

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-002

Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем?

**Е. Ю. Васина, З. Л. Малахова, И. Д. Аносов,
А. В. Тишков, В. Ф. Митрейкин, Т. Д. Власов**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Васина Елена Юрьевна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: pathophysiology@gmail.com

Статья поступила в редакцию
05.07.19 и принята к печати 17.02.20.

Резюме

Цель исследования — изучить вклад основных эндотелиальных вазодилататоров при использовании различных функциональных проб. **Материалы и методы.** Кровоток в микрососудах кожи предплечья оценивался у 30 здоровых добровольцев (20–21 года) с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Были выполнены три функциональные пробы: ионофорез с ацетилхолином, проба с реактивной гиперемией и температурная проба с локальным нагреванием кожи предплечья до 42 °С. Для анализа механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации проводился ионофорез вазоактивных веществ: метилового эфира L-нитроаргина (L-NAME) — ингибитора эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), тетраэтиламмония (TEA) — ингибитора эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF), диклофенака натрия — ингибитора циклооксигеназы (COX). **Результаты.** Для пробы с ацетилхолином характерно быстрое увеличение объемной скорости кровотока в течение 2 минут, затем, в течение 2 минут, — медленное снижение объемной скорости кровотока. Далее, начиная с 4-й минуты, наблюдается ускоренное снижение объемной скорости кровотока в течение 1-й минуты. Блокада оксида азота и простаглицина приводила к замедлению нарастания кровотока, а нейтрализация EDHF — к ускорению реакции микрососудов на ацетилхолин. При постокклюзионной пробе изменения кровотока возникали только в результате блокады оксида азота, в то время как нейтрализация простаглицина и EDHF не влияли на реактивную гиперемию. Аналогичные результаты были получены при локальном нагревании кожи. **Заключение.** Ведущую роль во всех проведенных тестах, включая температурную пробу и пробу с реактивной гиперемией, играет оксид азота. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор принимает участие только в механизме ацетилхолин-индуцированной вазодилатации.

Ключевые слова: оксид азота, ингибитор эндотелиального гиперполяризующего фактора, температурная проба, реактивная гиперемия

Для цитирования: Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. Д., Тишков А. В., Митрейкин В. Ф., Власов Т. Д. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):211–218. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218

Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying?

E. Yu. Vasina, Z. L. Malakhova, I. D. Anosov,
A. V. Tishkov, V. F. Mitreikin, T. D. Vlasov
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elena Yu. Vasina,
Pavlov University,
6–8 L'va Tolstogo street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: pathophysiology@gmail.com

Received 5 July 2019;
accepted 17 February 2020.

Abstract

Objective. To study the contribution of the main endothelial vasodilators using different functional tests.

Design and methods. Blood flow in the microvessels of the forearm skin was assessed in 30 healthy volunteers (20–21 years) using high-frequency Doppler ultrasound. Three functional tests were performed: iontophoresis with acetylcholine, a test with reactive hyperemia and a temperature test with local heating of the forearm skin to 42 °C. To analyze the mechanisms of endothelium-dependent vasodilation we carried out iontophoresis of vasoactive substances: L-Nitro-Arginine Methyl Ester (L-NAME) — inhibitor of endothelial NO synthase (eNOS), tetraethylammonium (TEA) — inhibitor of endothelial hyperpolarizing factor (EDHF), diclofenac sodium — inhibitor of cyclooxygenase (COX). **Results.** During the test with acetylcholine was characterized by a rapid increase in the volume rate of blood flow for 2 minutes, from 4 minutes there was a slow decrease in the volume rate of blood flow. The blockade of nitric oxide and prostacyclin led to a slowdown in blood flow growth and the blockade of EDHF to accelerate the recovery of the reaction of microvessels to acetylcholine. In post-occlusion test changes in blood flow occur only under blockade of nitric oxide, while the blockade of EDHF and prostacyclin showed no effect on reactive hyperemia. Similar results were obtained by local heating of the skin. **Conclusions.** Nitric oxide plays a leading role in all tests, including local heat test and flow-mediated dilation. Endothelial hyperpolarizing factor is significant only in the mechanism of acetylcholine-induced vasodilation.

