

Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией

Федорович А. А.^{1,2}, Горшков А. Ю.¹, Королев А. И.¹, Омеляненко К. В.¹, Дадаева В. А.^{1,3}, Михайлова М. А.¹, Чашин М. Г.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 им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

Цель. Определить гендерные различия структурно-функционального состояния различных звеньев микрососудистого русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включены 124 мужчины и 42 женщины трудоспособного возраста с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском и впервые выявленной артериальной гипертензией. Микрососудистое русло кожи исследовали на левой верхней конечности одновременно тремя методами: 1) компьютерной видеокапилляроскопией; 2) лазерной доплеровской флоуметрией; 3) фотоплетизмографией.

Результаты. По данным видеокапилляроскопии у мужчин ниже, чем у женщин функциональная плотность капиллярной сети — 79 vs 89 кап/мм² ($p < 0,05$), ниже структурная плотность капиллярной сети — 109 vs 128 кап/мм² ($p < 0,0005$), больше размер перикапиллярной зоны — 109 vs 97 мкм ($p < 0,005$) и выше соотношение функциональная плотность капиллярной сети/структурная плотность капиллярной сети — 0,75 vs 0,70 ($p < 0,005$). При лазерной доплеровской флоуметрии в коже среднего пальца у мужчин выше уровень тканевой перфузии (18,42 vs 16,35 перфузионных единиц (пф), $p < 0,05$), выше вклад в общую спектральную мощность отраженного сигнала эндотелиального (24,77 vs 16,32%, $p < 0,01$) и нейrogenного (25,92 vs 18,21%, $p < 0,05$) механизмов регуляции микрокровотока, выше уровень констрикторной реакции микрососудов при дыхательной пробе (50 vs 33%, $p < 0,0001$). У женщин выше показатель эндотелиального тонуса — 2,63 vs 2,21 пф ($p < 0,01$), нейrogenного тонуса — 2,39 vs 2,12 пф ($p < 0,05$), уровень внутрисосудистого сопротивления — 0,78 vs 0,65 пф ($p < 0,05$) и уровень постокклюзионной реактивной гиперемии — 123,5 vs 112,5% ($p < 0,05$). По данным фотоплетизмографии у мужчин нормированный индекс аугментации ниже, чем у женщин — 5,6 vs 16,8% ($p < 0,0001$).

Заключение. Женщины, несмотря на большую плотность капиллярной сети, имеют более низкий уровень тканевой перфузии, выше тонус эндотелиального и нейrogenного механизмов регуляции микрокровотока, выше внутрисосудистое сопротивление. На этом фоне констрикторная реакция микрососудов кожи у женщин ниже, выше дилататорный резерв и индекс аугментации.

Ключевые слова: впервые выявленная артериальная гипертензия, микроциркуляция, гендерные различия, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (государственное задание МЗ РФ, НИР № 121021100129-2).

Поступила 08/08-2023

Рецензия получена 12/08-2023

Принята к публикации 22/08-2023



Для цитирования: Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И., Омеляненко К. В., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Чашин М. Г., Драпкина О. М. Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3696. doi:10.15829/1728-8800-2023-3696. EDN MMGEQH

Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension

Fedorovich A. A.^{1,2}, Gorshkov A. Yu.¹, Korolev A. I.¹, Omelyanenko K. V.¹, Dadaeva V. A.^{1,3}, Mikhailova M. A.¹, Chashchin M. G.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow; ³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Aim. To determine sex differences in the structural and functional state of skin microcirculation in individuals with newly diagnosed hypertension.

Material and methods. The study included 124 men and 42 women of working age with low or moderate cardiovascular risk and newly

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

[Федорович А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, с.н.с. лаборатории вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Королев А. И. — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Омеляненко К. В. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, н.с., ORCID: 0000-0002-0348-4480, Михайлова М. А. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8089-8970, Чашин М. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

diagnosed hypertension. Skin microcirculation was examined on the left upper limb simultaneously by three methods: 1) video capillaroscopy; 2) laser Doppler flowmetry; 3) photoplethysmography.

Results. According to video capillaroscopy, in men compared to women, the functional and structural capillary density is lower — 79 vs 89 cap/mm² ($p < 0,05$) and 109 vs 128 cap/mm² ($p < 0,0005$), respectively, while pericapillary area size and functional/structural capillary density ratio are higher 109 vs 97 μm ($p < 0,005$) and 0,75 vs 0,70 ($p < 0,005$), respectively. Laser Doppler flowmetry of middle finger skin in men revealed higher level of tissue perfusion (18,42 vs 16,35 perfusion units (pf), $p < 0,05$), the contribution to the total spectral power of reflected endothelial signal (24,77 vs 16,32%, $p < 0,01$) and neurogenic (25,92 vs 18,21%, $p < 0,05$) mechanisms of microcirculation regulation, the level of constrictor reaction of microvessels during the respiratory test (50 vs 33%, $p < 0,05$, 0001). Women had higher endothelial tone (2,63 vs 2,21 pF ($p < 0,01$)), neurogenic tone (2,39 vs 2,12 pF ($p < 0,05$)), intravascular resistance (0,78 vs, 0,65 pF $p < 0,05$) and post-occlusive reactive hyperemia (123,5 vs 112,5% ($p < 0,05$)). According to photoplethysmography, the normalized augmentation index in men is lower than in women — 5,6 vs 16,8% ($p < 0,0001$).

