

# ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

Кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Ирина Александровна Золотовская [zolotovskay@list.ru](mailto:zolotovskay@list.ru)

**Цель исследования** — изучение клинической эффективности нафтидрофурила в аспекте коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции (МЦ) во взаимосвязи с влиянием на параметры эндотелиальной дисфункции (ЭД) у коморбидных больных, перенесших инсульт.

**Материалы и методы.** В исследование включены 95 пациентов, перенесших инсульт по ишемическому типу в каротидном бассейне. Средний возраст больных составил  $69,0 \pm 5,3$  года, давность инсульта —  $73,5 \pm 8,4$  дня. Пациенты были рандомизированы слепым методом конвертов в 2 группы, сопоставимые по основным клиничко-демографическим показателям. Больным 1-й группы (основной,  $n = 47$ ) назначен препарат нафтидрофурил (Дузофарм) в суточной дозе 300 мг, больные 2-й группы (сравнения,  $n = 48$ ) получали только базовую терапию. В качестве контроля (3-я группа) были отобраны 50 человек без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Определяли биохимические параметры крови: глюкозу, креатинин, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды; уровни маркеров ЭД: фактора Виллебранда (ФВ), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАП1), антитромбина III (АТ III) и плазминогена. Изучение МЦ проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии. Длительность периода наблюдения составила 6 мес, в течение которых выполнены 4 визита.

**Результаты.** Исходная задача по формированию групп в рамках протокола исследования была решена в полном объеме. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие улучшение показателя средней перфузии, коэффициента вариации, а также эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микрососудов, повышение перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке. Установлено, что индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке ( $Sm$ ) — основной показатель, отражающий степень насыщения кислородом микрокровоотока, — у больных 1-й группы через 3 и 6 мес статистически значимо коррелировал с уровнями ФВ, РАП1, АТ III, плазминогена. По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудов, были отмечены корреляционные связи с показателями ЭД. Полученные данные наглядно демонстрируют связь между улучшением параметров МЦ и показателями ЭД у пациентов 1-й группы.

**Заключение.** Возможность коррекции изменений на уровне МЦ, приводящих к усугублению ишемии и прогрессированию ЭД, является одним из перспективных направлений в комплексной терапии больных, перенесших инсульт. Задача лекарственной терапии — предотвратить прогрессирование ЭД, уменьшить сосудистый тонус и восстановить уровень адекватной гемоперфузии тканей.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, коморбидность, лазерная доплеровская флоуметрия, индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, антитромбин III, нафтидрофурил

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS  
OF MICROCIRCULATION IN TERMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMORBID PATIENTS SUFFERED  
STROKE EVENT

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

Chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, State Educational Institution  
of Higher Professional Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;  
89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

*Aim of the study* — reveal clinical efficacy of naftidrofuryl in the aspect of correcting structural and functional changes of microcirculation (MC) in relation to the influence of the endothelial dysfunction (ED) parameters in comorbid patients suffered stroke event.

*Materials and methods.* The study included 95 patients suffered ischemic type of stroke in the carotid basin. An average age of patients was  $69.0 \pm 5.3$  years, stroke duration was  $73.5 \pm 8.4$  days. Patients were randomized in 2 groups by using blind method of envelopes. The mentioned groups matched on the main clinical and demographic characteristics. Patients from the 1st group (primary group,  $n = 47$ ) were treated with naftidrofuryl (Duzofarm) at the daily dose of 300 mg, 2 patients (comparison group,  $n = 48$ ) received basic therapy only. 50 people without an acute cerebrovascular accident in history were allocated as a control group (group 3). The following blood biochemical parameters were assessed: glucose, creatinine, total cholesterol, high density lipoprotein; triglycerides; markers of endothelial dysfunction: von Willebrand factor (VWF), tissue plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1), antithrombin III (AT III) and plasminogen. MC was studied by the method of laser doppler flowmetry. The duration of the observation period was 6 months, and 4 visits were performed during this period.

*Results.* Initial task of group formation within the study protocol has been solved by us in a full range. Patients from Group 1 that received naftidrofuryl noted statistically significant differences after 3 and 6 months of follow-up observation. These differences reflected improvement in perfusion index, coefficient of variation, as well as endothelial, neurogenic and myogenic regulation of microvasculature, increase in perfusion oxygen saturation index in the microcirculation. We have found that an index of relative perfusion oxygen saturation in microvascular blood ( $S_m$ ) being the main indicator that reflects oxygen saturation of microcirculation has significantly correlated with ejection fraction, PAI1, AT III, and plasminogen levels in group 1 patients in 3 and 6 months. We have also found significant correlation with ED when comparing parameters that express endothelial, neurogenic and myogenic regulation of microvessels. These data clearly demonstrated an association between improving of MC parameters and ED parameters in Group 1 patients.

*Conclusion.* Possibility of correction of MC alterations leading to the worsening of ischemia and ED progression is one of the most promising directions in the treatment of stroke patients. Aim of the drug therapy is to prevent ED progression, reduced vascular tone and restore an adequate level of tissue hemoperfusion.

