

УДК 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41

А. А. ГЛАЗКОВ¹, П. А. ГЛАЗКОВА¹, Д. А. КУЛИКОВ^{2, 3},
Д. А. РОГАТКИН¹

Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корпус 1

² Государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный областной университет», г. Мытищи, Россия
141014, Россия, Московская обл., г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва, Россия
105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1

E-mail: polinikul@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.06.22 г.; принята к печати 05.09.22 г.

Резюме

Введение. Результаты исследований, посвященных влиянию биологического пола на параметры микрогемодинамики, неоднозначны. Сегодня нет работ, оценивающих половые особенности микрогемодинамики при помощи нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ). **Цель** – исследовать половые различия кожной микрогемодинамики, оцененные методом НОФФ, у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** В исследование были включены 27 здоровых добровольцев: 10 мужчин и 17 женщин. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим параметрам. Исследование перфузии проводили с помощью метода НОФФ. Измерение проводили в ходе окклюзионной пробы на руке и тепловой пробы на тыле стопы и большом пальце ноги. Реактивность микроциркуляции рассчитывали как относительное увеличение перфузии в ответ на вазодилатационный стимул. **Результаты.** У женщин медиана уровня базовой перфузии была значимо ниже, чем у мужчин, на руке и тыле стопы (рука: 10 [6; 13] ПЕ vs. 15 [10; 19] ПЕ, $p=0,035$; нога: 0,78 [0,68; 0,97] ПЕ vs. 1,13 [0,99; 1,29] ПЕ, $p=0,003$). Реактивность микроциркуляции в ответ на тепловой и окклюзионный стимулы у женщин была значимо выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Так, на 3-й минуте нагрева у женщин перфузия выросла в 5,39 [4,32; 6,64] раза, у мужчин в 3,47 [3,13; 4,65] раза ($p=0,018$); после снятия окклюзии перфузия у женщин выросла в 1,93 [1,37; 3,02] раза, а у мужчин в 1,14 [1,01; 1,74] раза ($p = 0,011$). **Заключение.** Показана более высокая реактивность микрогемодинамики у здоровых женщин, чем у мужчин. Детерминированные полом особенности эндотелиальной функции могут лежать в основе более низкого сердечно-сосудистого риска у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: микроциркуляция, биологический пол, лазерная доплеровская флоуметрия, кожа, некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия

Для цитирования: Глазков А. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А., Рогаткин Д. А. Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):33–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41.

UDC 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41

А. А. GLAZKOV¹, P. A. GLAZKOVA¹, D. A. KULIKOV^{2, 3},
D. A. ROGATKIN¹

The influence of gender differences of skin microhemodynamics parameters assessed in heating and occlusion tests

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)
61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110

² Moscow Region State University
24, Very Voloschinoy str., Mytishchi, Russia, 141014

³ N. A. Semashko National Research Institute of Public Health
12, Voroncovo pole str., Moscow, Russia, 105064

E-mail: polinikul@mail.ru

Received 24.06.22; accepted 05.09.22

Summary

Introduction. The results of studies devoted to the influence of biological sex on microhemodynamic parameters are ambiguous. Today no studies of sex-specific microhemodynamics evaluated by the new incoherent optical fluctuation flowmetry

method (IOFF) have been reported. *Objective* – to investigate the sex-specific differences of microhemodynamics assessed by the IOFF method in healthy volunteers. *Materials and Methods*. 27 healthy volunteers (10 men and 17 women) were included in the study. The groups were comparable by sex, age, and main clinical parameters. Perfusion was measured by the IOFF method. Parameters were evaluated while performing an occlusion test on the hand and a local heating test on the dorsum of the foot and the toe. Microcirculation reactivity was calculated as a relative increase of perfusion response to the vasodilation stimulus. *Results*. Women had significantly lower median baseline perfusion than men on the hand and on the dorsum of the foot (hand: 10 [6; 13] PU vs. 15 [10; 19] PU, $p=0.035$; foot: 0.78 [0.68; 0.97] PU vs. 1.13 [0.99; 1.29] PU, $p=0.003$). Women were demonstrated to have significantly higher reactivity response to thermal and occlusive stimuli than men ($p<0.05$). Thus, at the third minute of heating, women had perfusion increased 5.39 [4.32; 6.64] times and men had 3.47 [3.13; 4.65] times ($p=0.018$); after the release of the occlusion women had perfusion increased 1.93 [1.37; 3.02] times and men had 1.14 [1.01; 1.74] times ($p=0.011$). *Conclusion*. Healthy women had been shown to have higher reactivity of microhemodynamics than men. A lower cardiovascular risk women have compared to men could be caused by sex-specific features of endothelium function.

Keywords: microcirculation, sex, Laser-Doppler Flowmetry, skin, incoherent optical fluctuation flowmetry

For citation: Glazkov A. A., Glazkova P. A., Kulikov D. A., Rogatkin D. A. The influence of gender differences of skin microhemodynamics parameters assessed in heating and occlusion tests. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):33–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41.