Conclusion. Women, despite the greater capillary density, have a lower level of tissue perfusion, higher tone of the endothelial and neurogenic mechanisms of microcirculation regulation, higher intravascular resistance. The constrictor reaction of skin microvessels in women is lower, while the dilator reserve and augmentation index are higher.

Keywords: newly diagnosed hypertension, microcirculation, sex differences, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography.

Relationships and Activities. The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and profit organizations. The source of funding is the federal budget (state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121021100129-2).

Fedorovich A. A.* ORCID: 0000-0001-5140-568X, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Mikhailova M. A. ORCID: 0000-0001-8089-8970, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
faa-micro@yandex.ru

Received: 08/08-2023

Revision Received: 12/08-2023

Accepted: 22/08-2023

For citation: Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Korolev A. I., Omelyanenko K. V., Dadaeva V. A., Mikhailova M. A., Chashchin M. G., Drapkina O. M. Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3696. doi:10.15829/1728-8800-2023-3696. EDN MMGEQH

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — артериальная окклюзия, ВКС — видеокапилляроскопия, ДП — дыхательная констрикторная проба, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МТ — миогенный тонус, МЦР — микроциркуляторное русло, НТ — нейрогенный тонус, ОБ — окружность бедер, ОСМ — общая спектральная мощность, ОТ — окружность талии, ПЗ — перикапиллярная зона, пф — перфузионные единицы, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФПГ — фотоплетизмография, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭТ — эндотелиальный тонус, АИр75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, R — внутрисосудистое сопротивление, RI — индекс отражения, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У женщин, относительно мужчин, артериальная гипертензия развивается не просто позже, а в принципе иначе.

Что добавляют результаты исследования?

- При комплексном неинвазивном исследовании различных отделов микрососудистого русла кожи на ранней стадии развития артериальной гипертензии у женщин, относительно мужчин, выявлено доминирование нарушений вазомоторной функции микрососудистого эндотелия и симпатической регуляции тонуса резистивных микрососудов.

Key messages

What is already known about the subject?

- In women, relative to men, hypertension develops not just later, but in principle differently.

What might this study add?

- In a comprehensive non-invasive study of skin microcirculation at an early stage of hypertension in women, relative to men, vasomotor function disorders of the microvascular endothelium and sympathetic tone regulation of resistance microvessels dominated.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), cerebrovasкулярных болезней и поражения почек, по-прежнему остается самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием. По данным исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

в регионах Российской Федерации. Второе исследование), стандартизированная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 44,2%, статистически значимо выше у мужчин (49,1%), чем у женщин (39,9%) [1]. Кроме гендерных различий в распространенности АГ имеются и существенные половые особенности течения патологии.

У женщин АГ развивается на 10-15 лет позже, чем у мужчин, что связывают с возрастной гормо-

нальной перестройкой. У женщин при АГ чаще встречается дилатация левого предсердия и гипертрофия левого желудочка, которая хуже корригируется на фоне антигипертензивной терапии [2]. У женщин риск ССЗ (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт) увеличивается при более низком уровне артериального давления (АД), чем у мужчин [3]. Взаимодействие половых гормонов с ферментами, участвующими в метаболизме антигипертензивных препаратов, влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств, их эффективность и побочные эффекты [4]. В частности, у женщин чаще возникают гипонатриемия, гипокалиемия и аритмия при лечении диуретиками, отеки при применении дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в то время как у мужчин чаще возникает подагра при лечении диуретиками и сексуальная дисфункция при лечении β -блокаторами [5].

Результаты, полученные в объединенном анализе длительных индивидуальных измерений АД на протяжении 43 лет (возрастной диапазон 5-98 лет) у 32833 человек в 4-х популяционных когортах в США, продемонстрировали более резкий рост АД у женщин по сравнению с мужчинами уже с третьего десятилетия жизни. Этот ранний гендерный диморфизм, по мнению авторов исследования, может заложить основу для нового понимания развития ССЗ, характерных для людей старшего возраста — у женщин они, как правило, наступают не просто позже, а в целом иначе [6].

Нарушения на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) считаются одним из важнейших звеньев патогенеза АГ и поражения органов-мишеней [7-9]. Несмотря на появление в последние два десятилетия большого числа новых методов неинвазивной диагностики системы микроциркуляции у человека, изменения микроциркуляторного кровотока на ранних стадиях АГ изучены недостаточно [10-13], а работы по оценке гендерных различий носят единичный характер [14].

