

# НЕЙРОГЕННЫЕ ВАЗОМОЦИИ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

*И. С. Исхакова<sup>1</sup>, Л. А. Руюткина<sup>1</sup>, К. Ю. Николаев<sup>2</sup>, Д. С. Руюткин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России» (г. Новосибирск)

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск)

Целью статьи была оценка микроциркуляторных параметров нейрогенного диапазона у постменопаузальных женщин при различном углеводном обмене методом лазерной доплеровской флоуметрии. Среди обследованных 94-х женщин 58,0 ± 5,9 года в естественной постменопаузе выделили 3 группы: 1 (n = 52) — с сахарным диабетом 2 типа, 2 (n = 16) — с предиабетом, 3 (n = 26) — с нормогликемией. Выявлено: в группе 1 в сравнении с группой 3 снижены нейрогенные базальные и реперфузионные показатели, которые были изменены частично под влиянием инсулинорезистентности и артериального давления; в группе 3 увеличение концентрации липидов в крови при окклюзии и реперфузии усиливало вазодилатацию; ожирение способствует повышению нейрогенного тонуса независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

*Ключевые слова:* нейрогенный тонус, сахарный диабет 2 типа, предиабет, лазерная доплеровская флоуметрия, вазомоции.

---

**Исхакова Ирина Сергеевна** — аспирант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: tyutyunjon@mail.ru

**Руюткина Людмила Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-78-60, e-mail: larut@list.ru

**Николаев Константин Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», рабочий телефон: 8 (383) 373-09-89, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Руюткин Дмитрий Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ГБОУ ВПО «Новосибирский

*Введение.* Проблемы расстройств нейрогенной регуляции микроциркуляции привлекают внимание при формировании сердечно-сосудистой патологии, доказанными факторами риска которой служат метаболический синдром (МС) с его комплексом метаболических и гемодинамических расстройств и сахарный диабет 2 типа (СД2). В этом плане особенно важна популяция женщин в постменопаузе по ряду причин: именно на период перименопаузы приходится апогей дебютов СД2 (IDF, 2013); в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), облигатной характеристики МС, доказано формирование гиперсимпатотонуса вследствие гипоэстрогении. Кроме того, среди диабетических микроангиопатий появление именно периферической нейропатии зафиксировано уже при МС — на фоне дислипидемии и доклинической дисгликии [1].

Оценка ранних нейрогенных расстройств затруднена технически вследствие малого числа методик и неприменимости изолированной оценки нейрогенного компонента в повседневной клинической практике. В связи с этим интересно использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая с применением амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока позволяет неинвазивно оценить влияние миогенных, нейрогенных и эндотелиальных компонентов тонуса микрососудов.

*Цель исследования:* оценить микроциркуляторные параметры нейрогенного диапазона у женщин в естественной постменопаузе при различном состоянии углеводного обмена.

*Материалы и методы.* Обследовано 94 женщины  $58,0 \pm 5,9$  года в естественной постменопаузе (продолжительность  $8,4 \pm 6,9$  года). В зависимости от уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) выделили 3 группы (ВОЗ, 2011). 52 пациентки  $58,6 \pm 5,5$  года с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии составили группу 1; 16 женщин  $61,1 \pm 6,5$  года с впервые диагностированным предиабетом — группу 2; группу 3 (контрольную) — 26 женщин  $54,9 \pm 4,9$  года без нарушений углеводного обмена (НУО) ( $p_{1-3} = 0,005$ ,  $p_{2-3} = 0,001$ ). Длительность периода постменопаузы в группах 1–3 составила соответственно  $8,8 \pm 6,1$ ;  $12,7 \pm 8,8$  и  $4,8 \pm 5,0$  лет ( $p_{1-3} = 0,006$ ;  $p_{2-3} = 0,004$ ); АГ имели 46, 10 и 4 человека.

Определяли антропометрические параметры: вес, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД); показатели углеводного обмена: гликемию плазмы капиллярной крови натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом, HbA1c на автоанализаторе (Siemens, Германия-США) и С-пептид иммунохемилюминисцентным методом; липидные параметры: триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — колориметрическим методом; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 методом иммуноферментного анализа.

Состояние микроциркуляции оценивали методом ЛДФ, основанном на зондировании ткани лазерным излучением с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-М исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия), сочетающего две диагностические технологии: ЛДФ и оптическую тканевую оксиметрию [2]. С помощью вейвлет-анализа оценивали функционирование активных (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных) и пассивных (кардиальных и респираторных) факторов регуляции микроциркуляции. Для анализа резервных возможностей микрокровотока проводили окклюзионную пробу.