**Key words:** microcirculation, endothelial dysfunction, stroke, acute ischemic stroke, comorbidity, laser doppler flowmetry, index of relative perfusion oxygen saturation in microvascular blood, von Willebrand factor, tissue plasminogen activator inhibitor, antithrombin III, naftidrofuryl

## Введение

На сегодняшний день главная задача системы здравоохранения России — снижение смертности и увеличение продолжительности жизни. Болезни системы кровообращения в высокой степени влияют на показатели общей смертности. В связи с этим сохраняется повышенное внимание к оказанию медицинской помощи данной категории больных, основанной на научных исследованиях и клинических доказательствах.

В свете концептуальной модели сердечно-сосудистого континуума, сформулированной V. Dzau и E. Braunwald еще в 1991 г., и сегодня есть ряд важных моментов для обсуждения [1]. Последовательность развития событий от возникновения факторов риска до реализации серьезных кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений сопровождается морфофункциональными изменениями во всех анатомических структурах сердечно-сосудистой системы. Существенное значение отдельных факторов, оказывающих влияние на этапность развития событий, диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении. Особое значение приобретает изучение процессов регуляции гемоперфузии тканей на уровне микроциркуляции (МЦ) в целях минимизации ограниченных перфузионных возможностей, часто имеющих место в условиях того или иного патологического процесса. Высокая частота распространности инсульта, сопряженного и/или возникше-

го на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), диктует необходимость поиска патогенетически обоснованной терапии, направленной на коррекцию кровотока на уровне микроциркуляторного русла.

Кровоток в микрососудах поддерживается благодаря нескольким регулирующим механизмам, среди которых можно выделить активные и пассивные компоненты. К активным компонентам относятся: постоянная симпатическая эфферентная импульсация, генерирующая ритмические сокращения микрососудов, а также собственные эндотелийзависимые колебания сосудистого тонуса. К пассивным компонентам относятся колебания сосудистой стенки, связанные с пульсовой волной, способствующие притоку крови в ткани, а также ритмичные сокращения диафрагмы, присасывающее действие которых способствует венозному оттоку [2]. Крайне актуальным представляется понимание характера и механизма нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, так как во многих случаях именно ее изменения лежат в основе глубинных причин развития той или иной патологии микроциркуляторного русла в условиях гипоксии. Один из основных механизмов поддержания тонуса периферических сосудов — симпатическая регуляция. Наряду с обеспечением постоянного уровня тонического сокращения сосудистой стенки симпатическая импульсация включает отчетливый колебательный компонент [3].

Амплитуда симпатической активности отражает число задействованных нервных волокон, а ее частота — активность центральной генерации и/или входов от рецепторов [4]. В ряде фундаментальных работ, посвященных вопросам регуляции сосудистого тонуса, показано, что этот механизм является базовым в поддержании гомеостаза на уровне МЦ и обеспечивает взаимосвязь между функциональной активностью микрососудов и уровнем гемоперфузии органа и/или ткани в определенную единицу времени [5–8]. Объем и исход гипоксического поражения тех или иных тканей определяются многими факторами, среди которых центральное значение принадлежит адекватности гемоперфузии метаболическим запросам ткани. Гемоперфузия, в свою очередь, напрямую зависит от величины просвета сосудов и характеристик вязкости крови в микроциркуляторном сегменте и поддерживается многими гомеостатическими системами, в частности может претерпевать существенные изменения в результате каскада патологических сосудистых и тканевых реакций, опосредуемых серотонином.

Сосудистые эффекты серотонина в настоящее время являются предметом активного научного интереса. Почти 100 % серотонина в сосудистом русле находится в тромбоцитах. Любое повреждение эндотелия инициирует скопление тромбоцитов, которые в ходе осуществления реакций локального гемостаза высвобождают в просвет сосуда достаточно большое количество серотонина. Через 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, располагающиеся в гладкомышечном слое сосудистой стенки и тромбоцитах, серотонин инициирует вазоконстрикторно-тромбогенные реакции, нарушающие кровоток в патологически измененном сегменте сосуда. В состоянии компенсированной фазы эндотелиальной дисфункции (ЭД) в отсутствие гипоксии серотонин полностью утилизируется ферментными системами эндотелия. Но в условиях гипоксии эндотелиальная моноаминоксидаза, являющаяся кислородозависимым ферментом, теряет способность перерабатывать серотонин, в связи с чем его локальная концентрация нарастает, что усиливает его роль как вазоконстрикторного фактора в очагах эндотелиальной несостоятельности [9, 10]. Следует отметить, что роль 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов как инициаторов сосудистых спастических реакций проявляется только в участках эндотелиальной травмы ввиду их расположения в мышечном слое сосуда, который при отсутствии дефекта эндотелия нечувствителен к колебаниям концентрации серотонина. Серотонин в участках, где сосудистая стенка структурно неполноценна, провоцирует дополнительную локальную вазоконстрикторно-тромбогенную реакцию, которая на фоне уже имеющегося перфузионного дефицита усугубляет негативные последствия ишемии, в частности увеличивает риск развития по-

вторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранее перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

**Цель** нашего исследования — изучение клинической эффективности нафтидрофурила (Дузофарма) в аспекте коррекции структурно-функциональных изменений МЦ во взаимосвязи с влиянием на параметры ЭД у коморбидных больных, перенесших инсульт.

### Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациентов, перенесшие ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне и находящиеся под наблюдением врача-терапевта и/или невролога амбулаторно.

Критерии включения:

- ишемический инсульт в каротидном бассейне давностью  $\leq 90$  дней;
- отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий по данным ультразвукового исследования;
- тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS  $\leq 10$  баллов.

