующих капилляров (функциональная плотность капиллярной сети — ФПКС), при анализе второго кадра (рисунок 1 Д) — максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (структурная плотность капиллярной сети — СПКС). Рассчитывали коэффициент ФПКС/СПКС, который отражает степень вовлеченности капилляров кожи для поддержания тканевого гомеостаза в термонейтральных условиях.

ЛДФ. Характер микроциркуляторного кровотока в коже оценивали в положении пациента лежа на спине после 15-мин периода адаптации методом ЛДФ. Использовали двухканальный лазерный анализатор ЛАКК-02 (НПП “ЛАЗМА”, Россия) в ближней инфракрасной области спектра (длина волны 800 нм). Используемая длина волны позволяет выполнять зондирование кожи на глубине не $> 1\text{--}1,2 \text{ мм}$, где залегают прекапиллярные отделы МЦР [13]. Вклад кровотока по капиллярам в общую спектральную мощность отраженного сигнала не превышает 20%, поэтому основную информацию при ЛДФ мы получаем от прекапиллярных и посткапиллярных микрососудов. Один датчик располагали на наружной поверхности левого предплечья по средней линии на 2–4 см проксимальнее лучезапястного сустава (рисунок 2 А), второй — в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти (рисунок 2 Б). На левое плечо накладывали манжету тонометра для проведения функциональных проб.

Регистрировали базальную перфузию на протяжении 10 мин, затем выполняли констрикторную пробу с задержкой дыхания (ДП) и дилататорную пробу с пятиминутной артериальной окклюзией. Исходную ЛДФ-грамму при базальной перфузии подвергали амплитудно-частотному вейвлет-анализу, что позволяет оценить функциональное состояние каждого регуляторного механизма модуляции микроциркуляции (вазомоций). Усредненную по времени амплитуду вазомоций оценивали по максимальным значениям (A_i) в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального ($A_{\text{Э}}$), нейрогенного ($A_{\text{Н}}$), миогенного ($A_{\text{М}}$), венолярного ($A_{\text{В}}$) и кардиального ($A_{\text{С}}$) звеньев модуляции кровотока [14, 15]. Средний уровень тканевой перфузии (M) и значения A_i приведены в условных перфузионных единицах (пф. ед.). Помимо абсолютных значений амплитуды вазомоций оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $A_i/M \times 100\%$, где A_i — амплитуда вазомоций регуляторного механизма, M — средний уровень тканевой перфузии. Данный параметр позволяет оценить перфузионную (метаболическую) эффективность каждого регуляторного механизма. Исследование констрикторной и дилататорной функции МЦР проводили согласно ранее описанной методике [12].

Выбор двух областей кожного покрова верхних конечностей при ЛДФ обусловлен регионарными особенностями ангиоархитектоники МЦР. В коже предплечья АВА залегают на глубине $> 1 \text{ мм}$ от поверхности кожи, поэтому регистрируемые параметры ЛДФ отражают ну-



Рис. 2 ЛДФ и ФПГ: А — датчик ЛДФ в области лучезапястного сустава по наружной поверхности левого предплечья; Б — датчик ЛДФ в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца; В — датчик ФПГ в области ногтевой фаланги указательного пальца.

левую направленность микроциркуляторного кровотока. Особенностью МЦР кожи подушечки пальца является обилие поверхностно расположенных АВА, поэтому параметры ЛДФ на пальце в большей степени отражают терморегуляторную (шунтовую) направленность кожной перфузии.

ФПГ. В основе метода ФПГ на просвет лежит регистрация пульсовой волны объема крови с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. В своей работе мы использовали программно-аппаратный комплекс “Ангиоскан-01” (ООО “Ангиоскан”, Россия), в котором в качестве источников излучения используются светодиоды с двумя длинами волн — 680 и 870 нм, что позволяет фотонам проходить через все толщу ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные (распределительные) артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции вазомоторной активности, в отличие от прекапиллярных артериол (зондируемых методом ЛДФ), в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса.

Датчик располагали на ногтевой фаланге указательного пальца и ФПГ проводили одновременно с ЛДФ (рисунок 2 В). По результатам контурного анализа пульсовой волны на протяжении 10 мин регистрации базальной перфузии определяли следующие параметры: 1) индекс жесткости (SI); 2) индекс отражения (RI); 3) расчетный индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин (AI_{p75}); 4) насыщение крови кислородом (SpO_2).