Key words: nitric oxide, inhibitor of endothelial hyperpolarizing factor, local heating, reactive hyperemia, flow-mediated dilation

For citation: Vasina EYu, Malakhova ZL, Anosov ID, Tishkov AV, Mitreikin VF, Vlasov TD. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):211–218. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218

Введение

Нарушения микроциркуляции играют ведущую роль во многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, поскольку являются важным звеном в патогенезе таких распространенных и социально значимых заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет [1].

Эти нарушения могут быть как локальными, так и системными, то есть выявляться в различных регионах. Одним из важнейших механизмов си-

стемных расстройств микроциркуляции являются структурно-функциональные нарушения эндотелия, или эндотелиальная дисфункция [2].

Известно, что эндотелий-зависимую вазодилатацию связывают главным образом с оксидом азота (NO), простаглицлином (PGI₂) и эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF). Вклад каждого вазодилатора в общую регуляцию тонуса сосудов до конца не изучен. Также известно, что образование этих вазодилаторов в эндотелии различается

в зависимости от органа и диаметра сосуда [3]. Так, предполагают, что в крупных артериях основным эндотелиальным вазодилататором считается оксид азота, а в сосудах микроциркуляторного звена — эндотелиальный гиперполяризующий фактор [4]. Для оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока и реактивности сосудов микроциркуляторного русла применяют различные функциональные пробы. Имеются единичные данные о том, что при разных стимулах эндотелий-зависимая дилатация сосудов возникает под действием различных эндотелиальных факторов [4, 6, 7]. Исследование функциональных проб (тепловых, окклюзионных, фармакологических и так далее) российскими и зарубежными авторами широко представлено в литературе [7–9, 17, 18]. Поскольку применение функциональных проб необходимо для оценки состояния эндотелия при различных состояниях, в том числе при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, необходимо иметь точное представление о том, какой механизм лежит в основе вазодилатации при проведении используемой пробы (стимула).

Цель исследования — изучить вклад основных эндотелиальных вазодилататоров в эндотелий-зависимую вазодилатацию при проведении различных функциональных проб.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 30 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 21 года (17 мужчин, 13 женщин). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Для получения значимых измерений при проведении исследования для всех проб соблюдались стандартные условия: за сутки перед исследованием исключался прием вазоактивных препаратов, кофе, какао, спиртных напитков, шоколада.

Перед проведением всех проб пациент в течение 30 минут пребывал в покое в положении лежа на спине в закрытом помещении при температуре воздуха 24–25 °С. Кожный кровоток измерялся на передней поверхности предплечья в одной и той же точке с помощью прибора высокочастотной доплерографии производства ООО «СП Минимакс» (Санкт-Петербург, Россия). Прибор оснащен датчиком с частотой 25 МГц. Установка датчика осуществлялась без сдавливания кожи, которое может повлиять на состояние кровотока в исследуемом участке. Угол установки датчика к исследуемой поверхности — 60 °С. Запись доплерограммы выполнялась до проведения ионофореза, затем каждую минуту после процедуры в течение 10

минут. Оценивалась объемная скорость тканевого кровотока (мл³/с). Все результаты приведены в процентах к исходному уровню кровотока для усреднения показателей [8].

Мы исследовали три различных вазодилатирующих стимула: ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию, постокклюзионную реактивную гиперемию и температурную пробу.

Ацетилхолин-индуцированная вазодилатация

Ацетилхолин-индуцированная вазодилатация выполнялась с помощью ионофореза 0,3 % раствора ацетилхолина гидрохлорида (МП Биомедикалс, США) в течение 1 минуты при помощи прибора «Поток-1» производства ЗАО «Завод ЭМА», Екатеринбург, Россия. Для приготовления растворов использовали деионизированную дистиллированную воду с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагался на тыльной поверхности кисти, катод — на ладонной, сила тока до 50–80 мкА. Проведение ионофореза при более высокой силе тока не рекомендуется, так как он сам может являться эффективным раздражителем, вызывающим гиперемию [9]. Ацетилхолин не накапливается в тканях, чем обусловлено быстрое снижение объемной скорости кровотока после прекращения ионофореза [9].

