

И.В.Тихонова¹, А.В.Танканаг¹, Н.И.Косьякова², Н.К.Чемерис¹

Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – Институт биофизики клетки РАН, г. Пушкино;

2 – Больница Пушкинского научного центра РАН, г. Пушкино

I.V.Tikhonova, A.V.Tankanag, N.I.Kosyakova, N.K.Chemeris

Inflammatory marker levels and peripheral blood circulation in skin microvessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Levels of inflammatory markers and skin microcirculation were studied in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proinflammatory cytokine concentrations and number of desquamated endothelial cells in blood flow were significant increased during exacerbation compared with controls. The increase in proinflammatory cytokine concentrations in exacerbation was accompanied by increased skin perfusion, increased oscillation amplitudes in the frequency ranges of respiratory rhythm and higher endothelial activity compared with controls. In stable condition, the levels of proinflammatory cytokines decreased compared with those in exacerbation. Myogenic activity was decreased twice in patients with stable condition compared with healthy persons. The endothelial-dependent vasodilation did not change and the endothelial-independent vasodilation increased in all patients compared with controls.

Резюме

Исследованы уровни маркеров воспаления и состояние периферической микрогемодинамики кожи у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В стадии обострения выявлено существенное повышение концентраций провоспалительных цитокинов и числа десквамированных эндотелиоцитов в крови относительно контрольной группы. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов у таких больных сопровождалось увеличением перфузии кожи кровью, увеличением амплитуд колебаний в диапазонах респираторного ритма и эндотелиальной активности по сравнению с контрольной группой. У пациентов в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение уровня исследуемых веществ относительно больных в стадии обострения. В этой группе пациентов выявлено снижение миогенной активности микроциркуляторного русла в 2 раза относительно группы контроля. По сравнению с контрольной группой, у всех больных обнаружено отсутствие изменений и усиление эндотелий-независимой вазодилатации микрососудов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест по распространенности, прогрессирующему течению и сокращению продолжительности жизни. В основе ХОБЛ, как известно, лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхоконстрикторных реакций [1]. Развитие воспалительного процесса во многом определяется состоянием иммунной системы. Для ХОБЛ характерен рост числа нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые выделяют большое количество медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов [2]. Важная роль в развитии ХОБЛ отводится нарушениям, происходящим в микроциркуляторном русле легких и бронхов [3], которые проявляются рано и участвуют в поддержании воспалительных реакций и развитии газотранспортных нарушений [4, 5]. Известно, что у больных ХОБЛ в кровеносном русле появляются в значительном количестве физиологически активные соединения, в том числе оксид азо-

та, провоспалительные цитокины и целый ряд других [1, 2, 6]. Поэтому можно предположить, что они могут оказывать влияние на периферический кровоток в областях, удаленных от очага воспаления. Известны работы, посвященные исследованию структурных и функциональных нарушений в микроциркуляторном русле легких и бронхов у больных с заболеваниями органов дыхания [7, 8], а особенности периферической микрогемодинамики у больных с данной патологией остаются практически неизученными.

Цель настоящей работы – исследовать уровень маркеров воспаления и состояние периферического кровотока у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 больных с верифицированным, согласно GOLD (2001 г., 2003 г.), диагнозом ХОБЛ среднетяжелого ($n = 18$) и тяжелого ($n = 7$) течения. Из них курили на протяжении

