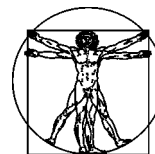


DOI: 10.15593/RZhBiomech/2019.4.09

УДК 616-005.1:616-001.36



**Российский
Журнал
Биомеханики**
www.biomech.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕЗИСТИВНЫХ АРТЕРИЙ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

М.М. Манцкава^{1,2}, Н.Г. Момцелидзе²

¹ Университет Европы, Грузия, 0141, Тбилиси, пр. Гурамишвили, 76, e-mail: mantskavamaka@bk.ru

² Центр экспериментальной биомедицины им. Ивана Бериташвили, Грузия, 0161, Тбилиси, ул. Готуа, 14, e-mail: biomedicine.med@gmail.com

Аннотация. Исследования резистивных сосудов, оценка их функционального состояния является одним из ключевых вопросов кровообращения с точки зрения физики, ангиологии, реологии, биомеханики крови и смежных с ними наук. В статье рассмотрены некоторые физические величины, которые описывают функциональное состояние резистивных артерий. Такие физические составляющие, как толщина интимедиального слоя, коэффициенты резистентности резистивных артерий и модуль Юнга, по результатам данного исследования оказались интересными как патофизиологические маркеры, способные отражать изменение сосудистой стенки на очень ранних этапах, когда других предвестников болезни еще не существует. Очень важно продолжать исследования в этом направлении с целью углубления, транспортировки и обобщения полученных данных на масштабные когортные исследования.

Ключевые слова: толщина интимедиального слоя, резистивные артерии, модуль Юнга, реология.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрисосудистые изменения при патологических и физиологических процессах обеспечивают адекватное кровоснабжение, от которого зависят компенсаторные механизмы при патологических ситуациях и нормальная жизнедеятельность тканей и органов при физиологических условиях. Внутрисосудистая изменчивость важна для регулирования циркуляции крови в целом. Резистивные сосуды, находясь на анатомическом рубеже макро- и микроциркуляции, подобно кранам регулируют ток крови и позволяют органам и тканям потреблять то количество кислорода, которое необходимо в данный момент по ситуации, тем самым обеспечивая трофическое свойство крови.

Стенки резистивных артерий состоят из трех слоев: гиперэхогенных наружного и внутреннего слоев (адвентиций и интима), которые разделены гипозэхогенным медиальным слоем. В норме толщина межинтимедиального слоя в дистальных участках резистивных артерий не превышает 1 мм, однако при патологических условиях и различных заболеваниях толщина межинтимедиального слоя необратимо меняется. Ультразвуковое исследование позволяет выявить патологические изменения сосудистой стенки уже на ранних сроках заболевания [2] путем определения толщины сосудистой стенки, ее эхоструктуры, эхогенности, формы поверхности.

© Манцкава М.М., Момцелидзе Н.Г., 2019

Манцкава Майя Михайловна, д.б.н., профессор медицинской школы, начальник департамента реологии и диагностико-аналитических сервисов, Тбилиси

