

К. Ю. Николаев<sup>1, 2, 3</sup>, Г. И. Лифшиц<sup>1, 2, 3</sup>, В. С. Пронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
пр. Акад. Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>2</sup> НИИ терапии СО РАМН  
ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089, Россия

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет  
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

E-mail: nikolaev@sibmail.ru

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

Целью исследования было изучение патофизиологических аспектов нарушений микроциркуляторного кровотока и сосудистой реактивности к эндотелийзависимым вазоактивным веществам у пациентов с табакокурением. Проведено обследование 68 человек. Микроциркуляцию исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Изучались амплитудно-частотные характеристики, а также проводились пробы с вазоактивными веществами. Выявлено, что при табакокурении снижен на 2,1 % уровень миогенной активности резистивных прекапиллярных микрососудов и сфинктеров ( $p < 0,05$ ), а также повышены венозный отток, синхронизированный с дыхательным ритмом на 11,3 % ( $p < 0,05$ ), и показатель сосудистого сопротивления на 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, при табакокурении снижена микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность к гистамину и ацетилхолину ( $p < 0,05$ ).

*Ключевые слова:* табакокурение, нарушения микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия.

В настоящее время большую роль в развитии терапевтической патологии отводят нарушению функции эндотелия. Нарушение регуляторных механизмов функционирования эндотелия связано с опосредованным угнетением сократительной способности эндотелия сосуда часто в результате воздействия различных токсических факторов [1; 2]. На сегодняшний день бесспорна значимость курения как основного фактора, влияющего на эндотелий сосудов, а также являющегося ведущей социальной проблемой во всем мире и особенно в России.

Табакокурение признано одним из основных факторов риска хронических инфекционных заболеваний и включено в ряд международных шкал для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE, Framengerm). Оно приводит ежегодно к 4–5 млн преждевременных смертей, основная часть из которых, связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На сегодняшний день показано, что токсическое действие табака в результате курения значитель-

но влияет на микроциркуляцию, а именно, снижает тканевый кровоток [3]. Известно, что нарушение сосудистой реактивности может вызвать даже однократное выкуривание сигареты [4; 5].

Таким образом, исследование патофизиологических аспектов изменения микроциркуляции и сосудистой реактивности (СР) к эндотелийзависимым вазоактивным веществам (ВАВ) при табакокурении является актуальным направлением в современной медицинской науке [6; 7].

**Цель** исследования – изучить патофизиологические аспекты нарушений микроциркуляторного кровотока и сосудистой реактивности к эндотелийзависимым вазоактивным веществам (ацетилхолин, гистамин и адреналин) у лиц с табакокурением.

### Материал и методы

Участниками исследования были 68 человек в возрасте  $23,5 \pm 1,5$  лет ( $M \pm \sigma$ ), каждым участником было подписано информи-

рованное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось на базе АНО наркологическая больница «Витар» г. Новосибирска, дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом этого лечебного учреждения (протокол № 4 от 28.06.2006).

Были выделены две группы пациентов: первую группу (контроль) составляли условно здоровые лица в количестве 38 человек, из них 20 мужчин и 18 женщин, в возрасте  $22,8 \pm 1,0$  лет, не являющихся табакокурильщиками (в анамнезе отсутствовали данные о курении хотя бы одной сигареты за последние 12 мес.). Вторую группу табакокурильщиков составили 30 человек в возрасте  $24,7 \pm 1,3$  лет (18 мужчин и 12 женщин), непрерывно в течение последнего года курящие табак (фабричные сигареты) в количестве более 10 сигарет в сутки. Длительность табакокурения составила  $6,8 \pm 1,1$  года. Количество выкуриваемых сигарет за сутки составляло  $15,6 \pm 1,5$  сигарет. К критериям исключения для всех групп относились: 1) острые инфекционные заболевания; 2) заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе и артериальная гипертензия; 3) дислипидемии; 4) ожирение; 5) малоподвижный образ жизни (ходьба менее 1 км в день); 6) прием алкоголя менее чем за 12 ч до проведения исследования микроциркуляции.

У всех обследованных лиц проводился сбор жалоб, анамнестических данных, анализ имеющейся у них медицинской документации, физикальное исследование, определение показателей роста, массы тела, расчет индекса Кетле, показателей центральной гемодинамики и оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия). Исследование кожного кровотока проводили в зоне Захарьина – Геда, на наружной поверхности предплечья, на 4 см выше шиловидных отростков. В оценку микроциркуляции входило исследование показателя микроциркуляции (ПМ) и амплитудно-частотного спектра (АЧС) [6]. Оценка сосудистой реактивности микроциркуляторного русла в ответ на введение эндотелийзависимых ВАВ проводили таким образом: в участки кожи с зафиксированным одинаковым кровотоком последова-