15–22 лет 18 пациентов. Средняя длительность курения – $18,6 \pm 2,4$ года, индекс курения – $39,7 \pm 2,9$ пачки / лет. В течение 11–19 лет 7 пациентов работали во вредных условиях (контакт с цементной пылью и масляной краской), средняя продолжительность – $14,2 \pm 3,6$ года. У всех больных длительность кашля составила $16,7 \pm 1,9$ года, одышки – $7,1 \pm 1,2$ года. Из обследованных 10 человек находились в стадии обострения (5 случаев среднетяжелого и 5 – тяжелого течения заболевания; средний возраст – 55 ± 3 года; артериальное давление (АД) – 128 ± 2 и 83 ± 2 мм рт. ст. соответственно; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 73 ± 3 мин⁻¹). У больных с тяжелым течением ХОБЛ показатели объема форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) составили $39,4 \pm 3,3$ %_{долж.}, со среднетяжелым – $59,8 \pm 2,6$ %_{долж.}. При цитологическом исследовании в мокроте преобладали нейтрофилы (до $72,6 \pm 14,2$ %), в анализе крови регистрировались лейкоцитоз (в среднем $9,2 \pm 3,1$ г/л), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – $24,6 \pm 4,2$ мм/ч. Обострение ХОБЛ характеризовалось наличием температуры ($n = 7$), чаще субфебрильной, нарастанием одышки ($n = 9$), увеличением объема мокроты и появлением в ней гнойного содержимого ($n = 10$), снижением показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ₁ ($n = 10$). У пациентов со среднетяжелым течением заболевания частота обострений наблюдалась 3–4 раза в год (в среднем $3,4 \pm 0,85$ раза), у больных с тяжелым течением – 5–7 раз в год (в среднем $5,9 \pm 1,2$ раза). В стадии ремиссии находились 15 больных (2 чел. с тяжелым и 13 человек со среднетяжелым течением). В исследование были включены те пациенты, у которых ремиссия длилась > 3 месяцев (в среднем $3,4 \pm 0,8$ месяца). Средний возраст пациентов этой группы составил 69 ± 1 лет, АД – 145 ± 5 и 85 ± 2 мм рт. ст.; ЧСС – 63 ± 1 мин⁻¹, ОФВ₁ – $58,9 \pm 11,6$ %_{долж.}. У больных с тяжелым течением значение ОФВ₁ достигало $42,6 \pm 3,7$ %_{долж.}, при среднетяжелом течении – $63,2 \pm 4,2$ %_{долж.}. Показатели ПСВ были стабильными. В мокроте при цитологическом обследовании выявлялось умеренное количество нейтрофилов – $41,1 \pm 7,2$ %, при анализе крови число лейкоцитов составило $6,4 \pm 1,1$ г/л, СОЭ равнялась $14,1 \pm 2,7$ мм/ч.

При проведении электрокардиографии сердца (ЭКГ) у всех пациентов были отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца.

Все больные получали общепринятую базисную терапию и не имели сопутствующих острых сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, признаков выраженной хронической сердечно-сосудистой недостаточности, диабета. В контрольную группу ($n = 12$) вошли условно здоровые добровольцы с нормальным уровнем АД, ОФВ₁ и не имеющие в анамнезе патологий бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Показатели ЭКГ и ФВД исследовали посредством спирографа "Валента" (Санкт-Петербург). Все испытуемые дали согласие на участие в исследовании, после того как получили полную информацию о методе и ходе проведения

процедур. При обследовании больных проводились клинические анализы крови, цитологическое исследование мокроты. Изучался уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерферона- γ (INF- γ) – в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) по методике, описанной производителями. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли методом твердофазного ИФА [9]. Для оценки состояния системы гемостаза проводили анализ коагулограмм по стандартной методике клинико-биохимического обследования. Степень эндотелиальной дисфункции оценивали на основании количества десквамированных эндотелиоцитов в крови (число клеток на 100 мкл) по методу [10] путем изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с помощью аденозиндифосфата [11].

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови кожи проводили при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП "ЛАЗМА", Москва). Регистрируемая характеристика капиллярного кровотока представляет собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает объемную скорость эритроцитов в единицу времени. Во время измерений испытуемый находился в положении лежа на спине в состоянии физического и психологического покоя в помещении с комнатной температурой. Для ионофоретического введения веществ использовали блок функциональных тестов "ЛАКК-ТЕСТ" (НПП "ЛАЗМА", Москва). Температура ионофоретической камеры поддерживалась на постоянном уровне и составляла 32 °С. ЛДФ-зонд и активный электрод ионофоретической камеры фиксировали на наружной поверхности предплечья вблизи лучезапястного сустава, индифферентный электрод закрепляли на запястье противоположной руки. Для каждого испытуемого регистрировали 4 10-минутные записи: с ионофоретическим введением физиологического раствора (0,9%-ный раствор NaCl) на правой и левой руке (контроль), 1%-ного раствора ацетилхолина хлористого (*Sigma*, США) на правой руке и 10%-ного раствора нитропруссиды натрия (*Sigma*, США) на левой руке с силой тока 5 мкА. Площадь активной зоны ионофоретической камеры – 1,2 см² [12].