Момцелидзе Нана Гогиевна, д.б.н., Тбилиси

Кроме изменений толщины этого слоя, очень важна реактивная способность резистивных артерий. Именно реакция стенок резистивных артерий на воздействие тока крови, которое вызывает компрессионное давление по поперечному направлению в отношении тока крови, регулирует циркуляцию крови на рубеже макро- и микрокровообращения. Функциональное состояние резистивных сосудов характеризуется реакцией сосудов на реактивную гиперемия. Для этого мы измеряли коэффициент резистентности резистивных сосудов. Функциональное состояние резистивных артерий также зависит от модуля Юнга, который отображает способность материала сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации [1]. В случае резистивных артерий модуль Юнга характеризует дилатационную возможность резистивных сосудов и отражает изменения эластических свойств, которые прямо пропорциональны количеству коллагена в стенке и обратно пропорциональны жесткости. Если учесть, что резистивные артерии являются основными регуляторами кровообращения, то становится понятным, насколько важно их детальное описание с точки зрения диагностики и превенции болезней. Наш интерес и цель исследования состояли в разработке метода исследования функционального состояния резистивных артерий путем комплексного измерения толщины интимомедиального слоя, резистентности резистивных артерий и модуля Юнга у молодых людей для определения нормативных клинических величин в контрольной группе. При осуществлении исследования появилась необходимость расширения протокола исследований с целью углубления изучения вопроса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 24 здоровых молодых человека в возрасте $24,4 \pm 2,3$ лет. Посредством специальных опросников, по анализу общей картины крови (*HumanCount*, Германия), а также измерением общего артериального давления (манометр «Пульс», Россия) было оценено состояние всех добровольцев, что соответствовало дефиниции соматического здоровья («практически здоров»). Надо сказать, что опросник не имел целью контролирование наследственных факторов предрасположенности. Всем добровольцам измеряли стандартным методом толщину интимомедиального слоя в радиальной артерии портативным УЗИ с встроенным аппаратом Доплера (*DOP – 4;8 Gr*, Германия). Измерение производилось трехкратно, за результат измерения принималось среднее арифметическое значение. Толщина интимомедиального слоя измерялась в миллиметрах. Тем же аппаратом было проведено исследование резистентности резистивных артерий в месте пульсации стандартным тестом. Определение коэффициента резистентности резистивных артерий было основано на сравнении скорости кровотока при постишемической (реактивной) гиперемии, возникающей в результате стандартной остановки местного кровотока длительностью 60 с фоновым значением кровотока в месте пульсации на запястье. Стандартизованную ишемию вызывали при помощи компрессии плечевой артерии, кривую кровотока анализировали при помощи аппарата текстурного анализа (*TAS-plus*, Германия). Коэффициент резистентности резистивных артерий обозначался буквой *M*, рассчитывался формулой $M = (V_{п. исх}/V_{фон}) 100\%$, где $V_{п. исх}$ – скорость объемного кровотока в месте пульсации на запястье после стандартной ишемии длительностью в 1 мин; $V_{фон}$ – скорость объемного фонового кровотока в месте пульсации на запястье без воздействия. Коэффициент резистентности резистивных артерий измерялся в процентах [3].

Модуль эластичности Юнга определялся как напряжение сосудистой стенки на 1 см^2 толщины стенки при увеличении диаметра сосуда в два раза, обозначался буквой *E*, рассчитывался по формуле $E = \Delta p/\Delta d \cdot D/h$, где *E* – модуль Юнга; *D* – средний

диаметр артерии; Δ – изменение диаметра; D_s – диаметр во время систолы; Δp – разница между средним систолическим и средним диастолическим давлением. Модуль Юнга измерялся в дин/см². В соответствии с Хельсинской конвенцией о научных исследованиях [4] участники были информированы о включении в исследование деперсонифицированного метода, было составлено информированное согласие, которое подписали все включенные в исследование добровольцы.

При анализе данных появилась необходимость углубления исследования.

Показатель агрегации эритроцитов рассчитывался при помощи оригинального метода *Georgian Method* [7], измерялся в процентах, фибриноген и вязкость плазмы исследовались при помощи анализатора *Coatron1* (Германия). Фибриноген измерялся в г/л, вязкость плазмы крови в сП. Статистический анализ проводили при помощи статистического анализатора *Origin (Microsoft, USA)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При решении поставленной задачи мы обрабатывали группу фактически здоровых молодых людей. В процессе выстраивания рядов значений толщины интиммедиального слоя, коэффициента резистентности резистивных артерий и модуля Юнга были получены нехарактерные отклонения от медианы в пяти случаях. В четырех из них оказались однородными скачки, т.е. у четырех молодых людей были выявлены отклонения во всех трех исследуемых параметрах, а у одного из пяти добровольцев регистрировались сильные отклонения толщины интиммедиального слоя и модуля Юнга при сохраненном коэффициенте резистентности резистивных артерий по сравнению с 19 добровольцами. Основываясь на законах статистики, мы проанализировали ряды исследуемых параметров при $n = 19$ (табл. 1), однако логические суждения не давали возможность исключить пять случаев как артефакты ввиду тщательной проработки и стандартизации исследуемой группы. Это навело нас на мысль поиска централизованной причины нехарактерных изменений исследуемых параметров. Оказалось, что у всех пяти молодых людей в родстве (родители родителей и/либо родственники второй очереди, родителей родителей) были случаи гипертонических кризов (гипертоническая болезнь либо артериальная гипертензия – диагноз не установлен) и инсульты (геморагический, ишемический – диагноз не установлен). Таким образом, открылся удивительный факт, который, с одной стороны, имеет объяснение и подтверждает, что гипертония передаётся по наследству, а, с другой стороны, ответственны за это несколько десятков генов, которые вместе увеличивают риски сердечно-сосудистых заболеваний. Такое открытие сделала международная команда исследователей, проанализировав ДНК почти трёхсот тыс. пациентов.