Рассчитывались показатели базальные: P<sub>MaNf</sub> (пиковая амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне), V<sub>raNf</sub> (пиковая амплитуда относительного количества эритроцитов в зондируемом объеме в диапазоне, связанном с нейрогенной модуляцией сосудистого тонуса), V<sub>ra/mNf</sub> (вклад амплитуды относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом объеме в нейрогенную модуляцию сосудистого тонуса относительно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции при окклюзии); окклюзионные: P<sub>MaNi</sub> (пиковая амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне при окклюзии), P<sub>Ma/3σNi</sub> (вклад амплитуды нейрогенных колебаний микрососудов в модуляцию сосудистого тонуса относительно средней модуляции кровотока), P<sub>Ma/mNi</sub> (вклад амплитуды нейрогенных колебаний микрососудов в модуляцию сосудистого тонуса относительно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции), V<sub>r<sub>f</sub>Ni</sub> (пиковая частота относительного количества эритроцитов в зондируемом объеме в диапазоне, связанном с нейрогенной модуляцией сосудистого тонуса при окклюзии) и постокклюзионные: P<sub>MaNg</sub> (пиковая амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне во время реперфузии), SO<sub>2aNg</sub> (пиковая амплитуда колебаний сатурации в диапазоне, связанном с нейрогенной модуляцией сосудистого тонуса при реперфузии), V<sub>raNg</sub> (пиковая амплитуда относительного количества эритроцитов в зондируемом объеме в диапазоне, связанном с нейрогенной модуляцией сосудистого тонуса при реперфузии), V<sub>ra/mNg</sub> (вклад амплитуды относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом объеме в нейрогенную модуляцию сосудистого тонуса относительно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции во время реперфузии).

Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS (версия 17.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ) для нормально распределенных параметров; при негаусовском распределении — медиану (Me), интерквартильный диапазон (25;75%); проводили корреляционный анализ по Спирмену и парциальный корреляционный анализ; сравнение 3-х групп при помощи поправки Бонферрони с использованием критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости  $p \leq 0,05$ . Все участники исследования подписывали информированное согласие. Диссертационная работа, в рамках которой проведено данное исследование, одобрена Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», протокол № 19 от 18 декабря 2009 года.

*Результаты.* В группах пациенток с НУО средние значения веса и ИМТ достоверно превышали таковые в группе 3, отмечая преобладание ожирения с избытком абдоминальной жировой ткани, более выраженного при наличии СД2 (табл. 1). Средние уровни АД систолического (АДс) и диастолического (АДд) в группах соответствовали категории повышенного нормального АД (ВОЗ, 1999), свидетельствуя о контролируемой АГ. ГПН в группе 1 отражала наличие СД2; при этом HbA1c, основной маркирующий критерий НУО, превышал достоверно соответствующие контрольные параметры как в группе 1, так и 2 (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнение клинических и биохимических показателей между группами обследованных женщин, M ± SD и Me (25; 75%)**

Показатель	Группа 1, n = 52	Группа 2, n = 16	Группа 3, n = 26	* — P <sub>1-3</sub> ** — P <sub>1-2</sub> *** — P <sub>2-3</sub>
ОТ, см	102,0 ± 14,4	93,7 ± 18,0	84,8 ± 10,5	0,000*

Вес, кг	87,8 ± 16,9	81,2 ± 18,8	67,4 ± 9,7	0,000* 0,013***
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,4 ± 6,1	31,0 ± 7,5	25,8 ± 4,1	0,001* 0,017***
АДс, мм рт. ст.	137,1 ± 10,8	133,1 ± 7,3	129,9 ± 10,1	0,006*
АДд, мм рт. ст.	85,0 (76,3; 90,0)	84,0 (80,0; 89,8)	80,0 (78,8; 85,0)	> 0,05
ГПН, ммоль/л	6,6 ± 1,2	5,4 ± 0,8	5,1 ± 0,6	0,000* 0,000**
НbA1с, %	7,3 ± 1,1	6,2 ± 0,2	5,5 ± 0,4	0,000* 0,001** 0,000***
С-пептид, нг/мл	2,6 ± 1,3	2,3 ± 0,9	2,0 ± 1,0	> 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,000* 0,009**
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,4	4,1 ± 1,2	4,1 ± 0,9	0,033*
VEGF, пг/мл	66,3 (51,3; 90,3)	163,7 (78,4; 211,9)	149,3 (71,2; 232,3)	0,000* 0,018** > 0,05***
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,188 (0,175; 0,199)	0,194 (0,170; 0,200)	0,186 (0,170; 0,196)	> 0,05

*Примечание:* р — достоверность различий между группами

Нами также выявлен ряд достоверных различий между группами по параметрам эндотелиальной дисфункции. Уровни VEGF в группах 2 и 3, не различаясь между собой, превышали аналогичные показатели в группе 1; показатели эндотелина-1 в исследованных группах были сравнимы (табл. 1).