Рассчитывали следующие параметры: ПМ_{исх} – усредненное значение ПМ, зарегистрированного во время контрольной записи; ПМ_{макс} – максимальное значение ПМ в ответ на ионофоретическое введение вазоактивных веществ (ацетилхолина или нитропруссиды натрия). Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили спектральный анализ колебаний периферического кровотока на основе непрерывного вейвлет-преобразования [13, 14]. В исследуемом диапазоне частот от 0,005 до 3 Гц были выявлены 5 неперекрывающихся областей, колебания в которых обусловлены определенными физиологическими процессами [13]: 0,6–2,3 Гц – диапазон кардиоритма; 0,2–0,6 Гц – диапазон респираторного

ритма; 0,06–0,2 Гц – диапазон миогенной активности; 0,02–0,06 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,009–0,02 Гц – диапазон эндотелиальной активности. Колебания кровотока с частотой сердечного ритма формируются распространяющейся по сосудам волной давления сердечного выброса и регистрируются в крупных сосудах, а также в сосудах среднего и мелкого калибра, включая артериолы [15]. Колебания кровотока, коррелирующие с дыхательными экскурсиями грудной клетки, вызваны изменением давления в сосудах во время вдоха и выдоха и регистрируются в венах и венах [16]. Колебания периферического кровотока могут также формироваться путем периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомоций [17]. Вазомоции могут осуществляться за счет не только синхронизированных спонтанных осцилляций миогенных элементов сосудов, но и их модуляции со стороны симпатической нервной регуляции [18] и эндотелий-зависимой регуляции [19]. На основании полученных амплитудно-частотных спектров рассчитывали усредненные амплитуды колебаний кровотока в исследуемых диапазонах: кардиоритма (A(C)), респираторного ритма (A(R)), миогенной (A(M)), нейрогенной (A(N)) и эндотелиальной (A(E)) активности.

Для анализа различий исследуемых параметров между группами использовали однофакторный тест ANOVA. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинический анализ крови и данные коагулограмм у больных ХОБЛ в стадии ремиссии не выявили значительных изменений исследуемых параметров при сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе. В стадии обострения наблюдался умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышенная СОЭ. Установлено, что ХОБЛ ха-

рактеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов и СРБ как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии (таблица). При этом у больных ХОБЛ в стадии обострения выявлено максимальное увеличение концентраций IL-1 β в 136 раз, TNF- α – в 480 раз, INF- γ – в 32 раза, СРБ – в 3 раза в сыворотке крови по сравнению с условно здоровыми добровольцами. У пациентов в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение уровня исследуемых показателей по сравнению с больными в стадии обострения. Однако уровень провоспалительных цитокинов и СРБ у больных в стадии ремиссии значительно превышал соответствующие показатели контрольной группы. Так, уровень СРБ в стадии ремиссии снижался с $10,56 \pm 2,12$ до $7,96 \pm 0,11$ мг/л, но оставался выше, чем в контрольной группе ($3,27 \pm 0,08$ мг/л). Концентрация IL-1 β оставалась повышенной в 12 раз, TNF- α – в 34 раза у пациентов в стадии ремиссии по сравнению с контрольной группой. Показатели INF- β в стадии обострения возросли до $161,11 \pm 33,88$ пг/мл (в 32 раза) и в период ремиссии продолжали повышаться до $251,27 \pm 29,37$ пг/мл (в 50,2 раза). Как известно, провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α обладают прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, стимулируют продукцию интерлейкина-2 и -6, что и поддерживает хроническое воспаление.