Критерии исключения:

- нарушения сердечного ритма;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность II–III стадии (III–IV функционального класса по классификации NYHA);
- закрытоугольная глаукома.

Средний возраст пациентов составил  $69,0 \pm 5,3$  года, давность инсульта —  $73,5 \pm 8,4$  дня. Больные были рандомизированы слепым методом конвертов в 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям. Пациентам 1-й группы (основной,  $n = 47$ ) был назначен нафтидрофурил в суточной дозе 300 мг, больные 2-й группы (сравнения,  $n = 48$ ) получали только базовую терапию. Пациенты обеих групп принимали гипотензивные, антиагрегантные препараты, статины в соответствии с протоколами ведения на этапе первичной медико-санитарной помощи в рамках заболеваний, с которыми состояли на момент включения на диспансерном наблюдении. В качестве контроля (3-я группа) были отобраны 50 человек без ОНМК в анамнезе, сопоставимые по половозрастным характеристикам с больными исследуемых групп. Дополнительным отборочным критерием для группы контроля было отсутствие таких сопутствующих патологий, как СД, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХБП.

Длительность периода наблюдения составила 6 мес, в течение которых выполнены 4 визита (V): V<sub>0</sub> — период скрининга, V<sub>1</sub> — исходно, V<sub>2</sub> — через 3 мес и V<sub>3</sub> — через 6 мес.

В течение V<sub>0</sub> проводили процедуру тщательного последовательного ознакомления пациентов с дизай-

ном исследования, информировали обо всех возможных побочных эффектах нафтидрофурила, больные подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных и на участие в исследовании.

Исходно в отношении всех больных для объективизации функциональных нарушений, связанных с неврологическим дефицитом, использовали индекс Barthel [11]. Биохимическое исследование крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Япония), определяя уровни глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CRD-EPI. Содержание лабораторных маркеров ЭД определяли исходно, через 3 и 6 мес. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания), концентрацию ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США), содержание антитромбина III (АТ III) и плазминогена — с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза АС-4 (Helena, Великобритания). Забор венозной крови проводили по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7.30 и 9.30 с помощью силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

Изучение МЦ проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Россия) на 1-м визите, через 3 и 6 мес. Обследование проходило по стандартной методике, включавшей 3 метода диагностики: ЛДФ, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия. Соблюдались одинаковые условия для всех больных: температура окружающей среды 20–25 °С, спокойное состояние, положение лежа на спине. Определяли следующие показатели МЦ:

- М (пф. ед.) — средняя перфузия за время обследования;
- $K_v = \sigma / M \times 100 \%$  — коэффициент вариации, отражающий состояние МЦ;
- $A\sigma/\sigma$ ,  $A_n/\sigma$ ,  $A_m/\sigma$  — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией микрососудов соответственно;
- РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе;
- I — индекс удельного потребления кислорода в ткани;
- Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке [12].

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия — t-критерия Стьюдента. При сравнении групп применяли методы непараметрической статистики: ранговый тест Манна—Уитни (для связанных групп) и критерий Вилкоксона (для несвязанных групп). Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СамГМУ.

В соответствии с протоколом исследователям предписано в случае возникновения у пациента нежелательных побочных явлений и/или реакций при приеме препарата Дузофарм извещать Фармаконадзор.

### Результаты и обсуждение

Исходная задача по формированию групп в рамках протокола исследования была выполнена в полном объеме. Пациенты 3 исследуемых групп были сопоставимы по основным гендерно-демографическим характеристикам, а также индексу массы тела. Установлены статистически значимые отличия лиц группы контроля по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп по параметрам липидного спектра крови, скорости клубочковой фильтрации, уровню глюкозы. Группы 1-я и 2-я были сопоставимы между собой по всем клинико-демографическим характеристикам. Сравнительная характеристика данных, полученных нами исходно, представлена в табл. 1.

Более подробно следует остановиться на основных характеристиках пациентов, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, которые представлены в табл. 2. Больные этих групп не различались по давности перенесенного ОНМК, степени выраженности неврологического дефицита, а также наличию сопутствующей патологии. Все сведения о наличии сопутствующих заболеваний были получены из электронной базы данных системы «АИС Поликлиника» и зафиксированы в первичной медицинской документации по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сложности изолированного анализа патологии у пациентов с 2 и более заболеваниями были отмечены в исследовании Н. Quan и соавт. (2005) [13]. В нашем наблюдении



Таблица 1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов исходно

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 48)	3-я группа (контроль, n = 50)	p
Возраст, лет	63 (60,0; 69,5)	64 (59,0; 68,5)	62 (58,0; 69,5)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Мужской пол, n (%)	17 (36,2)	18 (37,5)	19 (38,0)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,89 ± 2,9	26,44 ± 3,6	27,05 ± 3,1	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 ± 1,1	5,9 ± 0,8	4,7 ± 0,5	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,4	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,6	0,9 ± 0,3	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	7,1 ± 0,4	6,9 ± 0,5	4,8 ± 0,5	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58,1 ± 8,4	57,9 ± 6,6	95,4 ± 7,3	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы и межквартильного размаха (Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)).