При оценке нейрогенного спектра микрокровотока с помощью ЛДФ группы 1 и 3 достоверно различались между собой во время базальной записи по параметрам PManf, VraNf и Vra/mNf, а также в период восстановления кровотока по PManr, SO2aNr, VraNr и Vra/mNr (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнение показателей ЛДФ нейрогенного диапазона между группами женщин с СД2 и без НУО, Me (25;75%)**

Показатель ЛДФ	Группа 1, n = 52	Группа 3, n = 26	р
PManf, перф.ед.	0,410 (0,250;0,630)	0,550 (0,460;1,310)	0,009
VraNf, перф.ед.	0,100 (0,065;0,165)	0,150 (0,110;0,270)	0,028
Vra/mNf, перф.ед.	1,09 (0,72;1,87)	1,52 (1,04;3,10)	0,036
PManr, перф.ед.	0,805 (0,553;1,128)	1,060 (0,780;1,570)	0,030
SO2aNr, перф.ед.	0,660 (0,370;0,990)	0,860 (0,580;1,490)	0,007
VraNr, перф.ед.	0,195 (0,103;0,308)	0,290 (0,200;0,400)	0,005
Vra/mNr, перф.ед.	1,81 (1,09;2,46)	2,97 (1,78;3,93)	0,002

*Примечание:* р — достоверность различий между группами

С учетом различий сравниваемых групп по возрасту для проверки достоверности

выявленных межгрупповых различий был проведен парциальный корреляционный анализ в выборке обследованных лиц с СД2 и без НУО с использованием в качестве контрольной переменной возраста. Обнаружено, что ассоциации между отсутствием НУО и VraNf и PManr недостоверны ( $r = 0,147$ ;  $p = 0,111$  и  $r = 0,108$ ;  $p = 0,187$  соответственно), а связи между отсутствием НУО и PManf и Vra/mNf ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,009$  и  $r = 0,253$ ;  $p = 0,017$  соответственно), а также SO<sub>2</sub>aNr, VraNr и Vra/mNr статистически значимы ( $r = 0,345$ ;  $p = 0,002$ ;  $r = 0,337$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,414$ ;  $p = 0,0002$  соответственно).

Группы 1 и 2 достоверно различались между собой (табл. 3) по параметрам ЛДФ при проведении окклюзионной пробы: PMani, PMa/3σNi и PMa/mNi, а группы 2 и 3 по VrfNi и PMa/3σNi. При проведении парциального корреляционного анализа в выборке лиц с СД2 и предиабетом с использованием возрастной переменной в качестве контроля выявлена недостоверная корреляция наличия предиабета с PMani ( $r = 0,203$ ;  $p = 0,065$ ) и достоверные ассоциации между наличием предиабета и PMa/3σNi и PMa/mNi ( $r = 0,351$ ;  $p = 0,004$  и  $r = 0,287$ ;  $p = 0,015$  соответственно); а у лиц с предиабетом и нормогликемией с использованием возрастной переменной в качестве контроля обнаружено, что прямая ассоциация между отсутствием НУО и PMa/3σNi незначима ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,057$ ), а обратная связь между отсутствием НУО и VrfNi достоверна ( $r = -0,338$ ;  $p = 0,022$ ). Таким образом, отсутствие достоверных ассоциаций между НУО и предиабетом и рядом параметров ЛДФ (VraNf, PMani, PMa/3σNi и PManr) свидетельствует о решающем влиянии возраста на эти ассоциации.