Цель исследования — определение гендерных различий структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи у лиц трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 124 мужчины и 42 женщины трудоспособного возраста (30-60 лет) с впервые выявленной АГ. Группа была сформирована в рамках научно-исследовательской работы "Сердечно-сосудистый континуум", который включает в себя неинвазивное исследование всех отделов сердечно-сосудистой системы от капилляров до сердца. Комплекс исследований занимает не >2,5 ч и включает: 1) компьютерную видеокапилляроскопию (ВКС); 2) двухканальную лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ); 3) двухка-

нальную фотоплетизмографию (ФПГ); 4) 4-манжеточную объемную сфигмографию; 5) определение поток-зависимой вазодилатации; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий; 7) эхокардиографию; 8) суточное мониторирование АД (СМАД); 9) электрокардиографию.

Критериями включения в анализируемые группы были: отсутствие жалоб; отсутствие приема каких-либо медикаментозных препаратов на постоянной основе (включая гормональные контрацептивы), низкий или умеренный сердечно-сосудистый риск, индекс массы тела (ИМТ) <30 кг/м², добровольное согласие на участие в исследовании, наличие АГ по данным СМАД. Критерием наличия АГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2018), считали среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или дневное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или ночное АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. [15].

Критериями невключения в исследование были наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, онкологических и дерматологических заболеваний, трансплантации органов, острые инфекционные заболевания, ожирение (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.

Комплекс исследований начинали натощак в 9:00 ч утра в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет ИМТ по формуле Кетле), сбор анамнеза, 3-кратное измерение АД; 2) ВКС на пальцах левой кисти в положении сидя; 3) 4-манжеточная объемная сфигмография в положении лежа; 4) электрокардиография; 5) ЛДФ и ФПГ на левом предплечье, указательном и среднем пальцах левой кисти с констрикторными и дилаторными тестами в положении лежа; 6) забор венозной крови для лабораторных исследований; 7) ультразвуковые методы исследования (поток-зависимая вазодилатация, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий, эхокардиография); 8) СМАД. Клинические характеристики пациентов анализируемых групп приведены в таблице 1.

Для исключения влияния колебания уровня половых гормонов на функциональное состояние микро-сосудов кожи в зависимости от фазы менструального цикла, женщин обследовали в первую фазу цикла (3-9 сут. после окончания *menstris*). Девять (21,4%) женщин имели начальные признаки менопаузы, которые характеризовались только нарушением регулярности менструального цикла. Относительно табакокурения мужчины и женщины распределились следующим образом: курят — 36 (29%)/8 (19%); бросили курить — 46 (37,1%)/13(31%); никогда не курили — 42 (33,9%)/21 (50%), соответственно.

Таблица 1

Клинические характеристики групп

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
Возраст (лет)	45 [39; 51]	49 [41,25; 52]	0,1184
Рост (см)	178 [173,75; 183]	165,5 [160; 170]	<0,0001
Вес (кг)	83 [76,95; 87,7]	65,25 [60,72; 73,45]	<0,0001
ИМТ (кг/м ²)	26,5 [24,76; 28,1]	24,37 [22,51; 27,03]	0,0016
ОТ (см)	97 [91; 102]	84,5 [78,5; 90]	<0,0001
ОБ (см)	102 [98,75; 106]	102 [95; 106,75]	0,3467
САД (мм рт.ст.)	130 [120; 137,25]	130 [120; 141,5]	0,0945
ДАД (мм рт.ст.)	81 [80; 90]	85,5 [80; 90]	0,7693
ЧСС (уд./мин)	64 [60; 69,75]	69 [62,5; 75]	0,0124
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,97 [4,77; 5,2]	4,49 [4,19; 4,7]	<0,0001
Гемоглобин (г/л)	153 [147; 161,25]	131 [127; 140]	<0,0001
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,15 [5,38; 7]	5,7 [5; 6,4]	0,0409
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	214 [191; 244,75]	259 [232; 296]	<0,0001
Общий ХС (ммоль/л)	5,4 [4,88; 6,1]	5,6 [5; 6,7]	0,1655
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,32 [1,13; 1,5]	1,7 [1,43; 1,98]	<0,0001
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,4 [2,92; 4,11]	3,26 [2,91; 4,45]	0,8628
ТГ (ммоль/л)	1,27 [0,84; 1,76]	0,95 [0,78; 1,14]	0,0037
Общий белок (г/л)	72 [70; 76]	72 [70,5; 73]	0,5308
Фибриноген (г/л)	3,4 [3,08; 3,8]	3,45 [3,15; 3,92]	0,7084
Креатинин (ммоль/л)	82 [76; 93]	67 [63; 73]	<0,0001
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 [5,44; 6,18]	4,9 [4,8; 5,18]	<0,0001
вЧСРБ (мг/л)	1,08 [0,57; 2,38]	1,34 [0,54; 1,97]	0,8843