Таблица 2. Сравнение групп пациентов на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 48)
Индекс Barthel, баллы	40 (30; 50)	30 (30; 45)
Оценка по шкале NIHSS, баллы	7,8 ± 0,8	7,9 ± 0,7
Давность инсульта, дни	64 (48; 79)	61 (49; 76)
Артериальная гипертензия, n (%)	47 (100)	48 (100)
Сахарный диабет, n (%)	17 (36,2)	18 (37,5)
Сахарный диабет с диабетической ретинопатией, n (%)	13 (27,7)	15 (31,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (23,4)	12 (25,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	29 (61,7)	30 (62,5)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	5 (10,6)	5 (10,4)

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы и межквартильного размаха (Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)).

нии общая тяжесть состояния больных была обусловлена не только инсультом, но и крайней степенью выраженности коморбидной патологии. Дабы избежать неверного толкования термина «коморбидность», в своем исследовании мы использовали его как характеристику общего статуса пациента, имеющего более 2 заболеваний (помимо инсульта), существующих самостоятельно и взаимно отягощающих состояние больного [14]. Данное обстоятельство является прогностически крайне неблагоприятным как в аспекте риска развития повторного ОНМК и/или острой сердечно-сосудистой патологии, так и высокой смертности у пациентов данных групп. Следует отдельно отметить наличие в 100 % случаев артериальной гипертензии (АГ) в 2 группах больных, а также наличие ХБП и СД. Каждая из этих патологий изолированно оказывает свое патогенетически обусловленное негативное влияние на параметры МЦ. Нам представляется крайне важным представить показатели микроциркуляторного статуса в динамике у коморбидных больных, в том числе в аспекте возможностей их фармакологической коррекции препаратом Дузофарм.

Подробно изучаемые параметры МЦ пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3. Следует

Таблица 3. Динамика показателей микроциркуляторного статуса

Показатель	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 48)			3-я группа (контроль, n = 50)		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
М, пф. ед.	13,28 ± 0,75	16,35 ± 0,68* (p = 0,028)	17,48 ± 0,62* (p = 0,037)	13,67 ± 0,98	11,53 ± 0,76* (p = 0,03)	10,11 ± 0,53* (p = 0,042)	18,55 ± 0,71	18,66 ± 0,52	18,66 ± 0,52
Kv, %	13,03 ± 2,99	9,04 ± 2,15* (p = 0,039)	8,19 ± 2,25* (p = 0,041)	12,76 ± 1,55	14,88 ± 1,95* (p = 0,039)	16,54 ± 1,53* (p = 0,025)	6,85 ± 2,46	6,51 ± 2,29	6,99 ± 2,37
Ан/σ	0,99 ± 0,05	0,71 ± 0,03* (p = 0,03)	0,64 ± 0,02* (p = 0,039)	1,04 ± 0,02	1,57 ± 0,02* (p = 0,025)	1,99 ± 0,02* (p = 0,018)	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,54 ± 0,02
Ам/σ	0,95 ± 0,02	0,73 ± 0,01* (p = 0,034)	0,65 ± 0,01* (p = 0,03)	0,93 ± 0,01	1,09 ± 0,01* (p = 0,021)	1,86 ± 0,01* (p = 0,037)	0,55 ± 0,04	0,54 ± 0,03	0,53 ± 0,01
Аэ/σ	0,77 ± 0,06	0,61 ± 0,02* (p = 0,042)	0,54 ± 0,02* (p = 0,033)	0,79 ± 0,11	1,34 ± 0,02* (p = 0,04)	1,76 ± 0,01* (p = 0,021)	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,02	0,32 ± 0,01
РКК	177,29 ± 15,65	150,37 ± 18,44* (p = 0,027)	145,42 ± 16,31* (p = 0,021)	169,33 ± 17,23	172,33 ± 16,95* (p = 0,023)	180,15 ± 17,31* (p = 0,015)	129,15 ± 18,49	130,18 ± 18,54	132,24 ± 16,75
I	18,97 ± 4,23	20,15 ± 5,12* (p = 0,036)	23,47 ± 4,98* (p = 0,029)	19,34 ± 3,97	16,28 ± 3,56* (p = 0,037)	15,11 ± 3,14* (p = 0,045)	30,32 ± 3,63	32,25 ± 3,77	33,41 ± 3,21
Sm	3,02 ± 0,58	4,13 ± 0,29* (p = 0,035)	4,99 ± 0,13* (p = 0,042)	3,08 ± 0,67	2,43 ± 0,74* (p = 0,03)	2,41 ± 0,53 (p = 0,069)	5,12 ± 0,41	5,20 ± 0,39	5,15 ± 0,56

**Примечание.** М — средняя перфузия за время обследования; Kv — коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией микрососудов соответственно; РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I — индекс удельного потребления кислорода в ткани; Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке.

\* Статистически значимые различия в группах в сравнении V<sub>1</sub>—V<sub>2</sub>—V<sub>3</sub> (p < 0,05).