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Клинический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-8222 К (“Nihon Kohden”, Япония). Уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности, мочевой кислоты, С-реактивного белка, 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 липопротеинов низкой плотности — расчетным методом по Фридвальду, уровень ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) — расчетным методом по формуле: $ХС \text{ ЛОНП} = ТГ/2,18$. Скорость

Таблица 1

Антропометрические параметры и показатели АД анализируемых групп

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
Возраст (лет)	42 [38; 48]	41 [36; 45]	0,571
Рост (см)	180 [175; 183]	165 [160; 168]	0,00000
Вес (кг)	79 [74,2; 85,2]	65,9 [58; 72]	0,00003
ИМТ (кг/м ²)	24,7 [22,7; 26,7]	23,4 [22,7; 26]	0,427
ОТ (см)	91 [87; 97]	82 [74; 88]	0,0001
ОБ (см)	102 [98; 107]	99 [94; 107]	0,274
Офисные АД и ЧСС			
САД (мм рт.ст.)	114 [110; 120]	117,5 [110; 124]	0,274
ДАД (мм рт.ст.)	75 [70; 80]	71 [70; 80]	0,628
ЧСС (уд./мин)	63 [54; 76]	68 [62; 74]	0,0028

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОБ — окружность бедер.

Таблица 2

Показатели ВКС

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
ПЗ (мкм)	113 [101; 125]	96 [70; 115]	0,00119
ФПКС (кап/мм ²)	78 [66; 85]	86 [76; 104]	0,014
СПКС (кап/мм ²)	100 [91; 112]	120 [107; 135]	0,0011
ФПКС/СПКС	0,79 [0,68; 0,84]	0,77 [0,64; 0,84]	0,269

Примечание: ФПКС/СПКС — отношение функциональной плотности капиллярного русла к структурной.

клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта с учетом половых различий.

Трансторакальную ЭхоКГ в М- и В-режимах проводили на аппарате экспертного класса Toshiba Xario SSA 660A (Япония). СМАД осуществляли в амбулаторных условиях с использованием аппарата VpLab (ООО “Петр Телегин”, Россия) после проведения всех этапов исследования. Манжету тонометра располагали на левом плече. Интервалы измерения АД в активное время суток составляли 20 мин, в ночные часы — 40 мин.

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 [Q₂₅; Q₇₅]). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

Основные характеристики групп испытуемых представлены в таблице 1. Из полученных данных видно, что мужчины были выше, имели большую массу тела и ОТ, но меньший уровень ЧСС в покое. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа, в котором показано, что у женщин ЧСС выше, чем у мужчин, несмотря на относительное преобладание парасимпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма у первых [16].

По данным инструментальных (ЭхоКГ и СМАД) и лабораторных методов исследования все анализируемые параметры находятся в пределах референсных значений в обеих группах.

Результаты исследования капиллярного русла кожи пальцев кисти приведены в таблице 2. По результатам ВКС у лиц мужского пола отмечается статистически значимо больший размер ПЗ. Несмотря на меньшее количество функционирующих капилляров в 1 мм³ кожи в области дистального межфалангового сустава пальца кисти как в покое (ФПКС), так и меньшее количество максимально вовлекаемых в кровоток капилляров (меньшая максимальная плотность капиллярной сети (СПКС) у мужчин (таблица 2), статистически значимых различий в величине отношения ФПКС/СПКС в зависимости от пола не выявлено.

Результаты ЛДФ в области подушечки среднего пальца приведены в таблице 3. Показатели микроциркуляторного кровотока в коже подушечки ногтевой фаланги пальца демонстрируют статистически значимо меньшую амплитуду пульсовых колебаний (Ас) и более низкий вклад пассивного сердечного механизма в модуляцию микрокровотока у лиц мужского пола. При проведении ДП мужчины демонстрируют статистически значимо более выраженное снижение уровня перфузии, обусловленное сокращением гладкомышечных клеток в ответ на симпатический стимул.