Результаты работы огромного международного консорциума, объединяющего более 200 университетов, научно-исследовательских институтов и медицинских центров со всего мира, опубликованы в последнем номере *Nature*.

Таблица 1

Средние показатели исследуемых параметров у здоровых молодых людей (M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение)

№	Параметр	M	σ
1	Толщина интиммедиального слоя, мм	0,80	0,06
2	Резистентность резистивных артерий, %	150	25
3	Модуль Юнга, МПа	248	59

International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies (ICBP-GWAS) провёл крупномасштабное полногеномное исследование ДНК с целью обнаружения генов, ответственных за повышенное кровяное давление, которое приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям и инсультам, являясь одной из основных причин смерти современного человека. Тот факт, что гипертония в той или иной степени наследуется, – общепринятое и устоявшееся мнение в медицинской среде. Стенки артерии чувствительны к повреждающему действию факторов риска, которым подвергается человек в течение всей жизни, именно этим можно объяснить фенотипические признаки семейной артериальной гипертензии, «диабетической стенки», генетическую программу, заложенную во время внутриутробного развития [5, 6]. Однако поиск генов, ассоциированных с традиционными формами гипертонии, всегда был делом трудоёмким и не слишком результативным, и поэтому любые количественные данные добавляют свой вклад в выстраивание этого суждения. Для этого надо провести более глубокое популяционное исследование аналогичным алгоритмом на большом массиве молодых людей, и мы собираемся это делать. Вместе с тем наше исследование показало, что функциональное состояние резистивных артерий активно участвует в возникновении болезней и неблагоприятных ситуаций (например, повышение давления). С другой стороны, даже такое небольшое по численности исследование может достоверно описать то, что функциональное состояние резистивных артерий изменено задолго до развития болезней, например таких, как артериальная гипертензия. Однозначно, что исследуемые нами параметры – толщина интиммедиального слоя, резистентность резистивных артерий, модуль Юнга – носят характер маркеров и могут участвовать в мониторинге и формировании превентивных мероприятий. Функциональное состояние резистивных артерий, процесс ремоделирования включают в себя стадии функциональных и морфологических изменений, приводящих к нарушению сосудистых функций [2]. Если на резистивные артерии смотреть как на главные регуляторы кровообращения, надо выделить их включение в приводящую и демпфирующую системы. Приводящая функция обеспечивает доставку адекватного количества крови к тканям и органам в соответствии с их запросами, а это соответствие регулируется посредством изменения диаметров сосудов, вплоть до ослепления капилляров. Демпфирующая функция обеспечивается эластичностью сосудов, в основном обеспечивает выравнивание волновых колебаний крови, которое нарушается с увеличением жесткости артериальной стенки. Естественно, когда мы говорим о состоянии резистивных артерий, важно учитывать коагуляционно-антикоагуляционные свойства и реологию крови. Исследование внутрисосудистых изменений не было главной целью работы. Несмотря на это, в связи с отклонениями в пяти случаях из 24 пришлось углубить исследования и оценить агрегационную способность эритроцитов, фибриноген и вязкость плазмы крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели исследуемых параметров пяти здоровых молодых людей, не входящих в группу, усредненные показатели которых приведены в табл. 1