При оценке степени эндотелиальной дисфункции у всех больных ХОБЛ выявлено достоверное повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови относительно условно здоровых испытуемых (таблица). При этом в группе больных в стадии обострения количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови увеличено в 4 раза, а у больных в стадии ремиссии – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

При исследовании состояния периферической микрогемодинамики обнаружено достоверное увеличение ПМ в условиях покоя у больных ХОБЛ в стадии обострения в $\geq 1,5$ раза ($p < 0,05$), в то время

Таблица
Исследуемые параметры у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	Больные ХОБЛ, острая фаза (n = 10)	Больные ХОБЛ, ремиссия (n = 15)
IL-1 β , пг/мл	8,65 \pm 0,62	1174,44 \pm 45,95*	99,47 \pm 5,68*. **
TNF- α , пг/мл	3,60 \pm 1,12	1733,33 \pm 127,75*	57,03 \pm 5,34*. **
INF- γ , пг/мл	5,13 \pm 1,18	161,11 \pm 33,88*	251,27 \pm 29,37*. **
СРБ, мг/л	3,27 \pm 0,08	10,56 \pm 2,12*	7,96 \pm 0,11*
Количество эндотелиоцитов	5,30 \pm 0,06	21,67 \pm 0,55*	7,41 \pm 0,18*. **
ПМ, перф. ед.	4,77 \pm 0,33	7,03 \pm 0,86*	5,52 \pm 0,49
A(C), перф. ед.	0,17 \pm 0,02	0,17 \pm 0,02	0,12 \pm 0,02*
A(R), перф. ед.	0,12 \pm 0,01	0,19 \pm 0,02*	0,13 \pm 0,02**
A(M), перф. ед.	0,30 \pm 0,06	0,25 \pm 0,03	0,15 \pm 0,02*
A(N), перф. ед.	0,25 \pm 0,02	0,32 \pm 0,04	0,22 \pm 0,03**
A(E), перф. ед.	0,24 \pm 0,03	0,35 \pm 0,05*	0,20 \pm 0,03**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ в сравнении с больными ХОБЛ в стадии обострения. В таблице представлены средние значения \pm стандартная ошибка.

как в группе больных, находящихся в стадии ремиссии, ПМ достоверно не отличался от такового у условно здоровых испытуемых (таблица).

В ответ на ионофоретическую аппликацию эндотелий-зависимого вазодилатора ацетилхолина выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение максимального значения ПМ в контрольной группе до $25,37 \pm 3,02$ перф. ед., у пациентов в стадии обострения — до $23,20 \pm 4,25$ перф. ед., а у больных в стадии ремиссии — до $24,81 \pm 2,50$ перф. ед. по сравнению с величиной ПМ в условиях покоя. В ответ на ионофоретическую аппликацию эндотелий-независимого вазодилатора нитропруссиды также выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение максимального значения ПМ в контрольной группе до $13,34 \pm 1,89$ перф. ед., у больных в стадии обострения — до $23,45 \pm 4,56$ перф. ед., а у пациентов в стадии ремиссии — до $20,15 \pm 2,73$ перф. ед. относительно величины ПМ в покое. Ионофоретическая аппликация ацетилхолина достоверно не выявляет различий эндотелий-зависимой вазодилатации в обеих группах больных по сравнению с контрольной группой. В то же время выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой.

Для оценки изменений в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла исследовали амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах респираторного и кардиоритмов в условиях покоя. У больных в стадии обострения амплитуда колебаний кровотока в диапазоне кардиоритма достоверно не отличалась от соответствующего показателя в контрольной группе. У пациентов ХОБЛ в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение амплитуды кардиоритма в среднем на 30 % ($p < 0,05$) относительно условно здоровых испытуемых. Амплитуда колебаний кровотока в частотном диапазоне респираторного ритма достоверно увеличивалась на 58 % ($p < 0,05$) у больных в стадии обострения по сравнению с данным показателем в контрольной группе, в то время как в группе больных в стадии ремиссии данный параметр достоверно уменьшался на 32 % ($p < 0,05$) относительно больных в стадии обострения и достоверно не отличался от соответствующего показателя в группе условно здоровых испытуемых (таблица).

Оценка состояния активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла на основе амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенного, нейрогенного и эндотелиального ритмов в условиях покоя показала следующее. Амплитуда колебаний кровотока в частотном диапазоне миогенной активности не менялась у больных ХОБЛ в стадии обострения и достоверно уменьшалась в 2 раза ($p < 0,05$) у больных в стадии ремиссии по сравнению с соответствующим параметром, отмеченным у условно здоровых испытуемых. В обеих группах больных ХОБЛ не обнаружены достоверные изменения амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне нейрогенной активности относительно контрольной группы, однако у пациентов в стадии

ремиссии наблюдалось ее достоверное уменьшение на 31 % ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим параметром в группе больных в стадии обострения (таблица). Амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности у больных при обострении достоверно увеличивалась на 46 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, в то время как в группе больных в стадии ремиссии данный параметр достоверно уменьшался на 43 % ($p < 0,05$) по сравнению с больными в стадии обострения и достоверно не отличался от соответствующего показателя в группе условно здоровых испытуемых (таблица).