Показатели ЛДФ на предплечье отражены в таблице 4. Функциональное состояние микрососудов в области кожи предплечья демонстрирует статистически значимо более высокий уровень тканевой перфузии в группе мужчин. В то же время статистически значимых различий по амплитуде вазомоторной, перфузионной эффективности регуляторных

Таблица 3

Показатели ЛДФ на пальце

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
М (пф. ед.)	18,74 [12,98; 19,82]	17,85 [12,7; 20,2]	0,779
Аэ (пф. ед.)	0,99 [0,53; 1,28]	0,94 [0,54; 1,18]	0,597
Аэ/М (%)	5,64 [2,9; 7,56]	6,46 [2,41; 10,18]	0,729
Ан (пф. ед.)	0,82 [0,53; 1,18]	0,76 [0,6; 1,2]	0,974
Ан/М (%)	4,78 [3,18; 7,06]	6,16 [3,13; 9,48]	0,579
Ам (пф. ед.)	0,55 [0,36; 0,86]	0,56 [0,35; 0,81]	0,912
Ам/М (%)	3,04 [2,32; 5,04]	4,17 [2,28; 6,2]	0,606
Ав (пф. ед.)	0,22 [0,14; 0,35]	0,19 [0,16; 0,22]	0,111
Ав/М (%)	1,41 [0,93; 2,01]	1,03 [0,85; 1,34]	0,287
Ас (пф. ед.)	0,87 [0,63; 1,04]	1,02 [0,85; 1,34]	0,016
Ас/М (%)	4,8 [3,55; 6,84]	6,29 [4,4; 13,1]	0,049
ДП (%)	45 [37; 56]	40 [34; 46]	0,028
АО (%)	110 [104; 132]	112 [108; 156]	0,385

Примечание: М — средний уровень тканевой перфузии, Аэ — усредненная по времени амплитуда эндотелиальных вазомоций, Ан — амплитуда нейрогенных вазомоций, Ам — амплитуда миогенных вазомоций, Ав — амплитуда дыхательных колебаний, Ас — амплитуда пульсовых колебаний, АО — проба с артериальной окклюзией.

Таблица 4

Показатели ЛДФ на предплечье

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
М (пф. ед.)	3,71 [3,1; 4,4]	3,35 [2,2; 3,9]	0,0379
Аэ (пф. ед.)	0,15 [0,1; 0,34]	0,16 [0,13; 0,22]	0,788
Аэ/М (%)	5,82 [2,98; 8,14]	5,27 [3,78; 6,55]	0,734
Ан (пф. ед.)	0,16 [0,13; 0,37]	0,19 [0,13; 0,26]	0,882
Ан/М (%)	6,09 [3,16; 8,46]	5,93 [4,4; 8,18]	0,5
Ам (пф. ед.)	0,13 [0,09; 0,23]	0,14 [0,11; 0,18]	0,654
Ам/М (%)	3,61 [2,22; 7,42]	4,51 [3,26; 7,06]	0,126
Ав (пф. ед.)	0,08 [0,05; 0,17]	0,08 [0,06; 0,09]	0,348
Ав/М (%)	2,12 [1,6; 3,93]	2,49 [1,83; 3,24]	0,555
Ас (пф. ед.)	0,26 [0,19; 0,41]	0,26 [0,21; 0,36]	0,77
Ас/М (%)	7,14 [4,77; 14,96]	9,18 [6,19; 14]	0,279
ДП (%)	37 [29; 52]	48 [31; 57]	0,126
АО (%)	239 [216; 316]	262 [195; 412]	0,571

Примечание: М — средний уровень тканевой перфузии, Аэ — усредненная по времени амплитуда эндотелиальных вазомоций, Ан — амплитуда нейрогенных вазомоций, Ам — амплитуда миогенных вазомоций, Ав — амплитуда дыхательных колебаний, Ас — амплитуда пульсовых колебаний, АО — проба с артериальной окклюзией.

Таблица 5

Показатели ФПГ

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
SpO ₂ (%)	95,9 [94,6; 96,7]	96,6 [95,5; 98,2]	0,032
Alp75 (%)	-4,6 [-14,3; 4,7]	1,7 [-5,4; 12,1]	0,048
SI (м/с)	7,4 [6,9; 7,8]	7,1 [6,9; 7,6]	0,256
RI (%)	33,4 [25,6; 40,4]	25 [20,4; 38,1]	0,088

механизмов и реактивности микрососудов между группами не выявлено.