Введение

Влияние биологического пола на параметры микроциркуляции на сегодняшний день не полностью изучено. Ряд исследований [1–4] показывают, что у женщин отмечается большая реактивность сосудов в ответ на стимулы, другие авторы [5, 6] пишут о меньшей реактивной вазодилатации у женщин по сравнению с мужчинами. Такая неоднозначность литературных данных может быть обусловлена разными методами и алгоритмами измерения, способами расчета анализируемых параметров, а также различными критериями включения в исследования.

Большинство наиболее масштабных и авторитетных исследований, посвященных этому вопросу, проводились на лицах с патологией, которая могла повлиять на параметры микрогемодинамики. В частности, в крупном Маастрихтском исследовании [4] анализ половых различий осуществляли на группе пациентов с сахарным диабетом (СД), в когортном исследовании SCAPIS [5] анализ проводили на популяции, включающей в себя как здоровых добровольцев, так и лиц с различными патологиями. Однако исследование именно здоровых добровольцев позволяет наиболее точно изучить физиологические особенности влияния пола на состояние сосудов без вмешательства патофизиологических факторов [2].

Основная часть исследований, направленных на изучение половых особенностей микрогемодинамики, проводится с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [2, 4, 5, 7]. Несколько лет назад был разработан новый метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ) [8]. За счет использования светодиодов он может быть реализован в более дешевом оборудовании и позволяет проводить измерения с меньшей оператор-зависимостью, чем метод ЛДФ. Оцениваемый методом НОФФ параметр перфузии аналогичен параметру перфузии в ЛДФ [8]. Однако глубина зондирования ткани составляет 2–3 мм, что несколько больше, чем в ЛДФ. За счет этого обратно рассеянный от ткани сигнал регистрируется с большего, чем в ЛДФ, объема ткани, в который попадают, в том числе, более глубокие сосудистые сплетения дермы. Такие различия объема исследуемой области могут повлиять на результат оценки половых особенностей микроциркуляции.

Это первое исследование, посвященное изучению половых различий микрогемодинамики у здоровых добровольцев методом НОФФ.

Материалы и методы исследования

Было проведено наблюдательное исследование на здоровых добровольцах двух биологических полов. Всего в исследование были включены 27 субъектов: 10 мужчин и 17 женщин. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет, индекс массы тела менее 25 кг/м² (норма), нормохолестеринемия (холестерин, липопротеины низкой плотности в рамках референсных значений). Критерии исключения: заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, нарушения углеводного обмена, лихорадка любого генеза, заболевания крови – тромбоцитопения, анемия (гемоглобин менее 90 г/л), беременность, прием противозачаточных средств.

Исследование показателей микроциркуляции. Регистрацию перфузии проводили с помощью метода НОФФ, реализуемого опытными образцами приборотометра с оценкой функции сосудов (АО «Елатомский приборный завод», Россия) [8]. Метод НОФФ основан на анализе низкочастотных флукуаций рассеянного в ткани оптического сигнала в диапазоне частот $0 < f < 10$ Гц, где f – частота флукуаций, которая регистрируется фотоприемником на поверхности кожи на расстоянии 3–4 мм от некогерентного источника излучения – светодиода [8]. Как и в стандартном методе ЛДФ, только в низкочастотной области спектра, вычисляется спектральная плотность мощности флукуаций оптического сигнала на фотоприемнике, определяется ее первый момент, проводится нормировка на постоянную компоненту сигнала и т. д., в результате чего вычисляемый в ходе обработки сигнала показатель перфузии в методе НОФФ аналогичен такому же показателю в ЛДФ, так как вычисления проводятся по одним и тем же алгоритмам и сравнительные эксперименты *in vivo* дают схожие результаты [8]. Прибор оснащен тремя датчиками НОФФ для оценки показателей перфузии со встроенными нагревательными пластинами, а также манжетой тонометра и собственно тонометром. Прибор позволяет проводить оценку перфузии в нескольких локализациях в ходе окклюзионной и (или) тепловой проб с возможностью устанавливать фикси-

рованную величину окклюзии и температуру нагрева в автоматическом режиме для всех исследований.

Всех участников исследования просили воздержаться от курения минимум за 3 ч до измерения. Исследование проводили в кондиционируемом помещении при температуре воздуха 23–25 °С после 15-минутной адаптации обследуемого к температурным условиям помещения и положению тела. В момент измерения обследуемый находился в положении лежа. Датчики крепились на ладонной поверхности указательного пальца руки (датчик 1), на тыльной поверхности стопы в области первого межплюсневой промежутка (датчик 2), на подошвенной поверхности большого пальца стопы (датчик 3) (рис. 1).

Процедура измерения предполагала проведение окклюзионной пробы на руке (датчик 1) и тепловой пробы на тыле стопы (датчик 2) и большом пальце ноги (датчик 3). Сначала измерение проводили на левой стороне тела, затем на правой. Данные по всем параметрам для каждого пациента усреднялись по правой и левой стороне тела.

В ходе окклюзионной пробы пережатие кровотока в магистральных артериях руки проводилось в течение 120 с. В ходе тепловой пробы осуществляли локальный нагрев датчиков до $(42 \pm 0,5) \text{ } ^\circ\text{C}$.

Измерения на руке и ноге проводились одновременно, сначала на левой стороне тела, затем – на правой. Длительность полного цикла измерения составляет 10 мин, схема измерений показана на рис. 2.