Таблица 3

**Сравнение показателей ЛДФ нейрогенного диапазона во время окклюзии между группами обследованных женщин, M ± SD и Me (25;75%)**

Показатель	Группа 1, n = 52	Группа 2, n = 16	Группа 3, n = 26	** — p <sub>1-2</sub> *** — p <sub>2-3</sub>
PMa/3σNi, перф.ед.	10,29 ± 5,95	15,84 ± 6,73	11,80 ± 4,97	0,005** 0,043***
PMa/mNi, перф.ед.	23,32 ± 16,97	35,03 ± 13,55	30,90 ± 22,06	0,022**
PMani, перф.ед.	0,140 (0,063;0,308)	0,345 (0,203;0,570)	0,230 (0,080;0,520)	0,024**
VrfNi, Гц	0,037 (0,025;0,041)	0,026 (0,023;0,040)	0,040 (0,032;0,041)	0,039***

Примечание: p — достоверность различий между группами

В группе 1 обнаружены следующие корреляции параметров базального кровотока: PManf с С-пептидом ( $r = -0,387$ ;  $p = 0,010$ ); VraNf с АДс ( $r = -0,364$ ;  $p = 0,010$ ), АДд ( $r = -0,326$ ;  $p = 0,022$ ); Vra/mNf с ОТ ( $r = -0,301$ ;  $p = 0,036$ ), АДс ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,009$ ), АДд ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,004$ ) и PMani с HbA1c ( $r = -0,322$ ;  $p = 0,033$ ). При окклюзии выявлены достоверные ассоциации PMa/3σNi с весом ( $r = -0,310$ ;  $p = 0,040$ ), ИМТ ( $r = -0,320$ ;  $p = 0,034$ ), HbA1c ( $r = -0,364$ ;  $p = 0,015$ ), VEGF ( $r = 0,414$ ;  $p = 0,013$ ); PMa/mNi с весом ( $r = -0,373$ ;  $p = 0,013$ ), ИМТ ( $r = -0,383$ ;  $p = 0,010$ ), HbA1c ( $r = -0,469$ ;  $p = 0,001$ ) и VEGF ( $r = 0,407$ ;  $p = 0,015$ ), а также VrfNi с эндотелином-1 ( $r = 0,426$ ;  $p = 0,009$ ). После восстановления кровотока обнаружены достоверные корреляционные связи следующих параметров ЛДФ: PManr с С-пептидом ( $r = -0,322$ ;  $p = 0,037$ ) и Vra/mNr с ОТ ( $r = -0,353$ ;  $p = 0,014$ ).

В группе 3 при регистрации базального кровотока выявлены прямые корреляции параметров VraNf с АДс ( $r = 0,492$ ;  $p = 0,017$ ) и Vra/mNf с АДс ( $r = 0,571$ ;  $p = 0,004$ ), VEGF ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,015$ ). Во время окклюзии параметры ЛДФ имели обратные ассоциации: PMa/3σNi с ОТ ( $r = -0,433$ ;  $p = 0,039$ ), ИМТ ( $r = -0,487$ ;  $p = 0,018$ ) и VrfNi с ОХС ( $r = -0,497$ ;

$p = 0,016$ ), ЛПНП ( $r = -0,437$ ;  $p = 0,037$ ). При реперфузии показатель PМаNг был обратно связан с ЛПВП ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,045$ ), а Vra/mNг прямо с АДс ( $r = 0,468$ ;  $p = 0,024$ ).

*Обсуждение.* Изменения микрососудистой перфузии при их обнаружении могут предоставить информацию о развитии различных заболеваний. ЛДФ обеспечивает неинвазивное измерение кожного кровотока в режиме реального времени. Изменения в соотношении потока и связанных с ним параметров могут быть использованы в качестве инструмента в дифференциации заболеваний на различных стадиях или для оценки эффективности лечения конкретного заболевания. Увеличение амплитуды активных звеньев (эндотелиального, нейрогенного и миогенного) свидетельствует об усилении модуляции кровотока (снижении тонуса) со стороны данного механизма регуляции. При этом диагностическое значение нейрогенных колебаний (диапазон 0,02–0,052 Гц) заключается в возможности оценивать периферическое сопротивление артериол (вход микроциркуляторного русла, МЦР); увеличение амплитуд нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и возможного усиления кровотока [3].

В экспериментальном исследовании полученные результаты на множестве здоровых добровольцев и пациентов с СД свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом ЛДФ-сигналы снижены во всех частотных диапазонах [4]. При этом нарушение нейрогенной регуляции МЦР тем хуже, чем более выражена периферическая нейропатия [5]. Кроме того, ранее показано возрастное снижение активности сенсорных нервов в модуляции сосудистой реактивности кожи, в том числе и при постокклюзионной гиперемии [6].