Результаты ФПГ приведены в таблице 5. По результатам ФПГ у мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень SpO₂ и более низкие Alp75. Статистически значимых различий в скорости распространения пульсовой волны по крупным резистивным артериям (SI) между группами не вы-

явлено. Для лиц мужского пола характерен недовольный тренд к более высокому уровню тонуса артериол (RI).

Обсуждение

С целью выявления и оценки гендерных различий структурно-функционального состояния МЦР кожи в когорте здоровых лиц трудоспособно-

го возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний всем испытуемым проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы по принципу “от капилляров до сердца”, включая исследование параметров центральной гемодинамики и МЦР по ранее сформированному нашим коллективом протоколу [12].

По данным ВКС у мужчин на фоне меньших ФПКС и СПКС по сравнению с женщинами степень гидратации интерстициального пространства (ПЗ) оказалась статистически значимо более высокой. Таким образом, можно сделать заключение, что у женщин плотность капиллярной сети кожи выше, чем у мужчин, что позволяет сократить дистанцию “кровь↔клетка” для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Плотность капиллярной сети является важнейшим фактором, определяющим максимальную скорость потребления кислорода в ткани [17]. В крупном популяционном исследовании [18] авторами была показана большая скорость пикового потребления кислорода в коже у женщин по сравнению с мужчинами, что может быть обусловлено большей плотностью капиллярной сети у первых. Отсутствие статистически значимых различий в величине отношения ФПКС/СПКС свидетельствует об одинаковой степени вовлеченности капиллярного кровотока кожи в поддержание тканевого и температурного гомеостаза кожи в термонейтральных условиях. Выявленные гендерные различия капиллярного звена МЦР необходимо учитывать при планировании исследований системы микроциркуляции методом ВКС с включением участников обоих полов.

По результатам исследования МЦР кожи методом ЛДФ выявлены статистически значимые различия сразу по нескольким анализируемым параметрам в различных сосудистых областях.

По результатам ЛДФ в коже пальца статистически значимых различий в уровне тканевой перфузии и амплитуде активных вазомоторных механизмов регуляции сосудистого тонуса между группами не выявлено, однако мужчины демонстрируют более низкие амплитуды пульсовых колебаний (Ас) и перфузионную эффективность данного механизма модуляции микрокровоотока. При проведении ДП мужчины демонстрируют более высокую степень вазоконстрикции в ответ на активацию симпатической адренергической нервной системы. Это свидетельствует о различиях в регуляции тонуса ГМГ прекапиллярных артериол в коже пальца на уровне нейромышечных синапсов, что может быть также объяснено гендерными различиями в чувствительности α-адренорецепторов сосудистой стенки к адренергической стимуляции.

Показатели функционального состояния микрососудов по результатам ЛДФ на предплечье между группами практически не различаются, за

исключением более высокого уровня тканевой перфузии (М) у мужчин. Поскольку уровень тканевой перфузии зависит как от количества эритроцитов в зондируемой области, так и от скорости их движения по микрососудам, выявленные различия могут быть обусловлены как более высокими показателями микрососудистого гематокрита, так и более высокой скоростью движения эритроцитов в крови у мужчин. Полученные различия также согласуются с результатами исследования, в котором для лиц женского пола продемонстрирована более низкая фракция эритроцитов и скорость их движения в микрососудах кожи предплечья по данным ЛДФ по сравнению с мужчинами [18].

Метод ФПГ позволяет получать информацию о функциональном состоянии глубжележащих относительно поверхности кожи более крупных распределительных артериол, где, в отличие от прекапиллярных артериол, доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. По результатам ФПГ у мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень SpO_2 . Более низкие значения $Alp75$ у мужчин свидетельствуют о меньшем вкладе давления отраженной волны в формирование пульсового давления. Статистически значимых различий в скорости распространения пульсовой волны по крупным резистивным артериям в зависимости от пола не выявлено. Отмечается недостоверный тренд к повышению показателя RI в группе мужчин. Это может свидетельствовать о более высоком тоне гладкомышечных клеток мелких мышечных артериол у последних, что может обуславливать более высокое периферическое сосудистое сопротивление.