Постокклюзионная реактивная гиперемия

На плечо накладывалась манжета механического тонометра, в которой нагнеталось давление до 200 мм рт. ст. (компрессия плечевой артерии). Манжета тонометра пережимала плечевую артерию в течение 3 минут, вызывая остановку кровотока и, соответственно, ишемию. Затем производилась быстрая декомпрессия сосуда, кровоток восстанавливался, и развивалась постокклюзионная реактивная гиперемия, которая проявлялась в увеличении показателей микроциркуляции до уровня, превышающего исходный.

Температурная проба

Нагрев поверхности кожи предплечья был выполнен с помощью электрического нагревательного элемента до 42 °С в течение 3 минут. Измерение температуры кожи выполнялось до, во время и после окончания теплового воздействия при помощи дистанционного инфракрасного термометра.

Анализ механизмов вазодилатации при различных функциональных пробах производился с помощью ионофореза веществ, блокирующих образование или действие различных эндотелиальных вазодилататоров:

1. При помощи ионофореза раствора N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) производства фирмы «Сигма-Алдрич» (Швейцария) в концентрации 456,204 мкмоль/л осуществлялась блокада оксида азота (ингибитор эндотелиальной NO-синтазы, eNOS);

2. При помощи ионофореза раствора тетраэтиламмония хлорида (ТЕА) в концентрации 301,74 мкмоль/л производства фирмы «Сигма-Алдрич» (Швейцария) проводили блокаду гиперполяризующего фактора (EDHF);

3. При помощи ионофореза раствора диклофенака натрия производства фирмы «Хемофарм А.Д.» (Сербия) в концентрации 3,144 ммоль/л вызывали блокаду простаглицина.

Роль оксида азота в эндотелий-зависимой вазодилатации оценивалась с помощью одновременной блокады EDHF и простаглицина, значение эндотелиального гиперполяризующего фактора — с помощью блокады оксида азота и простаглицина. Наши предварительные данные показали, что самостоятельный вклад простаглицина в эндотелий-зависимую вазодилатацию кожи минимален [8], поэтому отдельно исследование значения вклада простаглицина не изучалось.

Статистическая обработка результатов: программный пакет IBM SPSS Statistics Version 20. С помощью непараметрического критерия Вилкоксона оценивали значимость различий между значениями объемной скорости кровотока при проведении пробы. Критерий Манна-Уитни использовался для оценки значимости различий результатов разных проб для независимых выборок.

При указании Р-значений использовалась следующая нотация. Различие между значениями в двух временных точках t_1 и t_2 для одного исследования u , выражалось через $P_{t_1-t_2, u}$. Различие в точке t между исследованиями u_1 и u_2 выражалось через P_{t, u_1-u_2} . Наконец, различие между разностью значений в точках t_1 и t_2 исследования u_1 и разностью значений в тех же точках исследования u_2 выражались через $P_{t_1-t_2, u_1-u_2}$.

Результаты

Проба с ацетилхолином

Для действия ацетилхолина характерно быстрое увеличение объемной скорости кровотока в ходе проведения ионофоретической пробы в течение 2 минут, $P_{0-120, \text{ без инг }} < 0,001$, затем, в течение двух минут, — медленное снижение скорости, $P_{120-240, \text{ без инг }} < 0,001$. Далее, начиная с 4-й минуты, наблюдается ускоренное снижение объемной скорости кровотока, $P_{240-300, \text{ без инг }} < 0,001$, в течение одной минуты (рис. 1).

Для комбинации ацетилхолина с L-NAME и диклофенаком характерна задержка объемной скорости кровотока в течение первой минуты, затем более резкое повышение в течение второй минуты, на обоих отрезках увеличение значимо ($P_{0-60, \text{ L-NAME }} < 0,001$, $P_{60-120, \text{ L-NAME }} < 0,001$). На третьей минуте скорость не изменялась ($P_{120-180, \text{ L-NAME }} > 0,05$). После 3-й минуты динамика кровотока не отличалась от контроля ($P_{180-240, \text{ L-NAME-без инг }} > 0,05$, $P_{240-300, \text{ L-NAME-без инг }} > 0,05$). При использовании ТЕА и диклофенака скорость кровотока увеличивалась медленнее, чем в контроле, на первой минуте ($P_{0-60, \text{ ТЕА-без инг }} < 0,001$). На второй минуте динамика не отличалась от контроля ($P_{60-120, \text{ ТЕА-без инг }} > 0,05$). Далее в течение двух минут скорость снижалась быстрее, чем в контроле ($P_{120-180, \text{ ТЕА-без инг }} < 0,001$; $P_{180-240, \text{ ТЕА-без инг }} < 0,001$), пока не достигла значения 103 % от исходного в конце четвертой минуты. За пятую минуту скорость кровотока вернулась к исходному значению.