Примечание: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Результаты СМАД

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
САД, мм рт.ст.	сутки 128 [121; 134]	122 [116; 131]	0,0273
	день 131,5 [125; 138,25]	128 [119; 134]	0,0197
	ночь 112 [107; 121]	111,5 [106,25; 118,75]	0,5363
ДАД, мм рт.ст.	сутки 83 [80; 90]	82 [79; 88,25]	0,1889
	день 88 [84; 93,25]	86 [82; 90,25]	0,1404
	ночь 73 [69; 79]	74 [71; 77]	0,5112
ЧСС, уд./мин	сутки 74 [68; 79,25]	77 [70,75; 83,25]	0,0284
	день 77 [70,75; 83]	81 [72,75; 85,75]	0,1087
	ночь 63 [57; 68]	67 [63,25; 74,75]	0,0004

Примечание: ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Показатели ВКС

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
ПЗ (мкм)	109,5 [96; 126,5]	97 [84,75; 106,5]	0,0018
ФПКС (кап/мм ²)	79 [69,5; 96,5]	89 [76,75; 98,25]	0,0414
СПКС (кап/мм ²)	109 [95; 127]	128,5 [112,5; 140]	0,0002
ФПКС/СПКС	0,75 [0,68; 0,84]	0,70 [0,62; 0,76]	0,0027

Примечание: ПЗ — перикапиллярная зона, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети.

По данным СМАД, которые приведены в таблице 2, маскированную АГ имели более половины пациентов — 72 (58,1%) мужчины и 21 (50%) женщина.

Описание неинвазивных методов исследования микроциркуляции (ВКС, ЛДФ, ФПГ) и последовательность проведения обследования представлены в ранее опубликованной работе [16].

При ВКС оценивали размер перикапиллярной зоны (ПЗ), количество функционирующих капилляров (функциональная плотность капиллярной сети — ФПКС), максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (структурная плотность капиллярной сети — СПКС) и коэффициент ФПКС/СПКС.

При ЛДФ оценивали уровень тканевой перфузии (М), среднее квадратичное отклонение (σ) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического М, усредненную по времени амплитуду вазомоций (A_i) по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), веноулярного (Ав) и кардиального (Ас) механизмов модуляции кровотока. Показатели М, σ и A_i приведены в условных перфузионных единицах (пф). Кроме 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, М — средний уровень тканевой перфузии, и вклад в общую спектральную мощность отраженного сигнала (ОСМ) по формуле: $A_i^2/ОСМ \times 100\%$, где A_i — амплитуда вазомоций регуляторного механизма, ОСМ — общая спектральная мощность отраженного сигнала ($ОСМ = A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2 + A_{\text{в}}^2 + A_{\text{с}}^2$). Для тонусформирующих механизмов модуляции микроциркуляции (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) дополнительно рассчитывали показатель их вклада в общий тонус микрососудов в пф по формуле: ЭТ (эндотелиальный тонус) = $\sigma/A_{\text{э}}$; НТ (нейрогенный тонус) = $\sigma/A_{\text{н}}$; МТ (миогенный тонус) = $\sigma/A_{\text{м}}$. На основе показателей амплитуды пульсовых (Ас) и респираторно обусловленных (Ав) колебаний кровотока, которые определяют объемное кровенаполнение МЦР, рассчитывали показатель внутрисосудистого сопротивления (R) в пф по формуле: $R = (A_{\text{с}} + A_{\text{в}})/\sigma$. Исследование констрикторной активности при дыхательной пробе (ДП) и дилаторного резерва при пробе с 5-минутной артериальной окклюзией (АО) проводили согласно ранее описанной методике [17].