Ограничением исследования является относительно небольшое количество испытуемых, а также отсутствие учета влияния курения на структурно-функциональное состояние МЦР.

Заключение

Несмотря на свои малые размеры, МЦР кожи в структурно-функциональном плане очень неоднородно и имеет существенные регионарные и гендерные особенности. Комплексный подход к различным отделам МЦР позволил выявить у здоровых людей трудоспособного возраста половые различия на всех уровнях микрососудистого русла кожи — на уровне обменного звена (капилляры), на уровне прекапиллярных и крупных (распределительных) артериол, которые отличаются между собой по механизму регуляции тонуса микрососудов — гуморальный и нейрогенный, соответственно.

Выявленные гендерные различия структурно-функционального состояния различных отделов МЦР (капилляры, прекапиллярные артериолы, распределительные артериолы) необходимо учитывать при выборе метода исследования микроциркуля-

торного кровотока у человека (ВКС, ЛДФ, ФПГ) и при анализе получаемых данных с позиций полового состава изучаемых групп.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание, НИР № 121021100129-2).

Литература/References

1. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, et al. The role of nailfold capillaroscopy of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):787-95. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.019.
2. Ciaffi J, Ajasllari N, Mancarella L, et al. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice. *Microvasc Res.* 2020;131:104036. doi:10.1016/j.mvr.2020.104036.
3. Brillante DG, O'sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. *Blood Press.* 2008;17(2):116-23. doi:10.1080/08037050802059225.
4. Shi P, Zhu Y, Zheng J, et al. Insight into the dicrotic notch in photoplethysmographic pulses from finger tip of young adults. *J Med Eng Technol.* 2009;33(8):628-33. doi:10.3109/03091900903150980.
5. Podzolkov VI, Vasilyeva LV, Matveev VV, et al. Gender characteristics of microcirculation in healthy individuals and patients with the initial stage of arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012;8(6):746-51. (In Russ.) Подзолков В.И., Васильева Л.В., Матвеев В.В. и др. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(6):746-51. doi:10.1234/1819-6446-2012-6-746-451.
6. Gurova OA, Ryzhakin SM. Gender differences in LDF metry indices in healthy young people. *Natural and Technical Sciences* 2015;6(84):176-77. (In Russ.) Гурова О.А., Рыжакин С.М. Гендерные различия показателей ЛДФ-метрии у здоровых молодых людей. *Естественные и Технические Науки.* 2015;6(84):176-77.
7. Bartelink ML, De Wit A, Wollersheim H, et al. Skin vascular reactivity in healthy subjects: influence of hormonal status. *J Appl Physiol.* 1993;74(2):727-32. doi:10.1152/jappl.1993.74.2.727.
8. Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, et al. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women. *Int J Cardiol.* 2000;75(1):59-64. doi:10.1016/S0167-5273(00)00292-8.
9. Rodrigues LM, Pinto PC, Leal A. Transcutaneous flow related variables measured *in vivo*: the effects of gender. *BMC Dermatol.* 2001;1:4. doi:10.1186/1471-5945-1-4.
10. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A, et al. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):850-53. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01607.x.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ASH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Upper limbs skin microvascular characteristics in healthy men of working age. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(7):60-9. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. *Профилактическая медицина.* 2021;24(7):60-9. doi:10.17116/profmed20212407160.
13. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997;4(3):329-40. doi:10.3109/10739689709146797.
14. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46(10):1230-39. doi:10.1109/10/790500.
15. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, et al. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β_1 -blockade treatment. *Microvasc Res.* 2008;76(3):224-32. doi:10.1016/j.mvr.2008.07.006.
16. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;64:288-310. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.
17. McGuire BJ, Secomb TW. A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand. *J Appl Physiol.* 2001;91(5):2255-65. doi:10.1152/jappl.2001.91.5.2255.
18. Jonasson H, Bergstrand S, Fredriksson I, et al. Normative data and the influence of age and sex on microcirculatory function in a middle-aged cohort: results from the SCAPIS study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(4):H908-15. doi:10.1152/ajpheart.00668.2019.