отметить, что у лиц 3-й группы не выявлено статистически значимых различий между измеряемыми показателями во время всех визитов ( $p(V_1-V_2) > 0,05$ ;  $p(V_1-V_3) > 0,05$ ;  $p(V_2-V_3) > 0,05$ ). Исходно больные 1-й и 2-й групп наблюдения были сравнимы по всем изучаемым параметрам микроциркуляторного статуса. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие улучшение показателя средней перфузии, коэффициента вариации, а также, что представляет несомненный интерес, улучшение показателей эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микрососудов и повышение перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке. Во 2-й группе больных анализируемые показатели статистически значимо отражали ухудшение состояния микроциркуляторного статуса через 3 и 6 мес наблюдения, в особенности параметров, отражающих эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудистого тонуса. На момент окончания исследования мы наблюдали у пациентов данной группы высокую спастическую активность сосудистого тонуса на уровне МЦ, что сопровождалось снижением показателя Sm.

Исходно во всех группах были оценены показатели, отражающие функцию эндотелия, подробно представленные, в том числе и в динамике, в табл. 4. У па-

циентов 1-й группы за время наблюдения выявлено отчетливое статистически значимое улучшение всех изучаемых маркеров ЭД. Следует отметить, что у лиц 3-й группы не зарегистрировано статистически значимых различий между измеряемыми показателями во время всех визитов ( $p(V_1-V_2) > 0,05$ ;  $p(V_1-V_3) > 0,05$ ;  $p(V_2-V_3) > 0,05$ ). На момент начала наблюдения больные 1-й и 2-й групп по этим показателям существенно отличались от лиц группы контроля, что было расценено как наличие у всех пациентов ЭД. Исходно больные 1-й и 2-й групп наблюдения были сравнимы по всем изучаемым параметрам. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие уменьшение степени выраженности ЭД: снижение уровней ФВ, РА11, увеличение плазминогена и АТ III. Во 2-й группе результаты статистически значимо отражали нарастание степени повреждения эндотелия у пациентов через 3 и 6 мес наблюдения, в особенности увеличение уровней ФВ и РА11.

Для уточнения характера влияния изменения параметров микроциркуляторного статуса на показатели ЭД проведен корреляционный анализ. Нами установлено, что Sm — основной показатель, отражающий степень насыщения кислородом микрокровотока, — у пациентов 1-й группы через 3 мес статистически значимо коррелировал с уровнями ФВ ( $r = 0,65$ ;

Таблица 4. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции

Показатель	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 48)			3-я группа (контроль, n = 50)		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
Фактор Виллебранда, %	155,62 ± 35,69	138,14 ± 38,25* (p = 0,027)	119,57 ± 41,54* (p = 0,025)	149,13 ± 41,09	144,53 ± 40,06* (p = 0,043)	153,39 ± 34,77* (p = 0,029)	86,53 ± 29,11	80,32 ± 31,64	85,28 ± 39,57
Плазминоген, %	88,08 ± 21,37	99,51 ± 22,13* (p = 0,035)	110,22 ± 20,09* (p = 0,021)	86,16 ± 24,87	90,32 ± 25,04	86,63 ± 23,52* (p = 0,038)	131,49 ± 18,55	132,41 ± 25,34	130,55 ± 23,86
Ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, нг/мл	105,17 ± 22,37	95,26 ± 31,48* (p = 0,041)	89,64 ± 30,02* (p = 0,03)	108,07 ± 33,85	110,62 ± 25,99* (p = 0,038)	106,77 ± 28,34	64,38 ± 24,97	68,13 ± 29,12	71,26 ± 28,05
Антитромбин III, %	80,12 ± 10,04	91,36 ± 12,08* (p = 0,038)	95,32 ± 13,17* (p = 0,033)	84,59 ± 8,16	80,03 ± 12,45* (p = 0,041)	84,33 ± 15,09* (p = 0,03)	117,86 ± 16,34	120,03 ± 11,49	118,21 ± 12,75

\* Статистически значимые различия в группах в сравнении V<sub>1</sub>–V<sub>2</sub>–V<sub>3</sub> (p < 0,05).

p = 0,0024), плазминогена (r = 0,59; p = 0,0053), PAI1 (r = 0,51; p = 0,0037) и АТ III (r = 0,55; p = 0,0042), через 6 мес также отмечена высокая степень достоверности корреляционной связи между изучаемыми параметрами, за исключением PAI1: с ФВ (r = 0,53; p = 0,0039), плазминогеном (r = 0,45; p = 0,0065), АТ III (r = 0,49; p = 0,0056). По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудов, также были отмечены корреляционные связи с показателями ЭД. Так, через 3 мес наблюдения статистически значимая сильная степень корреляции отмечена между: 1) нормализацией Аэ/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,71; p = 0,0022), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,75; p = 0,0018); 2) нормализацией Ан/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,70; p = 0,0025), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,67; p = 0,0034); 3) нормализацией Ам/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,58; p = 0,0044), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,63; p = 0,0042). Через 6 мес наблюдения в 1-й группе больных сохранилась высокозначимая степень корреляций между описываемыми параметрами регуляции сосудистого тонуса и показателями, отражающими функцию эндотелия. Наиболее сильной оставалась корреляционная связь между нормализацией/улучшением показателя Аэ/σ и уровнем ФВ (r = 0,74; p = 0,0011), а также между Ам/σ и ФВ (r = 0,714; p = 0,0019). Полученные нами данные наглядно демонстрируют связь между улучшением параметров МЦ и показателями функции эндотелия у пациентов 1-й группы.

Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения переносимость препарата Дузофарм оценена нами как хорошая. Все пациенты закончили исследование, в Фармаконадзор не было направлено извещений о нежелательных побочных явлениях

и/или реакциях, связанных с приемом лекарственного средства.