Таблица 4

Результаты ЛДФ в среднем пальце левой кисти

Показатель, М [Q25; Q75]		Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
М (пф)		18,42 [15,42; 20,55]	16,35 [12,28; 19,10]	0,0437
σ (пф)		1,76 [1,28; 2,44]	1,75 [1,18; 2,30]	0,7255
Эндотелиальный Аэ	Аэ (пф)	0,82 [0,48; 1,27]	0,68 [0,40; 1,05]	0,1102
	Аэ/М (%)	4,76 [2,52; 8,42]	4,46 [2,20; 7,29]	0,4992
	Аэ ² /ОСМ (%)	24,77 [15,6; 35,96]	16,32 [9,08; 27,08]	0,0052
	ЭТ (пф)	2,21 [1,74; 2,74]	2,63 [2,09; 3,56]	0,0057
Нейрогенный Ан	Ан (пф)	0,85 [0,5; 1,23]	0,67 [0,48; 1,15]	0,2474
	Ан/М (%)	4,98 [2,70; 7,87]	4,91 [2,41; 8,86]	0,6715
	Ан ² /ОСМ (%)	25,92 [15,14; 34,24]	18,21 [9,34; 30,19]	0,0274
	НТ (пф)	2,12 [1,78; 2,81]	2,39 [2,08; 3,67]	0,0125
Миогенный Ам	Ам (пф)	0,53 [0,34; 0,75]	0,47 [0,29; 0,74]	0,2856
	Ам/М (%)	3,08 [1,87; 4,66]	2,94 [2,00; 4,94]	0,9015
	Ам ² /ОСМ (%)	10,86 [6,41; 16,56]	7,83 [6,17; 12,46]	0,0568
	МТ (пф)	3,24 [2,52; 4,24]	3,93 [2,94; 4,77]	0,0581
Венулярный Ав	Ав (пф)	0,19 [0,16; 0,24]	0,17 [0,15; 0,2]	0,1122
	Ав/М (%)	1,11 [0,84; 1,51]	1,14 [0,91; 1,44]	0,9579
	Ав ² /ОСМ (%)	1,36 [0,79; 2,42]	0,91 [0,61; 2,11]	0,2100
Кардиальный Ас	Ас (пф)	0,81 [0,56; 1,18]	1,08 [0,72; 1,44]	0,0599
	Ас/М (%)	4,56 [3,08; 8,14]	5,94 [4,01; 10,64]	0,0243
	Ас ² /ОСМ (%)	29,45 [16,72; 46,85]	46,81 [24,95; 70,82]	0,0009
R (пф)		0,65 [0,46; 0,8]	0,78 [0,57; 0,92]	0,0237
Δ М ДП (%)		50 [37; 59,5]	33 [20,5; 45]	<0,0001
Δ М АО (%)		112,5 [108; 126,5]	123,5 [110; 154]	0,0301

Примечание: М — уровень тканевой перфузии, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ОСМ — общая спектральная мощность, пф — перфузионные единицы, ЭТ — эндотелиальный тонус, R — внутрисосудистое сопротивление, σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего уровня тканевой перфузии, Δ М ДП — степень снижения перфузии при ДП, Δ М АО — степень увеличения перфузии при дилататорной пробе с 5-минутной АО. Эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенного (Ам), венулярный (Ав) и кардиальный (Ас) механизмы модуляции кровотока.

По результатам контурного анализа пульсовой волны при ФПГ определяли следующие параметры: 1) индекс жесткости (SI); 2) индекс отражения (RI); 3) расчетный индекс аугментации (AIp75), скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин; 4) насыщение крови кислородом (SpO2).

Статистический анализ. Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 10.0 ("Stat-Soft Inc.", США). Для оценки вида распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов (Ме [Q25; Q75]). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования капиллярного русла в области ногтевого ложа и ногтевой фаланги безымянного пальца левой кисти приведены в таблице 3.

Из полученных данных ВКС видно, что у мужчин относительно женщин отмечается статистически значимо больший размер ПЗ, которая отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию кровь↔клетка для питатель-

ных веществ и продуктов тканевого метаболизма. ФПКС в 1 мм² кожи у мужчин статистически значимо ниже, чем у женщин, меньше у них и СПКС. Несмотря на это, соотношение ФПКС/СПКС, которое отражает степень метаболического обеспечения тканей и процессов терморегуляции в состоянии покоя, у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин.

Результаты ЛДФ с амплитудно-частотным вейвлет-анализом колебаний тканевой перфузии, констрикторной активности и дилататорного резерва МЦР на ладонной поверхности ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти приведены в таблице 4.

Из полученных данных видно, что у женщин относительно мужчин в коже пальца отмечается статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии, ниже вклад в ОСМ эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции, а расчетный показатель их вклада в общий тонус микрососудов (ЭТ и НТ) выше. У женщин выше вклад пульсовых колебаний микрокровотока в тканевую перфузию, ОСМ и выше показатель R. При функциональных тестах у женщин статистически значи-