Постокклюзионная проба

В постокклюзионной пробе при прекращении поступления крови в артерию объемная скорость кровотока в микрососудах кожи предплечья резко снижалась ($P_{\text{исх-окк }} < 0,001$ для всех графиков). После быстрого спуска манжеты сфигмоманометра развивалась реактивная постокклюзионная гиперемия с максимальным приростом кровотока до 164 % от исходного уровня сразу после декомпрессии ($P_{\text{окк-0 }} < 0,001$ для всех графиков), после чего

Рисунок 1. Фармакологическая проба.
Планки погрешностей соответствуют 95-процентному доверительному интервалу

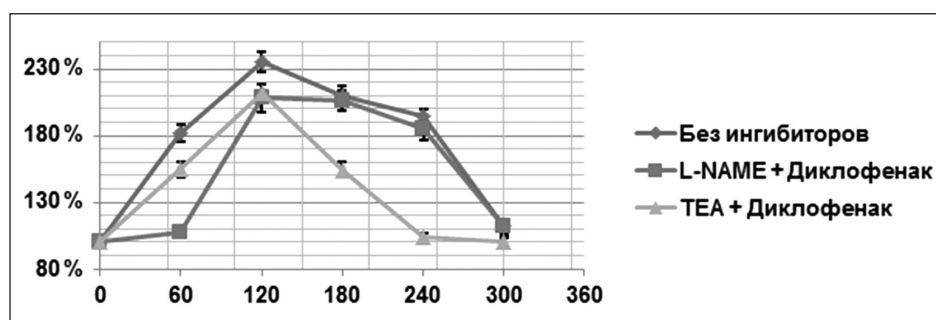
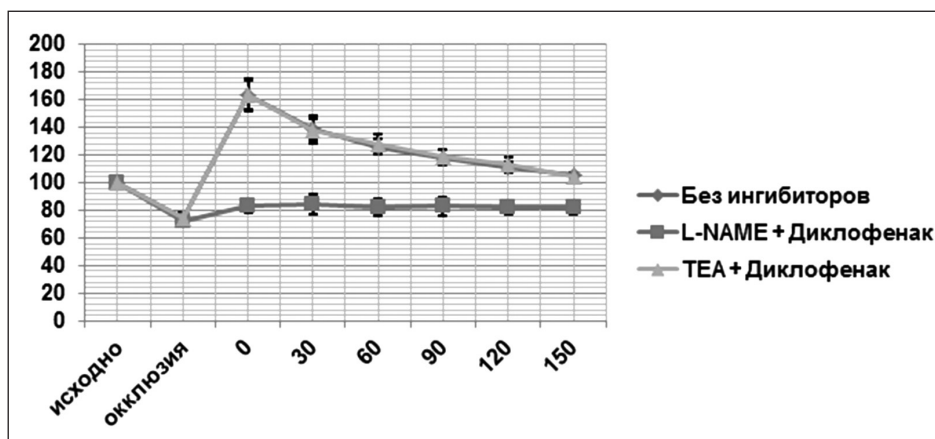


Рисунок 2. Постокклюзионная реактивная гиперемия



наблюдалось постепенное снижение кровотока до исходного уровня (рис. 2).

Блокада эндотелиального гиперполяризующего фактора не изменяла динамику кровотока при постокклюзионной пробе ($P_{t, TEA-без инг} > 0,05$ на всех отсечках по времени). Блокада оксида азота приводила к «ликвидации» эффекта реактивной гиперемии ($P_{окк, L-NAME-без инг} > 0,05$ и $P_{t, L-NAME-без инг} < 0,001$ на всех точках t по времени в дальнейшем), и кожный кровоток в течение всего времени после декомпрессии сохранялся на уровне, близком к исходному ($P_{0-x, L-NAME} > 0,05$ для всех временных точек x , изменения колеблются в пределах 3 %) (рис. 1).