Обсуждая результаты нашего исследования, считаем необходимым остановиться на вопросе применения метода ЛДФ для изучения состояния микроциркуляторного русла. Рассматривая изменения на микрососудистом уровне, необходимо учитывать органоспецифичность микроциркуляторного русла и в целом отсутствие самого понятия «общая МЦ». Тем не менее существуют определенные закономерности, позволяющие использовать результаты, полученные при изучении МЦ кожи методом ЛДФ, для общей оценки состояния микроциркуляторного статуса пациента. Несомненным преимуществом ЛДФ является ее неинвазивность. В своем исследовании мы принимали показатели, полученные при изучении МЦ кожи, как модель, отражающую структурно-функциональные изменения микрососудистого русла в условиях ЭД у пациентов, перенесших инсульт на фоне выраженной коморбидной патологии. Более того, стоящая перед нами задача по изучению структурно-функциональных особенностей МЦ предполагает получение информации об изменениях сосудистого тонуса и влиянии на него лекарственных средств. Используемый для этих целей метод ЛДФ позволяет оценивать компоненты тонуса микрососудов на основе величин амплитуд колебаний микрокровотока. Данный параметр в первую очередь обусловлен интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда, что для нас представляло особый интерес.

В целом исследуемая группа больных показала наличие высокого индекса коморбидности, что было ожидаемо. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, как правило, имеют длительный анамнез той или иной соматической патологии или сочетания нескольких заболеваний. На момент свершившейся моз-

говой катастрофы уже имеет место каскад ишемических расстройств, в том числе обуславливающих развитие в органах и тканях оксидативного стресса и связанных с ним нарушений МЦ и прогрессирование ЭД. Наибольший вклад в развитие этих реакций вносят АГ и СД. В нашем исследовании наличие СД отмечено у 36,2 % пациентов 1-й группы и у 37,5 % — 2-й. Также известно, что динамика кардиоваскулярного риска в популяции четко ассоциирована с возрастом. Не подлежит сомнению роль инволютивных изменений в формировании и развитии процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла. В статье А.П. Васильева и Н.Н. Стрельцовой (2012) приводятся данные, что даже у клинически здоровых лиц с возрастом формируются патологические структурные изменения в микроциркуляторном русле, приводящие к снижению резерва кровотока с активацией процессов артериоло-венулярного шунтирования крови, что в целом снижает тканевую трофику и оксигенацию [15]. В условиях сочетания нескольких отягощающих друг друга заболеваний процесс нарушения МЦ ускоряется и приобретает патологически стремительный характер. Самостоятельные работы, посвященные нарушениям МЦ у больных с сочетанной кардио- и цереброваскулярной патологией, практически отсутствуют. В работе Е.Н. Левичевой и соавт. (2012) приведены результаты оценки резервных возможностей периферического микрокровоотока при различной степени выраженности гипоксии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ИБС [16]. На группе больных с ИБС и мультифокальным атеросклерозом ( $n = 118$ ), в том числе с ранее перенесенным инфарктом миокарда, было показано, что развитие гипоксии сопровождается существенным снижением резервов микрокровоотока и нарушениями регуляции сосудистого тонуса. В работе достаточно подробно рассматриваются причины этих изменений у данной категории больных и механизмы, их реализующие. Показано, что по данным функциональных проб у больных, в частности с ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, отмечается преобладание спастического типа МЦ, обусловленного снижением притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих микрососудов. Тогда как у пациентов с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе было отмечено преобладание спастико-атонической формы нарушения МЦ. Данный феномен О.М. Александрова (2008) объясняет как результат функционального и структурного разрежения МЦ [17]. Автор отмечает, что уменьшение числа функционирующих микрососудов с развитием застойно-спастических реакций микроциркуляторного русла характеризуется выраженным нарушением артериоло-венулярных соотношений с присоединением застойных явлений и нарушением барьерной функции микрососудов. Именно эта форма нарушений МЦ является патогно-

моничной для хронических гипоксических состояний, поэтому наиболее оправданными методами фармакологической коррекции МЦ при гипоксии являются те, которые в значительной мере направлены на изменения, происходящие по данному механизму. В нашем исследовании по данным ЛДФ отмечены исходно значительные отклонения в изучаемых параметрах МЦ у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля. Эти отклонения в первую очередь характеризуют выраженность гемодинамических расстройств на уровне микрососудистого русла с преобладанием резко выраженных нарушений сосудистого тонуса, снижением резервных возможностей кровотока. То есть был отмечен высокий уровень внутрисосудистого сопротивления с одновременным снижением тканевой гемоперфузии.

Условия гипоксии индуцируют центральные и периферические вазопрессорные реакции, и скомпенсировать недостаток перфузии становится достаточно сложной задачей. В физиологических условиях повышение метаболического запроса тканей сопровождается снижением симпатической вазоконстрикторной активности с уменьшением прекапиллярного миогенного сопротивления, с одной стороны, и увеличением эндотелийзависимой вазодилатации — с другой, что переводит клеточный энергообмен на уровень, адекватный потребностям тканевого метаболизма. При сосудистой патологии, в отсутствие оптимизации гемоперфузии, связанной с дефектами в структуре сосудистой стенки и нарушениями нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, развивается некомпенсируемая ишемия и гипоксия тканей и/или органа. Возможности терапевтического влияния на функцию микроциркуляторного русла, к сожалению, ограничены, тем не менее не учитывать их важность при оказании медицинской помощи, особенно пациентам, имеющим высокий индекс коморбидности, нельзя.