Таблица 5

Результаты ЛДФ в области левого предплечья

Показатель, М [Q25; Q75]		Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
М (пф)		3,68 [2,99; 4,32]	3,4 [2,88; 4,03]	0,0540
σ (пф)		0,41 [0,3; 0,57]	0,49 [0,4; 0,5]	0,1651
Эндотелиальный Аэ	Аэ (пф)	0,16 [0,1; 0,23]	0,15 [0,12; 0,19]	0,9298
	Аэ/М (%)	4,47 [2,51; 6,21]	4,4 [3,65; 6,2]	0,2846
	Аэ ² /ОСМ (%)	14,23 [9,25; 21,95]	16,01 [6,99; 20,5]	0,5600
	ЭТ (пф)	2,80 [2,14; 3,62]	2,86 [2,44; 3,33]	0,4101
Нейрогенный Ан	Ан (пф)	0,17 [0,11; 0,25]	0,18 [0,13; 0,24]	0,4021
	Ан/М (%)	4,67 [2,65; 6,87]	5,39 [3,86; 7,58]	0,0810
	Ан ² /ОСМ (%)	16,62 [11,04; 28,88]	20,23 [9,43; 25,18]	0,8841
	НТ (пф)	2,59 [1,93; 3,33]	2,57 [2,11; 3,33]	0,9953
Миогенный Ам	Ам (пф)	0,13 [0,09; 0,18]	0,13 [0,11; 0,2]	0,2642
	Ам/М (%)	3,57 [2,65; 4,74]	4,32 [3,42; 6,01]	0,0197
	Ам ² /ОСМ (%)	11,59 [6,45; 17,15]	13,86 [7,43; 21,24]	0,4610
	МТ (пф)	3,17 [2,46; 4,20]	2,94 [2,50; 4,22]	0,5590
Венулярный Ав	Ав (пф)	0,07 [0,05; 0,11]	0,07 [0,06; 0,11]	0,6617
	Ав/М (%)	1,85 [1,49; 2,86]	2,46 [1,67; 3,23]	0,0831
	Ав ² /ОСМ (%)	2,83 [1,66; 8,25]	2,83 [1,42; 7,21]	0,4538
Кардиальный Ас	Ас (пф)	0,23 [0,16; 0,37]	0,26 [0,22; 0,38]	0,0847
	Ас/М (%)	6,49 [4,32; 9,60]	8,53 [6,44; 11,62]	0,0123
	Ас ² /ОСМ (%)	38,24 [22,69; 61,07]	41,58 [27,58; 62,37]	0,6841
R (пф)		0,78 [0,64; 1,00]	0,80 [0,67; 1,02]	0,9470
ΔМ ДП (%)		43 [29; 56]	41 [23,75; 53,75]	0,4536
ΔМ АО (%)		243 [204; 292]	269 [207; 345]	0,1660

Примечание: М — уровень тканевой перфузии, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ОСМ — общая спектральная мощность, пф — перфузионные единицы, ЭТ — эндотелиальный тонус, R — внутрисосудистое сопротивление, σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего уровня тканевой перфузии, ΔМ ДП — степень снижения перфузии при ДП, ΔМ АО — степень увеличения перфузии при дилататорной пробе с 5-минутной АО. Эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенного (Ам), венулярный (Ав) и кардиальный (Ас) механизмы модуляции кровотока.

мо ниже констрикторный ответ на активацию симпатической нервной системы при ДП, но уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при АО выше, чем у мужчин.

Результаты ЛДФ в коже наружной поверхности дистального отдела левого предплечья приведены в таблице 5.

По данным ЛДФ на предплечье различий между группами существенно меньше. У женщин относительно мужчин статистически значимо выше перфузионный вклад миогенного и кардиального (пульсового) механизмов регуляции микрокровотока, а различия в уровне тканевой перфузии не достигают статистической значимости.

Результаты контурного анализа пульсовой волны в ногтевой фаланге указательного пальца левой кисти и сатурации крови при ФПГ приведены в таблице 6.

По результатам ФПГ у женщин отмечаются более высокие значения насыщения SpO₂ и значения скорректированного AIP75, который характеризует вклад давления отраженной пульсовой волны в пульсовое АД. SI и RI между группами не различаются.

Обсуждение

Несмотря на существенный вклад в формирование периферического сосудистого сопротивления резистивных микрососудов, анализ их функционального состояния по данным неинвазивных методов исследования системы микроциркуляции на ранних стадиях АГ встречается в единичных работах [10, 13], а анализ гендерных различий выявлен в единственной доступной работе [14].

МЦР кожи в структурно-функциональном плане очень неоднородно и имеет существенные регионарные и гендерные особенности [16]. Комплексный подход позволяет изолированно оценивать состояние различных звеньев МЦР кожи: ВКС — обменное звено (капиллярное русло); ЛДФ — прекапиллярные артериолы, в которых доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса; ФПГ — более крупные распределительные артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса.

С целью выявления и оценки гендерных различий структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи в популяции лиц трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ было проведе-

Таблица 6

Результаты ФПГ в указательном пальце левой кисти

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
SpO ₂ (%)	95,6 [94,6; 96,5]	96,1 [94,93; 97,22]	0,0404
Alp75 (%)	5,6 [-4,4; 14,7]	16,8 [7,5; 23,95]	<0,0001
SI (м/с)	7,7 [7,3; 8,1]	7,7 [7,12; 8,05]	0,5502
RI (%)	36,9 [30,7; 47,2]	37,15 [26,4; 50,52]	0,8035

Примечание: Alp75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, RI — индекс отражения, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости.

но одномоментное комплексное исследование, включающее ВКС, ЛДФ и ФПГ. Все пациенты на момент включения их в исследование никаких жалоб не предъявляли, субъективно считали себя здоровыми и не принимали никаких медикаментозных препаратов на постоянной основе. По данным обследования, у них отсутствовали признаки поражения органов-мишеней и более половины из них имели маскированную форму АГ — 58% среди мужчин и 50% у женщин. Необходимо также отметить, что у женщин трудоспособного возраста с сохранной гормональной функцией частота АГ была значительно ниже, что определило количественный состав анализируемых групп. По данным СМАД (таблица 2) женщины относительно мужчин имели статистически значимо более низкие среднесуточные и дневные значения систолического АД (САД) и более высокие среднесуточные и ночные значения ЧСС. Мужчины относительно женщин имели более высокие значения ИМТ. Избыточную массу тела (ИМТ=25,0–29,99 кг/м²) имели 91 (73,4%) мужчина и 18 (42,9%) женщин.