В ходе исследования оценивали следующие параметры:

БУП^{*} – базовый уровень перфузии, оцененный до воздействия (до окклюзии или нагрева). В период регистрации БУП датчики находятся в термонеutralной температуре $(32 \pm 0,5) \text{ } ^\circ\text{C}$. БУП рассчитывается как медиана показателей перфузии за 60 с;

ТУП^{*}_j^{**} – тепловой уровень перфузии, рассчитывается как медиана показателей перфузии за j-ю минуту после включения нагрева;

ПУП_j^{**} – постокклюзионный уровень перфузии, рассчитывается как медиана показателей перфузии за j-ю минуту после снятия окклюзии;



Рис. 1. Процедура измерения показателей гемодинамики на приборе, реализующем метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ)

Fig. 1. : The measuring of hemodynamic parameters on the device implementing the incoherent optical fluctuation flowmetry (IOFF)

*i – номер датчика; **j – минута после воздействия (снятия окклюзии или включения нагрева).

Сегодня нет единого определения реактивности микроциркуляции. В данной работе под реактивностью понимали относительное увеличение перфузии в ответ на вазодилатационный стимул (ПУП_j_{отн} и ТУП_i_{отн}). Этот параметр рассчитывался как отношение теплового (ТУП) или окклюзионного (ПУП) уровня перфузии к базовому уровню перфузии.

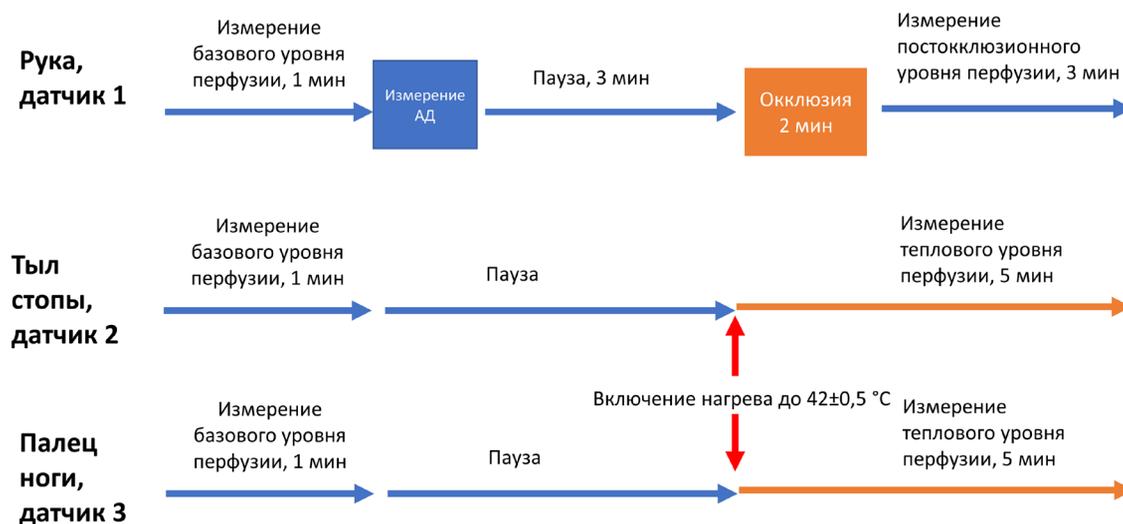


Рис. 2 Схема проведения измерений

Fig. 2. Scheme of measurements

Характеристика групп

Table 1

Characteristics of groups

Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p
Возраст на момент включения, лет	24,0 [23,0; 25,0]	28,0 [23,2; 31,8]	0,14
ИМТ, кг/м ²	20,60 [18,90; 23,00]	22,10 [21,70; 24,13]	0,079
Гемоглобин, г/л	138 [128; 144]	150 [148; 151]	<0,001*
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	4,56 [4,30; 4,84]	5,05 [4,95; 5,16]	0,001*
Средний объем эритроцита, фл.	88,2 [84,9; 92,9]	89,5 [86,6; 92,0]	>0,9
Гематокрит, %	40,6 [38,3; 42,0]	44,2 [44,0; 46,5]	0,001*
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	263 [223; 281]	236 [203; 242]	0,11
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,30 [4,50; 6,10]	5,15 [4,53; 5,85]	0,8
СОЭ, мм/ч	7,0 [4,0; 11,0]	5,0 [4,0; 7,5]	0,4
Креатинин, мкмоль/л	62 [58; 75]	80 [70; 90]	0,007*
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	104 [85; 112]	107 [96; 112]	0,5
Общий холестерин, мкмоль/л	4,30 [3,90; 5,00]	4,61 [3,97; 4,88]	0,7
Триглицериды, мкмоль/л	0,56 [0,50; 0,76]	0,60 [0,52; 0,66]	0,4
Глюкоза, мкмоль/л	4,95 [4,74; 5,24]	5,16 [5,00; 5,39]	0,3
ЛПНП, мкмоль/л	2,23 [1,91; 2,75]	2,47 [2,17; 2,78]	0,3
ЛПВП, мкмоль/л	1,85 [1,71; 2,15]	1,58 [1,51; 1,82]	0,063
НbA1c, %	5,25 [5,10; 5,40]	5,22 [5,07; 5,45]	0,8

Примечание: * – различия статистически значимы; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; НbA1c – гликированный гемоглобин.