Нами обнаружено, что с показателями углеводного обмена отрицательно коррелировали параметры ЛДФ-перфузии (РМ) только группы 1. При этом с С-пептидом обратную связь имели параметры базальный PМаNf и реперфузионный PМаNг. Выявленные ассоциации могут отражать снижение перфузии за счет нейрогенного компонента регуляции сосудистого тонуса с увеличением уровней С-пептида, показателя эндогенной секреции инсулина. В обследованной нами группе женщин с СД2 антропометрические параметры, ИМТ и ОТ (табл. 1), указывали на абдоминальное ожирение, общепринятый маркер инсулинорезистентности. R. I. Meijer et al. (2015) показали, что в присутствии инсулина происходит вазодилатация сосудов МЦР у женщин без избыточной массы тела, в отличие от женщин с ожирением [7], что указывает на инсулинорезистентность у последних. И хотя уровни С-пептида у женщин с СД2 не превышали референсных значений, однако в данной ситуации (сочетании с ожирением и гипергликемией, несмотря на применение сахароснижающих препаратов групп метформина и секретогогов) они отражали истощение секреторных способностей инсулярного аппарата и его невозможности преодолеть инсулинорезистентность. Подобная ситуация, на наш взгляд, может свидетельствовать о негативном влиянии инсулинорезистентности на нейрогенные вазомоции.

С показателем HbA1c были обратно ассоциированы окклюзионные параметры PМаNi, PМа/mNi, PМа/3σNi. Известно, что в норме при ишемии и сопутствующей ей гипоксии в микрососудах происходит вазодилатация [8]. Полученные нами данные указывают на то, что у женщин с СД2 во время окклюзии (ишемии) при большем уровне HbA1c имеет место больший вазоспазм. Таким образом, у женщин с СД2, несмотря на небольшой стаж заболевания (длительность диабета  $5,8 \pm 5,0$  лет), уже присутствует нарушение механизмов вазодилатации, обусловленное нейрогенным компонентом регуляции сосудистого тонуса. Отметим, что в группе 1 параметры PМаNf и PМаNг были достоверно ниже, чем в группе 3 (табл. 2), а параметры PМаNi, PМа/mNi, PМа/3σNi — чем в группе 2

(табл. 3).

Также при окклюзии нами выявлены обратные корреляции антропометрических показателей (вес, ИМТ) с показателями амплитуд РМ в группах 1 (РМа/3σNi, РМа/mNi) и 3 (РМа/3sNi), т. е. при наличии избыточной массы тела у женщин как без НУО, так и с СД2, проявляются нарушения нейрональных микроциркуляторных механизмов к вазодилатации, и, вероятно, это происходит за счет инсулинорезистентности [7, 9]. Складывается впечатление, что избыточный вес способствует вазоспазму независимо от состояния углеводного обмена. М. Р. de Voer et al. (2014) также показали обратную зависимость ИМТ и нейрогенных вазомоций у здоровых (ИМТ  $25,5 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>) [10].

Кроме того, показатель ОТ был отрицательно связан в группе 1 с базальным Vra/mNf и реперфузионным Vra/mNr, а в группе 3 — с окклюзионным РМа/3σNi. Выявленные ассоциации свидетельствуют, что с увеличением абдоминального жира отложения нарастает как базальный вазоспазм, так и нарушается восстановление микрокровотока из-за нейрогенного тонуса. Обратная связь показателей ожирения с нейрогенными вазомоциями также была показана в коже здоровых женщин [7] и пациентов с СД2 без сердечно-сосудистой патологии независимо от пола [11]; обследуемые были схожи с нашей выборкой по возрасту и ОТ, но отличались меньшим значением HbA1c. Нами обнаружено, что в группе контроля параметры Vra/mNf и Vra/mNr достоверно превышали таковые в группе СД2 ( $p = 0,036$  и  $p = 0,002$  соответственно). В то же время, параметр РМа/3σNi в группе 2 был значимо больше, чем в группах 1 ( $p = 0,005$ ) и 3 ( $p = 0,043$ ). Но проведенный парциальный корреляционный анализ во всей выборке лиц выявил отсутствие достоверной ассоциации между НУО и окклюзионным параметром РМа/3σNi ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,057$ ), свидетельствующий о решающем влиянии возраста на эту связь. Таким образом, в период окклюзии сосуды в группе женщин с предиабетом имели меньший тонус, чем в группе пациенток с СД2. Последнее, по-видимому, свидетельствует о компенсаторной реакции микрососудов на гипоксию у этих женщин в отличие от женщин с СД2.