Температурная проба

При выполнении температурной пробы мы наблюдали плавное нарастание объемной скорости кровотока в течение 3 минут (период нагрева кожи) до 237 % от исходного уровня ($P_{исх-180, без инг} < 0,001$) (рис. 3).

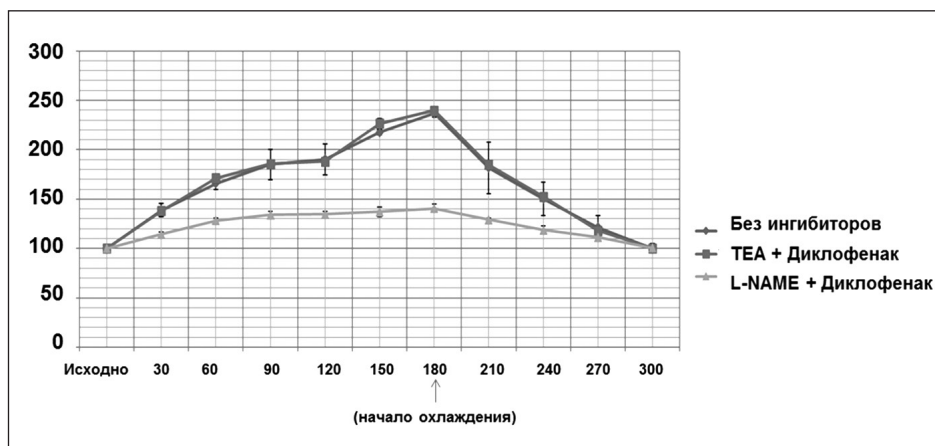
Далее, при прекращении действия теплового фактора, скорость кровотока линейно снижалась до исходной величины в течение 2 минут

($P_{0-300, без инг} > 0,05$). Как и в опытах с реактивной гиперемией, только оксид азота оказался вовлеченным в гиперемию, вызванную локальным нагреванием кожи ($P_{t, L-NAME-без инг} < 0,001$ для t от 30 до 270 °С, $P_{300, L-NAME-без инг} > 0,05$), в то время как эндотелиальный гиперполяризующий фактор и диклофенак никакого влияния на эту сосудистую реакцию не оказали ($P_{t, TEA-без инг} > 0,05$ на всех точках, кроме $t = 150$ с, в которой $P_{150, TEA-без инг} < 0,001$, но разность между средними не превышает 8 %) (рис. 3).

Обсуждение

При изучении микроциркуляции для оценки состояния механизмов нарушения регуляции тканевого кровотока, а также для диагностики ранних форм дисфункции эндотелия традиционно используют функциональные пробы: тепловые, окклюзионные, фармакологические и так далее [9]. Наш опыт свидетельствует о высокой информативности проб с местным введением ацетилхолина для оценки эндотелийзависимой дилатации сосудов кожи, а также рефлекторных температурных проб, позволяющих оценить механизмы регуляции тонуса сосудов.

Рисунок 3. Температурная проба



В наших исследованиях мы получили данные, свидетельствующие о том, что оксид азота является ключевым вазодилататором во всех проведенных пробах, в то время как гиперполяризующий фактор оказался важным только в ацетилхолин-индуцированной вазодилатации.

При анализе результатов ионофоретической пробы с ацетилхолином мы подтвердили полученные нами ранее данные [8]. В целом, что касается данных по оксиду азота, это согласуется и с результатами других исследователей [10–12].

Традиционно считается, что постокклюзионная гиперемия не связана с эндотелиальным оксидом азота, поскольку вызывается миогенной релаксацией и действием метаболических вазодилататоров, накапливающихся в ходе ишемии ткани, прежде всего углекислого газа, аденозиндифосфата, и компонентами гиперполяризующего фактора [9, 13]. Так, S. Lopenzo и соавторы (2007) показали, что сенсорные нервы и кальций-активируемые калиевые каналы играют главную роль в реактивной гиперемии [13]. Их наблюдения о том, что блокада сенсорных нервов в окклюзионной пробе может значительно повлиять на реактивную гиперемия, подтверждались исследованиями и других авторов [14]. Однако при оценке вазодилатации после принятых в диагностике краткосрочных режимов окклюзии плечевой артерии ишемия тканей не является ведущим механизмом, и мы оцениваем поток-зависимую вазодилатацию, которая вызывается увеличением напряжения сдвига [15, 16], тем более на уровне системы микроциркуляции кожи. Поэтому мы получили данные о важнейшей роли эндотелий-зависимой вазодилатации и оксида азота в развитии постокклюзионной гиперемии, что также согласуется с результатами многих авторов, которые получили сходные данные на плечевой артерии [16] и на уровне микроциркуляторного русла [7, 9].