Параметр отображает то, во сколько раз перфузия выросла в ответ на стимул.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных проводили в программе «R Studio 1.4.1106» (RStudio PBC, USA) с помощью языка программирования R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). В ходе анализа количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Различия между группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические нормы. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (протокол № 2 от 13 февраля 2020 г.). Каждый участник исследования подписывал добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-демографическая характеристика групп приведена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и большинству лабораторных показателей. В исследование набирались здоровые добровольцы, и анализируемые показатели были в рамках референсных значений (в соответствии с критериями включения и исключения). У мужчин отмечались

более высокие уровни эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, чем у женщин, что свойственно лицам мужского пола и отображается в полспецифических границах нормы. Кроме того, у мужчин был более высокий уровень креатинина, однако фильтрационная функция почек, оцененная по СКФ в двух группах, не различалась. В табл. 2 приведены результаты оценки анализируемых параметров перфузии.

У женщин уровень базовой перфузии был значительно ниже, чем у мужчин, на руке и волосистой коже ноги. На пальце ноги мы также видим тенденцию к более низкому уровню БУП у женщин, чем у мужчин, однако эта тенденция не достигает статистической значимости (3,3 [2,1; 5,8] vs. 6,8 [3,1; 9,3], $p=0,3$). Абсолютные уровни ТУП_{i_j} и ПУП_j значительно не отличались у лиц разных полов (рис. 3). Расчет соотношения БУП на руке и на ноге значимо не различался в группах разного пола.

Для сравнения реактивности гемодинамики было оценено относительное увеличение перфузии в ответ на стимулы (ПУП_{отн} и ТУП_{отн}) (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, относительное увеличение перфузии у женщин значительно выше, чем у мужчин, в ответ как на окклюзию (датчик 1), так и на нагрев на тыле стопы (датчик 2). Особенно выражены различия реактивности в ответ на нагрев: в области первого межплюсневового промежутка на 3-й минуте нагрева у женщин перфузия выросла в 5,39 [4,32; 6,64] раза, у мужчин – в 3,47 [3,13; 4,65] раза ($p=0,018$).

Показатели перфузии, оцененные в ходе окклюзионной и тепловых проб

Table 2

Perfusion values assessed during occlusal and thermal tests

Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p
<i>Окклюзионная проба на руке</i>			
БУП1	10 [6; 13]	15 [10; 19]	0,035*
ПУП_1	17,7 [11,6; 20,9]	17,4 [13,8; 21,4]	0,7
ПУП_2	16,1 [10,2; 19,0]	19,5 [14,2; 23,4]	0,3
ПУП_3	14,1 [6,0; 16,8]	15,5 [12,5; 22,1]	0,3
<i>Тепловая проба на тыле стопы</i>			
БУП2	0,78 [0,68; 0,97]	1,13 [0,99; 1,29]	0,003**
ТУП2_1	1,63 [1,54; 1,85]	1,88 [1,81; 2,59]	0,10
ТУП2_2	3,28 [2,79; 4,14]	3,75 [3,38; 4,27]	0,4
ТУП2_3	4,41 [3,61; 5,26]	4,35 [3,71; 5,02]	0,7
ТУП2_4	4,42 [3,72; 5,11]	4,32 [3,63; 4,78]	0,5
ТУП2_5	3,87 [3,38; 4,48]	4,00 [3,49; 4,29]	>0,9
<i>Тепловая проба на подушечке большого пальца стопы</i>			
БУП3	3,3 [2,1; 5,8]	6,8 [3,1; 9,3]	0,3
ТУП3_1	7,8 [5,4; 11,7]	10,9 [9,2; 14,5]	0,14
ТУП3_2	12 [9; 18]	17 [15; 21]	0,11
ТУП3_3	14,6 [10,5; 21,4]	20,1 [18,5; 21,7]	0,14
ТУП3_4	17,0 [10,9; 25,1]	20,0 [18,4; 21,6]	0,3
ТУП3_5	17 [13; 24]	20 [19; 22]	0,2
<i>Соотношения БУП на руке и на ноге</i>			
БУП1/БУП2	11,7 [8,3; 14,4]	16,0 [8,9; 17,9]	0,2
БУП1/БУП3	2,23 [1,20; 3,07]	2,54 [1,97; 2,98]	0,6

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы ($p < 0,01$).

При этом на неволосистой коже ноги (подушечка большого пальца) уровень перфузии значимо не различался у мужчин и женщин.

В данном исследовании проводилось комплексное измерение как тепловой, так и постокклюзионной гиперемии у здоровых добровольцев разного пола. Это позволяло провести комплексную оценку разных механизмов вазодилатации.

Считается, что постокклюзионная гиперемия зависит от функции эндотелия и включает в себя как миогенные, так и метаболические факторы. В реализацию постокклюзионной гиперемии вносят вклад аксон-рефлекс, кальций-активированные калиевые каналы с большой проводимостью, предполагается участие эндотелиальных факторов гиперполяризации, на подушечках пальцев ответ, по-видимому, частично зависит от NO [9–11]. Таким образом, оценку постокклюзионной гиперемии можно использовать в качестве инструмента для выявления общих изменений функции микрососудов [10]. На сегодняшний день методика проведения окклюзионной пробы не стандартизирована. Время окклюзии, используемое в исследованиях постокклюзионной гиперемии кожи предплечья, обычно варьирует от 1 до 5 мин [9]. Нами использовалась окклюзия в 2 мин, так как она

позволяет добиться значимой вазодилатации, легко переносится обследуемыми и применяется в ряде исследований [12–14].