Далее мы обнаружили, что показатели АДс и АДд и параметры Vr, отражающие влияние количества гемоглобина на вазомоции в нейрогенном спектре, при регистрации базального кровотока в группе СД2 имели обратные ассоциации (VraNf, Vra/mNf). В группе 3 показатели АДс и АДд прямо коррелировали как с базальными параметрами VraNf, Vra/mNf, так и с реперфузионным Vra/mNr. В группе СД2 параметры Vr были не только ниже аналогичных в группе здоровых, но и снижались еще больше при повышении АД, способствуя вазоспазму (так как снижалась амплитуда колебаний) и усугубляя местную гипоксию. Считаем, что полученные данные отражают вклад АД в нарушение базального кровотока МЦР у больных СД. Напротив, в группе женщин без НУО повышение уровней АД способствовало уменьшению сосудистого тонуса как базального, так и постишемического, отражая, по-видимому, компенсаторные механизмы, способствующие снижению повышенного АД. При этом уровни АД в этой группе не превышали нормальных значений, а количество человек с АГ составило 4. Ранее было показано, что относительно нормотоников пациенты с АГ имеют достоверное повышение нейрогенного тонуса (снижение амплитуд) и нарушение вазомоторной функции эндотелия микрососудов [12, 13].

Также в группе контроля нами выявлены отрицательные корреляции окклюзионного параметра VrfNi с показателями липидного обмена ОХС и ЛПНП, а реперфузионный РМaNr — с ЛПВП. Если снижение частотного параметра VrfNi и повышение амплитуды параметра РМaNr интерпретировать как усиление вазодилатации, то увеличение

концентрации липидов в крови ей способствует. Известно, что дислипидемию связывают с повышенной вязкостью крови, что замедляет кровоток [14]; подобные реакции в свою очередь, возможно, запускают компенсаторный механизм улучшения микроциркуляции посредством снижения сосудистого тонуса. При этом в группах женщин с предиабетом и СД2 такие корреляции отсутствуют, что можно объяснить либо меньшими уровнями липидов у женщин в группах 1 ( $p = 0,033$ ) и 2 (табл. 1) либо с отсутствием у них данного компенсаторного механизма.

Показатели эндотелиальной дисфункции имели положительные ассоциации с окклюзионными параметрами ЛДФ в группе 1 и с базальным — в группе 3. В группе 1 показатель эндотелин-1 коррелировал с VrfNi ( $r = 0,426$ ;  $p = 0,009$ ), а VEGF с PMa/3σNi и PMa/mNi ( $r = 0,414$ ;  $p = 0,013$  и  $r = 0,407$ ;  $p = 0,015$ , соответственно). В группе 3 показатель VEGF был связан с Vra/mNf ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,015$ ). Таким образом, в группе женщин без НУО полученная ассоциация (вазодилатирующий эффект VEGF на тонус микрососудов) совпадает с данными литературы [15].

В группе с СД2 во время окклюзии с нарастанием VEGF тонус микрососудов также снижался, а при повышении эндотелина-1 — усиливался. Мы считаем, что эти вазоактивные вещества, предположительно, уравновешивали друг друга в момент окклюзии. Ранее показано, что в человеческой коже вазодилататорный ответ на эндотелин-1 нейрогенного происхождения и частично обусловлен местным высвобождением оксида азота [16]. Известно также, что конечный эффект эндотелина-1 зависит от его концентрации. При низкой концентрации больше проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с ET<sub>B</sub>-рецепторами в эндотелии путем индукции высвобождения NO. Однако при более высокой концентрации он начинает связываться с ET<sub>A</sub>-рецепторами сосудистой мускулатуры и проявляет свою основную активность [17]. Итак, складывается впечатление, что в группе пациенток с СД2 нейрогенные механизмы вазодилатации, опосредованные эндотелиальными гормонами эндотелином-1 и VEGF, частично сохранены, что может быть объяснено небольшим стажем диабета. В то же время, более низкие уровни VEGF в группе с СД2 в сравнении с группой контроля (табл. 1), вероятно, отражают напряженность механизма вазодилатации, обусловленного компонентом VEGF.

*Выводы.* У женщин с СД2 выявлено снижение всех базальных и реперфузионных показателей ЛДФ в нейрогенном диапазоне в сравнении с группой контроля.

В условиях окклюзии у пациенток с СД2 нейрогенные вазомоции, обусловленные эндотелиальными гормонами эндотелином-1 и VEGF, существенно не изменены.

Установлено, что в период окклюзии у женщин с предиабетом сохранена компенсаторная реакция микрососудов на гипоксию в отличие от женщин с СД2.

У женщин без НУО выявлены прямые ассоциации показателей липидограммы с постокклюзионной вазодилатацией.