Заключение

В основе ХОБЛ лежит воспалительный процесс в респираторной системе с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей. Обнаружено, что в сыворотке крови больных ХОБЛ в стадии обострения происходит многократное увеличение (в 10–500 раз) концентрации провоспалительных цитокинов — $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ — по сравнению с условно здоровыми испытуемыми, а концентрация СРБ повышается в 2–3 раза. Значительно возрастает количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови, что свидетельствует об остром характере воспалительного процесса, сопровождающегося нарушением эндотелиальной функции сосудов. У больных в стадии ремиссии уровни $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, СРБ и количество десквамированных эндотелиоцитов в крови достоверно снижаются по сравнению с соответствующими показателями у больных в стадии обострения. Однако исследуемые параметры в данной группе пациентов остаются значительно выше нормы, что свидетельствует о протекании скрытого хронического воспаления в респираторной системе.

Мы обнаружили, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ в стадии обострения сопровождается повышением перфузии кожи кровью и увеличением амплитуд колебаний в диапазонах респираторного ритма и эндотелиальной активности по сравнению с контрольной группой. При этом в стадии ремиссии выявлено снижение ритмической активности миогенных компонентов микроциркуляторного русла в 2 раза по сравнению с таковым параметром у условно здоровых испытуемых. Показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация сосудов периферического кровотока у больных ХОБЛ может оставаться сохранной. Достоверное увеличение максимального значения ПМ в ответ на ионофорез эндотелий-независимого вазодилатора (нитропруссиды) у больных ХОБЛ в обеих группах по сравнению с условно здоровыми добровольцами свидетельствует о существенном повышении чувствительности миогенных компонентов сосудов к оксиду азота. Наблюдаемая при этом вазодилатация у больных ХОБЛ в острой фазе и уменьшение амплитуды ритмической активности миогенных компонентов сосудов свидетельствуют о значимых изменениях в регуляции вазодилатации

оксидом азота. По-видимому, эти процессы можно рассматривать как адаптацию сосудистой системы периферического кровотока к комплексному воздействию гипоксии [20] и провоспалительных цитокинов.

Литература

1. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 515–548.
2. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 34 (suppl.): 5059.
3. Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. и др. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Регион. кровообращ. и микроцирк. 2005; 3: 41–45.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 2000.
5. Кириллов М.М., Присяжнюк И.В., Шаповалова Т.Г. и др. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз. Пульмонология 2002; 12 (2): 17–22.
6. Hill A., Gompertz S., Stockley R. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 970–977.
7. Lihrs H., Papadopoulos T., Harald H. et al. Type I nitric oxide synthase in the human lung is predominantly expressed in capillary endothelial cells. *Respir. Physiol.* 2002; 129: 367–374.
8. Fischer A., Folkerts G., Geppetti P. et al. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 73–81.
9. Highton J., Hessian P. A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor. *J. Immunol. Meth.* 1984; 68 (1–2): 185–192.
10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.* 1978; 27 (2): 140–144.
11. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагн.* 2001; 1: 50–52.
12. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2006; 92 (12): 1429–1435.
13. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46: 1230–1239.
14. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2005; 91 (11): 1305–1311.
15. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.-O. et al. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvasc. Res.* 2003; 65: 88–95.
16. Muck-Weymann M.E., Albrecht H-P., Hager D. et al. Respiratory-dependent laser Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin. *Microvasc. Res.* 1996; 52: 69–78.
17. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.* 1989; 8: 205–215.
18. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M. et al. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 284: H1638–H1646.
19. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic A. et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc. Res.* 1999; 57: 298–309.
20. Manukhina E., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 343–365.

Поступила 25.05.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 515.24-036.12-07:616.16-092