Тепловая проба – одна из наиболее широко применяемых в изучении микрогемодинамики. Классическая кривая тепловой гиперемии при длительном нагреве обычно включает в себя пик (в значительной степени зависит от действия сенсорных нервов) и дальнейшее длительное плато перфузии (в значительной степени зависит от выделения NO, а также эндотелиальных факторов гиперполяризации) [11]. Нагрев до 42 °C позволяет добиться максимальной вазодилатации и легко переносится обследуемыми, поэтому часто используется в исследованиях. Наиболее распространенный алгоритм проведения тепловой пробы предполагает длительный период нагрева (20–80 мин) [10, 15]. Однако в прошлых исследованиях [16] нами было продемонстрировано, что использование сокращенного алгоритма исследования (3–5 мин нагрева) с быстрой скоростью нагрева (2 °C/c) до 42 °C позволяет с высокой информативностью выявлять пациентов с поражением микрогемодинамики.

Исследование показало, что базовый уровень перфузии, измеренный методом НОФФ, выше у мужчин, чем у женщин, на подушечке пальца руки и на

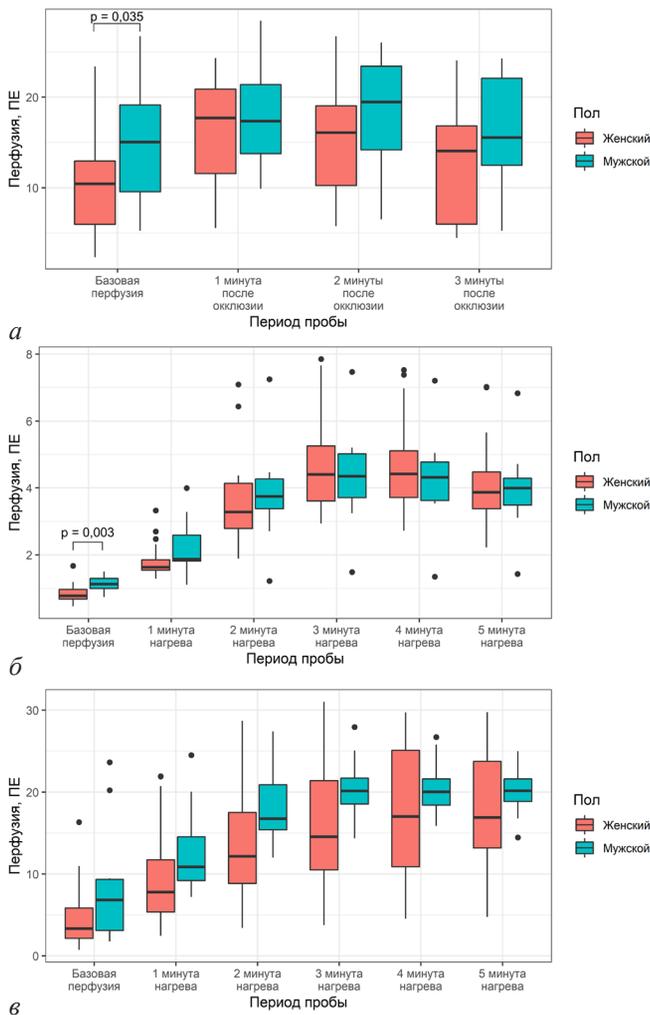


Рис. 3. Медиана перфузии у мужчин и женщин при проведении окклюзионного теста на руке (а), теплового теста на тыле стопы (б), теплового теста на подушечке большого пальца стопы (в)

Fig. 3. Median perfusion of men and women during the occlusion test on the hand (a), the local heating test on the dorsum of the foot (b), and the local heating test on the pad of the toe (c)

тыле стопы. Эти данные соотносятся с результатами когортного исследования SCAPIS [5], в котором на 1557 людях было продемонстрировано, что базовая перфузия, измеренная методом ЛДФ, у мужчин выше, чем у женщин, а также с результатами ряда других работ [7, 17].

При этом на коже стопы БУП у мужчин значимо не отличался от такового у женщин; однако мы видим тенденцию к более низкому уровню БУП у женщин, чем у мужчин (3,3 [2,1; 5,8] vs. 6,8 [3,1; 9,3], $p=0,3$). Отсутствие статистической значимости различий может быть обусловлено небольшим размером выборки. Также отсутствие значимых половых различий в коже этой области может быть обусловлено как особенностями иннервации неволосистой кожи стоп, так и более толстым роговым слоем на стопах у мужчин, чем у женщин. Толщина рогового слоя влияет на количество сосудов, попадающих в зондируемую область; на ступнях с толстым роговым слоем уровень перфузии в коже может быть ложно занижен.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить системные половые различия базовой перфузии: более низкие показатели у женщин и более

высокие у мужчин. За счет системности половых различий, они нивелируются при расчете соотношения перфузии на коже руки и ноги. Поэтому соотношение перфузии на руке и ноге значимо не различалось у мужчин и женщин.