По данным ВКС (таблица 3) у мужчин отмечается статистически значимо более высокая степень гидратации интерстициального пространства (ПЗ) на фоне меньших значений ФПКС и СПКС. Аналогичные соотношения по плотности капиллярной сети и степени гидратации интерстициального пространства отмечаются и в группах здоровых нормотензивных мужчин и женщин [16]. На этом фоне коэффициент ФПКС/СПКС, который отражает степень вовлеченности капилляров в поддержание тканевого и температурного гомеостаза кожи в термонейтральных условиях, у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин, что можно расценивать как более эффективное течение обменных процессов на уровне капилляров у женщин. Плотность капиллярной сети является важным фактором, который определяет максимальную скорость потребления кислорода в ткани, а у женщин скорость пикового потребления кислорода в коже выше, чем у мужчин [18]. Вероятнее всего, более высокая плотность капиллярной сети у женщин позволяет сократить дистанцию "кровь→клетка" для

питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма, что отражается в меньших размерах ПЗ.

Выбор двух областей кожного покрова верхних конечностей при ЛДФ обусловлен регионарными особенностями строения МЦР. В коже предплечья артериоло-венулярные анастомозы, величина просвета которых регулируется исключительно симпатической нервной системой, залегают на глубине >1 мм от поверхности кожи, поэтому регистрируемые параметры ЛДФ на предплечье больше соответствуют нутритивной направленности микроциркуляторного кровотока. Особенностью МЦР кожи ладонной поверхности дистальных фаланг пальцев является обилие поверхностно расположенных артериоло-венулярных анастомозов различного диаметра, поэтому параметры ЛДФ на пальце в большей степени отражают терморегуляторную (шунтовую) направленность кожной перфузии.

По данным ЛДФ в области пальца (таблица 4) у женщин относительно мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии, более высокие значения расчетных показателей вклада в общий тонус микрососудов эндотелиального (ЭТ) и нейрогенного (НТ) механизмов регуляции со снижением их вклада в общую спектральную мощность отраженного сигнала. Аналогичный тренд демонстрирует и миогенный механизм регуляции тонуса микрососудов, но статистически значимых различий он не достигает. Несмотря на более высокий вклад пульсовых колебаний микроциркуляции в тканевую перфузию и ОСМ отраженного сигнала у женщин, расчетный показатель R у них выше, чем у мужчин. Повышением тонуса резистивных микрососудов можно объяснить и статистически значимо более низкие значения констрикторной реакции микрососудов при ДП, т.к. степень укорочения гладкомышечных клеток определяется величиной их тонуса — чем выше исходный тонус миоцита, тем меньше степень его укорочения. На этом фоне уровень постокклюзионной реактивной гиперемии у женщин статистически значимо выше, чем у мужчин. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что у женщин относительно мужчин с впервые выявленной АГ на уровне прекапиллярных артериол в области пальцев рук отмечаются более выраженные признаки вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, более выраженный вклад нейрогенного механизма регуляции тонуса микрососудов и более высокое внутрисосудистое сопротивление.

Аналогичные гендерные различия при ЛДФ в области ладонной поверхности среднего пальца правой кисти у лиц с АГ I ст. были получены в исследовании В.И. Подзолкова с др., но без указания гормонального статуса женщин. Относительно мужчин, женщины имели статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии на фо-

не большего вклада пульсовых колебаний в модуляцию микрокровотока. Женщины продемонстрировали более низкий вклад эндотелиального и нейрогенного механизмов в регуляцию тканевой перфузии, однако эти различия статистической значимости не достигли [14].

По данным ЛДФ в области предплечья (таблица 5), где характер кожной перфузии больше отражает нутритивную направленность кожного микрокровотока, половые различия менее выражены. Статистически значимые различия получены только для вклада миогенного и пульсового механизмов регуляции в тканевую перфузию, которые у женщин выше. Различий в активности эндотелиального, нейрогенного механизмов регуляции и уровне R между мужчинами и женщинами не выявлено. Сопоставимы и показатели функциональных тестов — констрикторной реакции при ДП и дилаторного резерва при АО.