При выборе оптимальной температуры кожи при локальном нагревании мы опирались на результаты других исследователей. Так, по данным W. F. Taylor и соавторов (1984), нагрев поверхности кожи до 42 °C сопровождается максимальным расширением сосудов кожи [17]. Аналогичные данные получили и другие авторы [18, 19]. Однако болевым порогом считается температура около 42–43 °C [9], поэтому температура выше 42 °C может быть некомфортной для проведения функциональной пробы. В нашем исследовании мы остановились на температуре кожи 42 °C. В этой части исследования нами также получены результаты об исключительной роли оксида азота в развитии вазодилатации, вызванной локальным нагреванием кожи.

Важно упомянуть, что существует нейрогенный механизм вазодилатации. Так, Hodges и Cheung [21] в 2018 году и ранее публиковали данные о вкладе кожных сенсорных нервов в гиперемия после оценки кровотока при изменении напряжения сдвига. В приведенных исследованиях блокада сенсорных нервов ослабила кожный сосудистый ответ в постокклюзионной и температурной пробах. Однако данные, полученные N. Charkoudian и соавторами (2002), свидетельствуют о том, что функция эндотелия в коже человека в значительной степени сохраняется даже после симпатэктомии [22]. В исследовании С. Т. Minson и соавторов (2001) на основании полученных данных было высказано предположение о том, что в температурной пробе присутствуют 2 механизма вазодилатации: быстро реагирующие нейрогенные механизмы и более медленно реагирующие механизмы, связанные с оксидом азота [23]. Данные этих авторов согласуются с результатами А. И. Крупаткина [9], которые подтверждают связь температурной пробы и эндотелий-зависимой вазодилатации.

Что касается простаглицлина, то в наших исследованиях блокада его синтеза ионофорезом диклофенака не вызывала значимых изменений кровотока при проведении функциональных проб. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [13, 25]. Однако есть сведения, что при введении ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) возникает значительное ослабление кожной реактивной гиперемии [20]. Расхождения в результатах вероятнее всего связаны с различием в методике введения препаратов.

Таким образом, основным вазодилататором при оценке эндотелий-зависимой реакции является оксид азота, причем в наших исследованиях температурной пробы и теста с реактивной гиперемией оксид азота оказался главным медиатором сосудорасширения. При проведении ацетилхолин-стимулированной вазодилатации оксид азота участвует наравне с эндотелиальным гиперполяризующим фактором, который при этом не является дублером оксида азота, а имеет самостоятельное значение для продления реакции расширения сосудов во второй половине этой реакции.

Выводы

1. Оксид азота — ведущий фактор в температурной, постокклюзионной и фармакологической пробах, приводящих к расширению кровеносных сосудов, в то время как гиперполяризующий фактор принимает участие только в механизме ацетилхолин-индуцированной вазодилатации.