*Коллектив авторов выражает благодарность д-ру мед. наук, профессору, заведующему кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО НГМУ В. Ю. Куликову за предоставленную возможность использования оборудования (прибор ЛАКК-М) для проведения исследования.*

#### *Список литературы*

1. Tucker M. E. Novel Eye Measure Finds Neuropathy in Prediabetes [electron resource] / M. E. Tucker // Medscape Medical News. — 2014 July 09. — Access mode :

- (<http://www.medscape.com/viewarticle/828016>). — Date of the address : 10.08.2015.
2. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз : монография / Ю. П. Никитин [и др.]. — Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2014. — 132 с.
  3. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И. В. Бархатов // Казан. мед. журн. — 2014. — Т. 95, № 1. — С. 63-69.
  4. Cerine Lal. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals : a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus / Lal Cerine, Unni Sujatha Narayanan. // Medical and Biological Engineering and Computing. — 2015 Mar. — Vol. 6, N 53. — P. 557-566.
  5. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes / P. C. Sun [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. — 2013 May. — Vol. 3, N 10. — P. 270-6.
  6. Tikhonova I. V. Age features of the dynamics of the oscillation amplitudes of the peripheral skin blood flow during the postocclusive reactive hyperemia / I. V. Tikhonova, A. V. Tankanag, N. K. Chemeris // Fiziologia Cheloveka. — 2010 Mar-Apr. — Vol. 2, N 36. — P. 114-20.
  7. Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women / R. I. Meijer [et al.] // Diabetologia. — 2015 Aug. — Vol. 8, N 58. — P. 1907-15.
  8. Ослякова А. О. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови / А. О. Ослякова, И. А. Тихомирова // Ярославский пед. вестн. — 2010. — Т. 3, № 4. — С. 89-92.
  9. Au M. Barriers to the management of Diabetes Mellitus — is there a future role for Laser Doppler Flowmetry? / M. Au, S. Rattigan // Australasian Medical Journal. — 2012. — Vol. 12, N 5. — P. 627-632.
  10. Body mass index is related to microvascular vasomotion, this is partly explained by adiponectin / M. P. de Boer [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. — 2014 Jul. — Vol. 7, N 44. — P. 660-7.
  11. Age, waist circumference, and blood pressure are associated with skin microvascular flow motion : the Maastricht Study / D. M. Muris [et al.] // Hypertension. — 2014 Dec. — Vol. 12, N 32. — P. 2439-2449.
  12. Функциональное состояние артериолярных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Федорович [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — № 3. — С. 45-60.
  13. Bruning R. S. Altered skin flowmotion in hypertensive humans / R. S. Bruning, W. L. Kenney, L. M. Alexander // Microvascular Research. — 2015 Jan. — N 97. — P. 81-7.
  14. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity / C. Irace [et al.] // Clinical Hemorheology Microcirculation. — 2014. — Vol. 3, N 57. — P. 267-74.
  15. Коненков В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете : новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 17-27.
  16. Kido-Nakahara M. Neural peptidase endothelin-converting enzyme 1 regulates endothelin-1 — induced pruritus / M. Kido-Nakahara // The Journal of Clinical Investigation. — 2014. — Vol. 6, N 124. — P. 2683-2695.
  17. Thorin E. The Cardiovascular Physiology and pharmacology of Endothelin-1 / E. Thorin, M. Clozel // Advances in Pharmacology. — 2010. — N 60. — P. 1-26.

# NEUROGENIC VASOMOTION AT POST-MENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON THE STATE OF CARBOHYDRATE METABOLISM

*[I. S. Iskhakova](#)<sup>1</sup>, [L. A. Ruyatkina](#)<sup>1</sup>, [K. Y. Nikolayev](#)<sup>2</sup>, [D. S. Ruyatkin](#)<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)*

<sup>2</sup>*FSBSE «Scientific Research institute of therapy and preventive medicine» (Novosibirsk)*

The assessment of microcirculatory parameters of neurogenic range at post-menopausal women with various carbohydrate metabolism by method of laser Doppler flowmetry was the purpose of article. 94 examined women of  $58,0 \pm 5,9$  age in a natural postmenopause were divided into 3 groups: 1 (n = 52) — with 2 type diabetes mellitus, 2 (n = 16) — with prediabetes, 3 (n = 26) — with normoglycemia. There were revealed the following data: neurogenic basal and reperfusion indicators which were changed partially under the influence of insulin resistance and arterial pressure are reduced in group 1 in comparison with group 3; augmentation of lipids concentration in blood at occlusion and reperfusion strengthened vasodilatation in group 3; obesity promotes increase of neurogenic tonus irrespective of existence of disturbances of carbohydrate metabolism.