Более низкий уровень перфузии в покое у женщин может быть обусловлен большим тонусом сосудов у женщин, чем у мужчин. Повышенный тонус сосудов проявляется в вазоконстрикции и, как следствие, в снижении объемного кровенаполнения и перфузии [18].

Другое возможное объяснение различий в базовой перфузии у мужчин и женщин – половые особенности гематологических показателей. Так, у мужчин более высокий уровень гемоглобина может приводить к более высоким показателям перфузии, так как гемоглобин – основной хромофор крови, который детектируется оптическим методом. Таким образом, значимые различия в базовой перфузии могли быть связаны не только с характеристикой сосудов (тонус сосудистой стенки), но и с половыми особенностями гематологических показателей (более высокий гематокрит у мужчин) или совокупностью этих факторов. Стоит отметить, что концентрация гемоглобина в крови действительно может оказывать влияние на абсолютные показатели перфузии и создает неоднозначность в трактовке результатов, однако концентрация гемоглобина не может повлиять на относительное увеличение перфузии как показатель реактивности сосудов.

Так, в нашем исследовании было показано, что у женщин реактивность сосудов кожи, оцененная на пальце руки и стопе, значимо выше, чем у мужчин. Отсутствие единого определения и алгоритмов расчета реактивности микроциркуляции приводит к сложностям и неоднозначности трактовки результатов разных исследований. В этом исследовании за реактивность принимали относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзионный и тепловой стимул, т. е. то, во сколько может возрасти перфузия за счет вазодилатации. В ряде исследований также было продемонстрировано большее увеличение перфузии в ответ на стимулы у женщин, чем у мужчин. В частности, полученные данные соотносятся с результатами работы А. Stupin et al. (2019) [2], проведенной на молодых здоровых добровольцах. Авторами было показано, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии, измеренной на коже предплечья, у женщин значимо выше, чем у мужчин. В своем исследовании авторы пользовались сходной трактовкой реактивности и рассчитывали относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзию, измеренное методом ЛДФ. Также в исследовании В. И. Подзолкова и др. (2012) [17] было показано, что относительный прирост перфузии в постокклюзионный период выше у здоровых женщин, чем у мужчин, причем половые различия пропадали у пациентов с АГ. В когортном популяционном Маастрихтском исследовании [4], проведенном на пациентах с СД 2 типа, также было показано, что у женщин увеличение кожной перфузии в ответ на локальное тепловое воздействие выше, чем у мужчин.

Относительное увеличение перфузии в ответ на стимул

Table 3

Relative increase in perfusion in response to the stimulus

Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p-value
<i>Окклюзионная проба на руке</i>			
ПУП_1 отн.	1,93 [1,37; 3,02]	1,14 [1,01; 1,74]	0,011*
ПУП_2 отн.	1,86 [1,41; 2,36]	1,25 [1,06; 1,35]	0,020*
ПУП_3 отн.	1,57 [1,10; 1,98]	1,09 [0,91; 1,35]	0,059
<i>Тепловая проба на тыле стопы</i>			
ТУП2_1 отн.	2,14 [1,98; 2,55]	1,84 [1,64; 1,95]	0,10
ТУП2_2 отн.	4,24 [3,64; 5,29]	3,06 [2,91; 3,67]	0,031*
ТУП2_3 отн.	5,39 [4,32; 6,64]	3,47 [3,13; 4,65]	0,018*
ТУП2_4 отн.	5,28 [4,42; 6,55]	3,29 [3,20; 4,56]	0,013*
ТУП2_5 отн.	4,62 [4,20; 5,77]	3,18 [2,82; 4,09]	0,018*
<i>Тепловая проба на подушечке большого пальца стопы</i>			
ТУП3_1 отн.	2,32 [1,65; 2,65]	2,03 [1,30; 3,07]	0,7
ТУП3_2 отн.	3,24 [2,64; 4,53]	3,18 [1,83; 5,48]	0,8
ТУП3_3 отн.	3,97 [2,87; 5,29]	3,36 [2,16; 6,65]	0,8
ТУП3_4 отн.	4,71 [2,97; 5,83]	3,44 [2,09; 6,86]	0,7
ТУП3_5 отн.	4,29 [2,69; 6,81]	3,36 [2,06; 7,04]	0,6

* – различия статистически значимы (p<0,05).

Однако в литературе можно найти и другую трактовку оценки половых различий микроциркуляции. В вышеупомянутом исследовании SCAPIS пиковая перфузия после окклюзии была выше у мужчин, чем у женщин [5]. Однако в исследовании SCAPIS авторы уделяют внимание не относительному увеличению показателей микроциркуляции по сравнению с периодом до окклюзии, а абсолютным пиковым значениям перфузии в период после снятия окклюзии. Таким образом, исследуемый параметр перфузии ближе всего к параметру ПУП_1 и не характеризует реактивность как таковую (в соответствии с определением реактивности, которое мы используем в этом исследовании). Расчет же относительного увеличения перфузии, характеризующего реактивность, в исследовании SCAPIS не дал однозначных результатов [5].