2. Обе пробы — и температурная, и с реактивной гиперемией — отражают, в первую очередь, преимущественное влияние оксида азота, но не других эндотелиальных вазодилататоров.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circ Res*. 2016;118(1):157–172. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
- Kang KT. Endothelium-derived relaxing factors of small resistance arteries in hypertension. *Toxicol Res*. 2014;30(3):141–148. doi:10.5487/TR.2014.30.3.141
- Kobuchi S, Miura K, Iwao H, Ayajiki K. Nitric oxide modulation of endothelium-derived hyperpolarizing factor in agonist-induced depressor responses in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:26–34. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.053
- Brunt VE, Minson CT. KCa channels and epoxyeicosatrienoic acids: major contributors to thermal hyperaemia in human skin. *J Physiol*. 2012;590(15):3523–3534. doi:10.1113/jphysiol.2012.236398
- Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol*. 2014;4(1):33–89. doi:10.1002/cphy.c130015
- Holowatz LA, Thompson CS, Minson CT, Kenney WL. Mechanisms of acetylcholine-mediated vasodilatation in young and aged human skin. *J Physiol*. 2005;563(3):965–973.
- Малахова З. Л., Васина Е. Ю., Воробьев Е. А., Нестерович И. И., Власов Т. Д. Неинвазивный метод исследования эндотелиального гиперполяризующего фактора в клинике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(4):70–74. [Malakhova ZL, Vasina EYu, Vorobiev EA, Nesterovich II, Vlasov TD. Noninvasive method of endothelial hyperpolarizing factor research in the clinic. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(4):70–74. In Russian].
- Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity: guidelines for doctors. M.: Book house «LIBROKOM», 2013. 496 p. In Russian].
- Li QY, Zhu MJ, Chen L. Effects of aging on endothelium-dependent vasodilation of human artery. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;50(2):210–214.
- Dreyfuss C, Wauters A, Adamopoulos D, Pochet S, Azarkan M, Berkenboom G et al. L-NAME iontophoresis: a tool to assess NO-mediated vasoreactivity during thermal hyperemic vasodilation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(5):361–368. doi:10.1097/FJC.0b013e3182858f81
- Yoshioka T, Nagaoka T, Song Y, Yokota H, Tani T, Yoshida A. Role of neuronal nitric oxide synthase in regulating retinal blood flow during flicker-induced hyperemia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3113–3120. doi:10.1167/iovs.14-15854
- Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol*. 2007;585(Pt1):295–303. doi:10.1113/jphysiol.2007.143867
- Larkin SW, Williams TJ. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circ Res*. 1993;73(1):147–154.
- Сагайдачный А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):5–22. doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. [Sagaidachny AA. Occlusive test: methods of analysis, reaction mechanisms, prospects of application. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018;17(3):5–22. doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. In Russian].
- Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HMM, Jones H, Thijssen DHJ. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated: a meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63(2):376–382. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044
- Taylor WF, Johnson JM, O’Leary D, Park MK. Effect of high local temperature on reflex cutaneous vasodilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(1):191–196. doi:10.1152/jappl.1984.57.1.191
- Kellogg DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1709–1718. doi:10.1152/japplphysiol.01071.2005
- Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol*. 2014;4(1):33–89. doi:10.1002/cphy.c130015
- Choi PJ, Brunt VE, Fujii N, Minson CT. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia. *J Appl Physiol*. 2014;117(3):277–283. doi:10.1152/japplphysiol.01397.2013
- Hodges GJ, Cheung SS. The effect of repeated bouts of hyperaemia on sensory nerve-mediated cutaneous vasodilatation in humans. *Microvasc Res*. 2018;119:22–28. doi:10.1016/j.mvr.2018.04.002
- Charkoudian N, Eisenach JH, Atkinson JL, Fealey RD, Joyner MJ. Effects of chronic sympathectomy on locally mediated cutaneous vasodilation in humans. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):685–690. doi:10.1152/japplphysiol.00758.2001
- Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol*. 2001;91(4):1619–1626. doi:10.1152/jappl.2001.91.4.1619
- Naylor HL, Shoemaker JK, Brock RW, Hughson RL. Prostaglandin inhibition causes can increase in reactive hyperaemia after ischaemic exercise in human forearm. *Clin Physiol*. 1999;19(3):211–220.
- Dalle-Ave A, Kubli S, Golay S, Delachaux A, Liaudet L, Waeber B. Acetylcholine-induced vasodilation and reactive hyperemia are not affected by acute cyclo-oxygenase inhibition in human skin. *Microcirculation*. 2004;11(4):327–336. doi:10.1080/10739680490449268

Информация об авторах

Васина Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Малахова Зинаида Леонидовна — врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Аносов Илья Дмитриевич — студент 6-го курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тишков Артем Валерьевич — кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Митрейкин Владимир Филиппович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Author information

Elena Yu. Vasina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Pavlov University;

Zinaida L. Malakhova, MD, Department of Ultrasound Diagnostics, Pavlov University;

Ilya D. Anosov, 6th year student of Pavlov University;

Artem V. Tishkov, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Physics Pavlov University;

Vladimir F. Mitreikin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathophysiology, Pavlov University;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathophysiology, Pavlov University.