**Keywords:** neurogenic tonus, 2 type diabetes mellitus, prediabetes, laser Doppler flowmetry, vasomotion.

---

## About authors:

**Iskhakova Irina Sergeyevna** — post-graduate student of chair of emergency therapy with endocrinology and professional pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: tyutyunjon@mail.ru

**Ruyatkina Lyudmila Aleksandrovna** — doctor of medical science, professor of chair of emergency therapy with endocrinology and professional pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-78-60, e-mail: larut@list.ru

**Nikolaev Konstantin Yuryevich** — doctor of medical science, professor, head of laboratory of emergency treatment at FSBSE «Scientific Research institute of therapy and preventive medicine», office phone: 8 (383) 373-09-89, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Ruyatkin Dmitry Sergeyevich** — candidate of medical science, assistant professor of chair of emergency treatment with endocrinology and professional pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-78-60, e-mail: dr79@mail.ru

## List of the Literature:

1. Tucker M. E. Novel Eye Measure Finds Neuropathy in Prediabetes [electron resource] /

- M. E. Tucker // Medscape Medical News. — 2014 July 09. — Access mode : (<http://www.medscape.com/viewarticle/828016>). — Date of the address : 10.08.2015.
2. Endothelial dysfunction, hypertonia, atherosclerosis : monograph / Y. P. Nikitin [et al.]. — Novosibirsk : Publishing house of the SB of the RAMS, 2014. — 132 p.
  3. Barkhatov I. V. Application of laser Doppler flowmetry for an assessment of disturbances of system of microblood circulation of the person / I. V. Barkhatov // Kazan. medical journal. — 2014. — Vol. 95, N 1. — P. 63-69.
  4. Cerine Lal. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals : a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus / Lal Cerine, Unni Sujatha Narayanan. // Medical and Biological Engineering and Computing. — 2015 Mar. — Vol. 6, N 53. — P. 557-566.
  5. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes / P. C. Sun [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. — 2013 May. — Vol. 3, N 10. — P. 270-6.
  6. Tikhonova I. V. Age features of the dynamics of the oscillation amplitudes of the peripheral skin blood flow during the postocclusive reactive hyperemia / I. V. Tikhonova, A. V. Tankanag, N. K. Chemeris // Fiziologia Cheloveka. — 2010 Mar-Apr. — Vol. 2, N 36. — P. 114-20.
  7. Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women / R. I. Meijer [et al.] // Diabetologia. — 2015 Aug. — Vol. 8, N 58. — P. 1907-15.
  8. Oslyakova A. O. Vascular factors of regulation and their influence on rheologic properties of blood / A. O. Oslyakova, I. A. Tikhomirova // Yaroslavl ped. billetin. — 2010. — Vol. 3, N 4. — P. 89-92.
  9. Au M. Barriers to the management of Diabetes Mellitus — is there a future role for Laser Doppler Flowmetry? / M. Au, S. Rattigan // Australasian Medical Journal. — 2012. — Vol. 12, N 5. — P. 627-632.
  10. Body mass index is related to microvascular vasomotion, this is partly explained by adiponectin / M. P. de Boer [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. — 2014 Jul. — Vol. 7, N 44. — P. 660-7.
  11. Age, waist circumference, and blood pressure are associated with skin microvascular flow motion : the Maastricht Study / D. M. Muris [et al.] // Hypertension. — 2014 Dec. — Vol. 12, N 32. — P. 2439-2449.
  12. Functional state of arteriolar and venular microvessels of skin at patients with idiopathic hypertension / A. A. Fedorovich [et al.] // Regional circulation and microcirculation. — 2014. — N 3. — P. 45-60.
  13. Bruning R. S. Altered skin flowmotion in hypertensive humans / R. S. Bruning, W. L. Kenney, L. M. Alexander // Microvascular Research. — 2015 Jan. — N 97. — P. 81-7.
  14. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity / C. Irace [et al.] // Clinical Hemorheology Microcirculation. — 2014. — Vol. 3, N 57. — P. 267-74.
  15. Konenkov V. I. Angiogenesis and vasculogenesis at diabetes mellitus : new concepts of pathogenesis and treatment of vascular complications / V. I. Konenkov, V. V. Klimontov // Diabetes mellitus. — 2012. — N 4. — P. 17-27.
  16. Kido-Nakahara M. Neural peptidase endothelin-converting enzyme 1 regulates endothelin-1 — induced pruritus / M. Kido-Nakahara // The Journal of Clinical Investigation. — 2014. — Vol. 6, N 124. — P. 2683-2695.
  17. Thorin E. The Cardiovascular Physiology and pharmacology of Endothelin-1 / E. Thorin, M. Clozel // Advances in Pharmacology. — 2010. — N 60. — P. 1-26.