В работе O. Schlager et al. [6] исследователи заключают, что у подростков мужского пола реактивность микроциркуляции выше, чем у подростков женского пола. Однако в своем исследовании под реактивностью авторы понимали абсолютный уровень перфузии в постокклюзионный период, а не ее относительное увеличение. Кроме того, эта работа была выполнена на детях и подростках (учащиеся школы и детского сада), а возраст существенно влияет на параметры микрогемодинамики [4, 6]. Сказанное выше хорошо иллюстрирует трудности и путаницу, которые вызывает отсутствие единых алгоритмов расчета и трактовки термина «реактивность».

Таким образом, полученные нами результаты показали более высокую реактивность (относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзионный и тепловой стимул) у женщин, чем у мужчин, оценен-

ную методом НОФФ. Полученные результаты соотносятся (или не противоречат) большинству литературных данных, полученных другими методами оценки перфузии. Анализ пол-ассоциированных различий микроциркуляции необходим для расчета пол-специфических норм в исследовании гемодинамики.

Понимание половых особенностей регуляции микроциркуляции может пролить свет на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что мужчины более подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и имеют более высокую сердечно-сосудистую смертность. Поэтому мужской пол считается самостоятельным немодифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска [19]. Есть предположение, что именно детерминированные полом особенности эндотелиальной функции могут лежать в основе более низкого сердечно-сосудистого риска у женщин по сравнению с мужчинами [3]. Половые особенности гемодинамики и эндотелиальной функции могут быть обусловлены протективным действием эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [20, 21]. Ранее было продемонстрировано, что и другие сердечно-сосудистые факторы риска тоже ассоциированы с нарушениями микрогемодинамики, в том числе возраст [22], курение [23], дислипидемия [24], сахарный диабет [15] и др. Тесная патофизиологическая взаимосвязь параметров микроциркуляции и сердечно-сосудистых факторов риска (в том числе мужского пола) свидетельствует о перспективности оценки кожной микрогемодинамики для более точной стратификации сердечно-сосудистого риска и более глубокого понимания патогенеза кардиоваскулярной патологии. Также известно, что мужской пол

является фактором риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19. Одна из гипотез, объясняющих такие половые различия, – меньшее эндотелийпротективное действие эстрогенов у мужчин, чем у женщин [25]. Таким образом, исследование половых различий микрогемодинамики может пролить свет на пол-ассоциированные особенности течения социально-значимых заболеваний.

Заключение

Проведено первое пилотное исследование, оценивающее пол ассоциированные различия показателей микрогемодинамики методом НОФФ. Исследование показало, что уровень базовой перфузии значимо выше у мужчин, чем у женщин, на пальце руки и тыле стопы. Также у женщин в среднем отмечалось большее относительное увеличение перфузии в ответ на нагрев и окклюзию на пальце руки и тыле стопы, соответственно.

Полученные данные могут быть полезны для установления полоспецифических норм в исследовании гемодинамики, а также более глубокого понимания половых различий в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы.

Ограничения исследования. В исследование были включены небольшие группы обследуемых. Полученные результаты могут быть применимы на популяцию людей молодого и среднего возраста, так как известно, что половые различия могут зависеть от возраста обследуемых [4, 6].

В исследовании мы не учитывали фазу менструального цикла у женщин. Ряд исследований демонстрируют, что вариации уровня половых гормонов в разные фазы цикла могут влиять на микрососудистую функцию, однако обзор литературы [26], проведенный С. G. Turner et al. (2020), показал, что однозначных данных по этому вопросу на сегодняшний день нет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Источник финансирования / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Разработка методики выявления нарушений кожной микроциркуляции, ассоциированных с диабетическими микроангиопатиями» (МК-4421.2022.3, соглашение № 075-15-2022-669). / This work was supported by grant of the President of the Russian Federation «Development of techniques for detecting skin microcirculatory disorders associated with diabetic microangiopathies» (МК-4421.2022.3; Agreement № 075-15-2022-669).

Литература / References

1. Cankar K, Finderle Ž. Gender differences in cutaneous vascular and autonomic nervous response to local cooling // *Clin Auton Res.* 2003;13(3):214–220. Doi: 10.1007/s10286-003-0095-5.

2. Stupin A, Stupin M, Baric L, Matic A, Kolar L, Drenjancevic I. Sex-related differences in forearm skin microvascular reactivity of young healthy subjects // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;72(4):339–351. Doi: 10.3233/CH-180483.

3. Brar V, Gill S, Cardillo C, Tesouro M, Panza JA, Campia U. Sex-specific effects of cardiovascular risk factors on endothelium-dependent dilation and endothelin activity in middle-aged women and men // *PLoS One.* 2015;10(3):e0121810. Doi:10.1371/journal.pone.0121810.

4. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Schouten JSAG, Kroon AA, Van Der Kallen CJH, Henry RMA, Koster A, Dagnelie PC, Schaper NC, Schram MT, Stehouwer CDA. Cardiovascular risk factors as determinants of retinal and skin microvascular function: The Maastricht Study // *PLoS One.* 2017;12(10):e0187324. Doi: 10.1371/journal.pone.0187324.