№	Параметры	I	II	III	IV	V
1	Толщина интиммедиального слоя, мм	0,90	0,76	0,82	0,80	1,13
2	Резистентность резистивных артерий, %	200	200	185	200	155
3	Модуль Юнга, дин/см ²	250	272	239	240	382
4	Агрегация эритроцитов, %	25,0	22,0	19,8	24,0	22,5
5	Фибриноген, г/л	2,2	2,7	2,2	3,0	2,4
6	Вязкость плазмы, сП	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2

Параметры, описывающие реологию и коагуляцию/антикоагуляцию, полностью соответствовали нормативным данным. Это говорит в защиту сосудистого фактора как первичного регулятора кровообращения. Резистивные артерии, их нормальное функционирование, эластичность/жесткость, толщина интиммедиального слоя, безусловно, описывают состояние кровообращения и, по-видимому, могут рассматриваться как ранние маркеры поражения артерий даже при наличии наследственного компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование функционального состояния резистивных артерий путем определения толщины интиммедиального слоя, коэффициента резистентности резистивных артерий и модуля Юнга, стандартизация данных позволят выявить ранние признаки изменений сосудистой стенки, вызывающие ее жесткость и способствующие снижению эластичности. Даже малые ремоделирования сосудистой стенки можно уловить при полной комплексной оценке резистивных артерий, предложенной данным исследованием. По-видимому, перечень тестов, о которых говорится в статье, может быть использован в качестве ранних маркеров изменений состояния артерий во всех популяционных категориях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедев А.В., Бойко И.А. Зависимость прочности сваренных кровеносных сосудов от диаметра, толщины и модуля Юнга стенки [Электронный ресурс] // Биомедицинская инженерия и электроника. – 2014. – № 2. – URL: biofpe.esrae.ru/199-957 (дата обращения: 20.11.2019).
2. Шилов А.М., Чубаров М.В., Князева С.А. Влияние комплексной терапии бета-блокаторами III поколения и препаратами магния на резистивные артерии у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2003. – С. 7–10.
3. Mantskava M.M. New noninvasive method for measuring coefficient of microcirculation // Russian Journal of Biomechanics. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 15–28. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2016.1.06
4. Mchdlshvili G. Hemirheological changes in microcirculation: their mechanism and measurement technique // Indian Journal of Experimental Biology. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 32–40.
5. Nazarova O., Nazarov A. Impairment in arterial hypertension // Vestnik IVGMA. – 2012. – № 2. – P. 60–66. – URL: cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-sosudov-pri-arterialnoy-gipertenzii (accessed 19 November 2019).
6. Obrezan A., Bitsadze R. Structure of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetic cardiomyopathy/myocardial infarction // Vestnik SPBGU. Series 11. Medicine. – 2008. – № 2. – P. 47–50.
7. WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. – URL: www.ub.edu/reerca/Bioetica/doc/Declaracio_Helsinki_2013.pdf (accessed 20 November 2019).

CLINICAL MARKERS OF FUNCTIONAL CONDITION OF RESISTIVE ARTERIES IN THE YOUNG MEN

M.M. Mantskava, N.G. Momtselidze (Tbilisi, Georgia)

Research of resistive vessels, assessment of their functional state is one of the key issues of blood circulation from the point of view of physics, angiology, rheology, blood biomechanics and related sciences. The article examined some physical quantities that describe the functional state of resistive arteries. According to the results of our study, such physical components as the thickness of the intimal medial layer, the coefficient of resistance

of the resistive arteries and Young's module turned out to be interesting pathophysiological markers that can reflect the change in the vascular wall at earliest stages, when there are no yet other precursors of the disease. It is very important to continue research in this direction in order to deepen, transport and generalize our data to large-scale cohort studies.

Key words: thickness of layer between intima and media, resistive arteries, Young's modulus.

Получено 29 ноября 2019