У больных, перенесших инсульт, при наличии соматической патологии, в первую очередь АГ, СД и ИБС, стремительное развитие каскада биохимических реакций реализуется в формировании тканевого и клеточного окислительного стресса и нарушении функции эндотелия. ЭД — это патогенетический механизм, являющийся одним из значимых в инициации и прогрессировании болезней системы кровообращения [18]. В 2014 г. А.Н. Иванов и соавт. представили обзор методов диагностики ЭД, указывая, что, несмотря на накопленные знания, существуют значительные сложности в верификации данного патологического процесса и требуются современные функциональные, биохимические и цитологические маркеры для его объективной оценки [19]. Состояние эндотелия является иницирующим фактором в процессе ремоделирования сосудистого русла [20–23]. Реализуя защитные механизмы в условиях повреждения, эндотелий



активно продуцирует вещества, уменьшающие развитие воспаления, тромбообразование, а также препятствует усилению вазоконстрикторного рефлекса. Но в условиях патологии, в патогенезе которой важное место занимают сосудистые изменения (АГ, атеросклероз, СД, гиперхолестеринемия), ЭД прогрессирует. Задача лекарственной терапии — предотвратить прогрессирование ЭД, ограничить сосудистое воспаление и пролиферацию миоцитов сосудов, восстановить уровень адекватной гемоперфузии гладких мышц, выстилающих сосудистую стенку.

В нашем исследовании исходные параметры отражали наличие ЭД у всех больных. Статистически значимые изменения показателей у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля исключали влияние высокой амплитуды колебаний в пределах нормированных показателей. Наши результаты свидетельствуют о положительной динамике со стороны эндотелия у пациентов, принимавших нафтидрофурил, несмотря на то, что признаки ЭД сохранялись на момент завершения исследования. Тем не менее эти отклонения были существенно менее выражены, чем у пациентов 2-й группы, где за период наблюдения отмечена крайне негативная тенденция нарастания степени ЭД. У больных, перенесших инсульт и имеющих сопутствующую патологию, антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность эндотелия стенки сосудов снижена. Степень тромбогенного риска пропорционально возрастает по мере снижения содержания в плазме АТ III. Синтез АТ III осуществляется не только эндотелием, но и гепатоцитами. Мы исходно наблюдали снижение уровня АТ III у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля, которое, безусловно, самостоятельно не приводит к спонтанному тромбообразованию, но в условиях коморбидной патологии является мощным фактором риска развития тромботических событий. На фоне приема нафтидрофурила у пациентов 1-й группы имело место нарастание уровня АТ III. На наш взгляд, это может быть обусловлено улучшением показателей МЦ с усилением кровотока во множественных сосудистых бассейнах, в том числе и в печени, тем самым повышается синтез АТ III в эндотелии и гепатоцитах. Косвенным образом правильность наших суждений об улучшении синтеза АТ III подтверждает высокодостоверная корреляционная связь между его уровнем и степенью улучшения показателя Sm. Более того, оценивая гемостатическую функцию эндотелия сосудов, мы ориентировались на содержание в крови PAI1, повышенные уровни которого ассоциируются с ростом риска развития атеросклероза и тромбоза. Снижение данного показателя у пациентов 1-й группы и его высокая корреляционная связь с показателями Sm, Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ свидетельствуют о том, что нормализация сосудистого тонуса — механизм, снижающий степень повреждения эндотелия.

В последнее время в терапии состояний, связанных с нарушениями мозгового и периферического кровообращения, находит применение селективный блокатор рецепторов серотонина 5-НТ2 — нафтидрофурил (Дузофарм). Обоснованием его активного использования в клинической практике служит механизм действия препарата, обусловленный экспрессией 5-НТ2-рецепторов. Этот тип рецепторов при локализации в гладкомышечном слое сосудов становится доступным для контакта только при условии несостоятельности эндотелиального барьера, вне зависимости от специфики его повреждения [24]. Благодаря этому вазоактивный эффект нафтидрофурила проявляется исключительно в очагах развития локальных вазоконстрикторных реакций, развивающихся в ответ на повреждение эндотелия, и не распространяется на интактные сосуды. Предотвращая вазоконстрикцию и участие серотонина в агрегации тромбоцитов, нафтидрофурил способствует восстановлению адекватной гемоперфузии ткани в зоне ишемии. Кроме этого, зарегистрировано положительное действие нафтидрофурила на параметры МЦ в капиллярном сегменте, связанное с уменьшением жесткости эритроцитов.

Еще одним важным свойством терапевтического эффекта нафтидрофурила является его противоточное действие в ишемизированных тканях, что может быть обусловлено благоприятным комплексным влиянием на сосудистый тонус в приносящих и выносящих сегментах микроциркуляторного русла [25]. Отсутствие распространения вазоактивного действия Дузофарма на структурно интактные сосуды позволяет минимизировать вероятность развития системной гипотонии, а также избежать такого стандартного риска вазоактивной терапии, как синдром обкрадывания [26]. Следует подчеркнуть, что прием нафтидрофурила не влияет на режим дозирования, выбор и безопасность антиагрегантной и тромболитической терапии, что позволяет избежать риска осложнений, связанных с неблагоприятным лекарственным взаимодействием у пациентов с сочетанной патологией.