5. Jonasson H, Bergstrand S, Fredriksson I, Larsson M, Östgren CJ, Strömberg T. 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 – Hear Circ Physiol.* 2020;318(4):H908–15. Doi:10.1152/ajp-heart.00668.2019.

6. Schlager O, Giurgea A, Hammer A, Charwat-Resl S, Margeta C, Mueller M et al. Impact of age and gender on microvascular function // *Eur J Clin Invest.* 2014;44(8):766–774. Doi:10.1111/eci.12293

7. 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. – Т. 20, № 8. – С. 48–55. [Omelyanenko KV, Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Korolev AI, Dadaeva VA, Akasheva DU, Drapkina OM. Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):48–55. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800-2021-3111.

8. Lapitan D, Rogatkin D. Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study // *J Biophotonics.* 2021;14(5):e202000459. Doi: 10.1002/jbio.202000459.

9. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time // *Journal of pharmacological and toxicological methods.* 2004;50(1):73–78. Doi:10.1016/j.vascn.2004.02.002.

10. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

11. Cracowski JL, Roustit M. Human skin microcirculation // *Compr. Physiol.* 2020;10(3):1105–1154. Doi:10.1002/cphy.c190008.

12. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *Journal of hypertension.* 2002;20(9):1753–1757. Doi:10.1097/00004872-200209000-00018.

13. Yvonne-Tee GB, Rasool AHG, Halim AS, Wong AR, Rahman ARA. Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function // *Clinical hemorheology and microcirculation.* 2008;38(2):119–133.

14. Gul KM, Ahmadi N, Wang Z, Jamieson C, Nasir K, Metcalfe R, Hecht HS, Hartley CJ, Naghavi M. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment // *Vascular Medicine.* 2009;14(2):143–148. Doi: 10.1177/1358863X08098850.

15. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dys-

function non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: A systematic review with meta-analysis // *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16:1–12. Doi:10.1186/s12933-016-0487-1.

16. Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Rogatkin DA, Shekhyan GG, Krasulina KA, Kulikov AV, Makmatov-Rys MB, Paleev FN. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2021;78(3):247–257. Doi: 10.3233/CH-201016.

17. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, Л. В. Васильева, В. В. Матвеев, Н. А. Колесниченко // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 746–751. [Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, Kolesnichenk NA. Sex characteristics of the microcirculation in healthy subjects and in patients with the first degree arterial hypertension // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):746–751. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.

18. Рогаткин Д. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А. и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? // *Альм. клин. мед.* – 2019. – Т. 47, № 7. – С. 662–668. [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Shekhyan GG, Kozlova KA, Makmatov-Rys MB. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? // *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(7):662–668. (In Russ.)]. Doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.

19. Артериальная гипертензия у взрослых : клин. рекомендации – 2020 // *Рос. кардиолог. журн.* – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 // *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

20. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy // *Biology of sex differences*. 2017;8(1):1–16. Doi:10.1186/s13293-017-0152-8.

21. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? // *Climacteric*. 2018;21(3):267–275. Doi: 10.1080/13697137.2018.1441822.

22. Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. Age-related changes of skin blood flow during postocclusive reactive hyperemia in human // *Ski Res Technol*. 2013;19(1):e174–e181. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00624.x

23. Kharin AV, Averyanova IV, Vdovenko SI. Assessing morphofunctional state of microcirculation channel in smoking young males // *Heal Risk Anal*. 2019;2019(3):112–117. Doi: 10.21668/health.risk/2019.3.13.eng.

24. Jekell A, Kalani M, Kahan T. Skin microvascular reactivity and subendocardial viability ratio in relation to dyslipidemia and signs of insulin resistance in non-diabetic

hypertensive patients // *Microcirculation*. 2022;29(2):e12747. Doi: 10.1111/micc.12747.

25. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / И. З. Чхаидзе, Д. А. Лиознов, Н. Н. Петрищев, Д. А. Ниаури // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 4–13. [Chkhaidze IZ, Lioznov DA, Petrishchev NN, Niauri DA. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(4):4–13. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

26. Turner CG, Stanhewicz AE, Wong BJ. Female Sex Hormone Effects on the Vasculature: Considering the Validity of Restricting Study Inclusion to Low-Hormone Phases // *Front Physiol*. 2020;(11):596507. Doi: 10.3389/fphys.2020.596507.

Информация об авторах

Глазков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: staagl@gmail.com.

Глазкова Полина Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: polinikul@mail.ru.

Куликов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, доцент, проректор, декан медицинского факультета, Московский государственный областной университет, старший научный сотрудник отдела изучения образа жизни и охраны здоровья населения, Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, Москва, Россия, e-mail: zdolsk2@gmail.com.

Рогаткин Дмитрий Алексеевич – д-р техн. наук, зав. лабораторией медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: rogatkin@medphyslab.com.

Authors information

Glazkov Alexey A. – M. D., Phd, Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: staagl@gmail.com

Glazkova Polina A. – M. D., Phd, Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: polinikul@mail.ru.

Kulikov Dmitry A. – M. D., Phd, Associate Professor, Vice-Rector, Dean of the Medical Faculty of the Moscow Region State University, Senior Researcher of the Department of lifestyle studies and public health protection, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia, e-mail: zdolsk2@gmail.com.

Rogatkin Dmitry A. – Phd, Head of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: rogatkin@medphyslab.com.