По данным ФПГ на просвет (таблица 6) у женщин относительно мужчин статистически значимо выше уровень SpO_2 и $Alp75$. Более высокие значения $Alp75$ у женщин свидетельствует о более высоком вкладе давления отраженной волны в формирование пульсового давления. Аналогичные половые различия отмечаются и у нормотензивных мужчин и женщин [16]. Относительно показателя RI, который характеризует тонус терминальных мышечных артерий и крупных (50-150 мкм) распределительных артериол, необходимо отметить, что у женщин и мужчин с впервые выявленной АГ он не различается — 37,15 и 36,9% ($p=0,8035$), а у нормотензивных женщин он ниже, чем у мужчин — 25 и 33,4% ($p=0,088$), хотя и не достигает статистически значимых различий [16]. Полученные данные позволяют предположить, что у женщин по мере развития АГ более выражено увеличение тонуса терминальных артерий и распределительных артериол, в которых доминирует симпатический нейрогенный механизм регуляции тонуса. Полученные данные можно объяснить либо половыми особенностями развития АГ у женщин, либо тем, что у женщин с возрастом активность симпатической нервной системы увеличивается больше, чем у мужчин [19].

Заключение

В процессе комплексного исследования сердечно-сосудистой системы для исключения по-

ражения органов-мишеней при АГ не проводился анализ на микроальбуминурию, что является ограничением данной работы. Достоинством данного исследования является включение в исследование только женщин с впервые выявленной АГ на фоне сохраненной гормональной функции, а также тот факт, что сами исследования проводились в первую фазу менструального цикла.

В результате комплексного исследования различных звеньев МЦР кожи у мужчин и женщин трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ, выявлены половые различия, которые больше выражены в пальцах рук. У женщин, несмотря на большую плотность капиллярной сети по данным ВКС, при ЛДФ отмечаются более низкие значения тканевой перфузии. Женщины имеют более высокие значения расчетных показателей вклада в общий тонус микрососудов эндотелиального (ЭТ) и нейрогенного (НТ) механизмов регуляции микрососудов и более высокие значения R на уровне прекапиллярных артериол. На этом фоне констрикторная реакция микрососудов кожи при активации симпатической нервной системы у женщин ниже, а уровень постокклюзионной реактивной гиперемии выше. По результатам ФПГ у женщин выше значения $Alp75$. Учитывая ранее полученные результаты исследования МЦР у нормотензивных лиц трудоспособного возраста, можно сделать предположение, что нарушения регуляции резистивных микрососудов симпатической нервной системой у женщин в большей степени вносят вклад в развитие АГ, чем у мужчин.

Выявленные различия функционального состояния резистивных микрососудов на ранних стадиях развития АГ у женщин с сохраненной гормональной функцией могут быть полезными в клинической практике для выработки гендерно-ориентированной тактики ведения пациентов данной категории с целью профилактики развития возможных осложнений.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (государственное задание МЗ РФ, НИР № 121021100129-2).

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacology in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
2. Okin PM, Gerdtz E, Kjeldsen SE, et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2008;52:100-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110064.
3. Albrechtsen G, Heuch I, Lochen ML, et al. Risk of incident myocardial infarction by gender: interactions with serum

- lipids, blood pressure and smoking. The Tromso study 1979-2012. *Atherosclerosis*. 2017;261:52-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009.
4. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-57. doi:10.2165/00003088-200948030-00001.
5. Gerdtz E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. A scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association on Preventive Cardiology, Association on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2022;43:4777-48. doi:10.1093/eurheartj/ehac470.
6. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
7. Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, et al. The state of microcirculation in hypertension. *Cardiology*. 2003;43(5):60-7. (In Russ.) Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология*. 2003;43(5):60-7.
8. Feihl F, Liauder L, Waebler B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*. 2006;48:1012-7. doi:10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72.
9. Podzolkov VI, Bulatov VA. Violation of microcirculation in arterial hypertension: cause, effect or another "vicious circle". *Heart*. 2008;4(3):132-8. (In Russ.) Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один "порочный круг". *Сердце*. 2008;4(3):132-8.
10. Gurfinkel Yul, Makeeva OV, Ostrozhinsky VA. Features of microcirculation, endothelial function and pulse wave propagation velocity in patients with the initial stages of arterial hypertension. *Functional Diagnostics*. 2010;2:18-24. (In Russ.) Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии. *Функциональная диагностика*. 2010;2:18-24.
11. Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, et al. Functional features of microcirculation in patients with arterial hypertension and their prognostic value. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(5):14-9. (In Russ.) Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(5):14-9. doi:10.15829/1728-8800-2011-5-14-19.
12. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Microcirculation of the skin in essential arterial hypertension. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(2):4-10. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(2):4-10. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.
13. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvascular Research*. 2023;145:104440. doi:10.1016/j.mvr.2022.104440.
14. Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, et al. Gender features 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:10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
15. 2018 ESC/EOAH Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):143-228. (In Russ.) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
16. Omelyanenko KV, Gorshkov AY, Fedorovich AA, et al. Gender features of the microvasculature of the skin in healthy people of working age. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3111. (In Russ.) Омеляненко К.В., Горшков А.Ю., Федорович А.А. и др. 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.
17. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Parameters of microcirculatory blood flow in the skin of the upper extremities in healthy men of working age. *Preventive medicine*. 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.
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.
19. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension*. 2001;37(6):1351-6. doi:10.1161/01.hyp.37.6.1351.