#### Ограничения исследования

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведен не был. Во-вторых, на результаты исследования могли оказать влияние особенности изучаемого объекта (МЦ) и органа, используемого для проведения ЛДФ (кожа). В-третьих, имеет место высокая функциональная динамичность и индивидуальность параметров периферического кровотока с их временной вариабельностью. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо проследить вклад нарушений на уровне МЦ в степень повреждения эндотелия у пациентов с коморбидной патологией, перенесших инсульт. Дальнейшие наблю-

дения за большей когортой больных позволят объективизировать представления о перфузионных сдвигах, вариантах изменений на уровне микроциркуляторного русла и оценить их влияние на степень выраженности ЭД.

### Заключение

Повышение эффективности лечения пациентов, перенесших ОНМК, с коморбидной патологией — важная задача, стоящая перед врачами на сегодняшний день, так как с учетом постоянного увеличения доли пожилых людей в общей популяции растет общая

смертность населения. У больных, получавших Дузофарм, отмечено уменьшение ЭД на фоне улучшения изучаемых параметров МЦ, что может быть одним из благоприятных факторов снижения риска повторных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Считаем, что возможность коррекции нарушений гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, приводящей к уменьшению ишемии и препятствующей прогрессированию ЭД, является одним из перспективных направлений в комплексной терапии больных, перенесших инсульт на фоне коморбидной патологии.

### Благодарности

Мы благодарим всех пациентов, а также персонал (врачей и медицинских сестер) лечебных учреждений г. Самары, активно участвовавших в исследовании. Особая благодарность сотрудникам лаборатории Самарской городской поликлиники № 9.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании статьи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
2. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014;13(1):83–99. [Krupatkin A.I. Variations of blood flow — a new diagnostic language to the study of the microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation* 2014;13(1):83–99. (In Russ.)].
3. Malpas S.C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity. *Prog Neurobiol* 1998;56(1):65–96.
4. Guild S.J., Barrett C.J., McBryde F.D. et al. Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization. *Exp Physiol* 2010;95(1):41–50.
5. Briant L.J., Burchell A.E., Ratcliffe L.E. et al. Quantifying sympathetic neuro-haemodynamic transduction at rest in humans: insights into sex, ageing and blood pressure control. *J Physiol* 2016;594(17):4753–68.
6. Paparde A., Plakane L., Ciricis K., Aivars J.I. Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvasc Res* 2015;102:1–5.
7. Yokoyama T., Nakamuta N., Kusakabe T., Yamamoto Y. Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging. *Brain Res* 2015;1596:126–35.
8. Roy T.K., Secomb T.W. Functional sympatholysis and sympathetic escape in a theoretical model for blood flow regulation. *Front Physiol* 2014;5:192.
9. Carda A.P., Marchi K.C., Rizzi E. et al. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress. *Stress* 2015;18(2):233–43.
10. Zhang S., Cui N., Li S. et al. Interception of the endotoxin-induced arterial hyporeactivity to vasoconstrictors. *Vascul Pharmacol* 2014;62(1):15–23.
11. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 2005. (In Russ.)].
13. Quan H., Sundarajan V., Halfon P. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43(11):1130–9.
14. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23(7):455–68.
15. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;11(4):23–7. [Vasil'ev A.P., Strel'tsova N.N. Age peculiarities of the microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation* 2012;11(4):23–7. (In Russ.)].
16. Левичева Е.Н., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;3(11):34–8. [Levicheva E.N., Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu. et al. Back microcirculatory blood flow of peripheral tissues in circulatory hypoxia. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional*

Hemodynamics and Microcirculation 2012;3(11):34–8. (In Russ.)).

17. Александрова О.М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью. Вестник новых медицинских технологий 2008;15(1):147–50. [Aleksandrova O.M.

The status of blood flow in the micro-circulatory vessels in patients with hypertension. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies 2008;15(1):147–50. (In Russ.)).

18. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(3):509–15.

19. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроцирку-

ляция 2014;13(4):4–11. [Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation 2014;13(4):4–11. (In Russ.)).

20. Maupoint J., Besnier M., Gomez E. et al. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure. Circ Heart Fail 2016;9(4):e002895.

21. House S.L., Castro A.M., Lupu T.S. et al. Endothelial fibroblast growth factor receptor signaling is required for vascular remodeling following cardiac ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016;310(5):H559–71.

22. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling. Curr Mol Med 2015;15(8):684–96.

23. Harvey A., Montezano A.C., Touyz R.M. Vascular biology of ageing – implications

in hypertension. J Mol Cell Cardiol 2015;83:112–21.

24. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A. et al. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. Free Radic Biol Med 2003;34(5):616–25.

25. Hong H., Mackey W.C. The limits of evidence in drug approval and availability: a case study of cilostazol and naftidrofuryl for the treatment of intermittent claudication. Clin Ther 2014;36(8):1290–301.

26. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Юмин С.М. и др. Применение нафтидрофурила в ангиологии. Ангиология и сосудистая хирургия 2014;20(4):27–35. [Kuznetsov M.R., Kosykh I.V., Yumin S.M. et al. Use of naftidrofuryl in angiology. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery 2014;20(4):27–35. (In Russ.)).