тельно внутривенно вводили следующие вазоактивные вещества (ВАВ): 0,1 мл раствора гистамина в концентрации 10–7 г/мл; 0,1 мл раствора ацетилхолина в концентрации 10–3 г/мл; 0,1 мл раствора адреналина в концентрации 10–5 г/мл. Расчет величины СР микроциркуляторного русла в ответ на введение ВАВ был проведен по формуле:  $ПМ_{\text{вав}} - ПМ_{\text{мик}}$ , где  $ПМ_{\text{вав}}$  – показатель микроциркуляции в зоне введения эндотелийзависимого ВАВ (гистамина, ацетилхолина или адреналина), а  $ПМ_{\text{мик}}$  – показатель микроциркуляции исходного кровотока. Величина фонового микроциркуляторного кровотока и сосудистой реактивности фиксировалась в перфузионных единицах (перф. ед.) [1].

При статистической обработке применялись параметрические методы статистики (*t*-критерий Стьюдента), межгрупповые отличия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для статистических вычислений использовалось программное обеспечение SPSS для Windows (лицензированная версия 11.5; SPSS Inc, Chicago).

### Результаты исследования и обсуждение

При исследовании фонового кровотока было обнаружено, что показатель микроциркуляции был существенно снижен в группе табакокурения. Кроме этого, во второй группе было выявлено снижение сосудистой реактивности к эндотелийзависимым вазодилаторам (ацетилхолину и гистамину) по сравнению с контролем, а показатели СР к вазоконстриктору адреналину не различались между сравниваемыми группами (см. табл.).

При оценке амплитудно-частотного спектра исходного кровотока в группе табакокурения было выявлено изменение активных механизмов микроциркуляторного кровотока: снижение на 2,1 % уровня миогенной активности резистивных прекапиллярных микрососудов и сфинктеров ( $p < 0,05$ ). При этом обнаружено увеличение показателей пассивных механизмов. Отмечено повышение венозного оттока, синхронизированного с дыхательным ритмом на 11,3 % ( $p < 0,05$ ) и показателя сосудистого сопротивления на 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, было выявлено снижение показателя

Микроциркуляторные показатели в группах контроля и табакокурения ( $M \pm \sigma$ ), перф. ед.

Группа	Фоновый кровоток	Сосудистая реактивность		
		к гистамину	к ацетилхолину	к адреналину
Первая ( $n=38$ )	$3,68 \pm 0,12$	$26,83 \pm 3,92$	$19,73 \pm 1,16$	$-0,30 \pm 0,09$
Вторая ( $n=30$ )	$3,28 \pm 0,18^*$	$19,59 \pm 0,81^*$	$17,36 \pm 0,93^*$	$-0,20 \pm 0,20$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

артериального притока, синхронизированного с кардиоритмом на 12,1 % ( $p < 0,05$ ).

При исследовании ответной реакции на введение ацетилхолина в группе табакокурения по сравнению с группой контроля обнаружено снижение показателей как активных, так и пассивных механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока ( $p < 0,05$ ). При оценке реакции микроциркуляторного русла на гистамин также отмечено снижение на 40 % уровня активных механизмов регуляции по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Известно, что кожная микроциркуляция нарушается как при однократном, так и хроническом табакокурении, а одна выкуренная сигарета снижает тканевый кровоток на 38,1 % у курильщиков и на 28,1 % у регулярно некурящих людей [8; 9]. Поэтому выявленное нами снижение уровня фонового микроциркуляторного кровотока в группе табакокурения, по нашему мнению, является проявлением хронического вазоспазма. Обнаруженное в настоящем исследовании снижение микроциркуляторной эндотелийзависимой сосудистой реактивности к гистамину и ацетилхолину, вероятно, является следствием того, что компоненты сигаретного дыма ингибируют эндотелиальную NO-синтазу и уменьшают биоактивность оксида азота [10].

В доступной литературе мы не обнаружили сведений о влиянии табакокурения на активные и пассивные механизмы регуляции микроциркуляторного кровотока. Выявленное нами при табакокурении подавление активных механизмов регуляции микрососудистого кровотока указывает на важное звено нарушений микроциркуляции. Вероятно, это обусловлено нарушением тонуса микрососудов, вследствие стаза на уровне прекапилляров. Следует отметить, что подавление механизма активной регуляции тканевого кровотока сопровождалось возрастанием уровня пассивных механиз-

мов. Также табакокурение способствует нарушению соотношения активных и пассивных механизмов регуляции микрососудистого тонуса в ответ на действие эндотелийзависимых вазодилататоров – ацетилхолина и гистамина.

Таким образом, ритмическая структура флуксуций, которая оценивается с помощью амплитудно-частотного спектра, подвержена токсическому влиянию табакокурения. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении гомеостатического взаимодействия, диспозиции нейрогенных, миогенных, дыхательных и кардиоритмических влияний на состояние кровотока, о блокировании естественных саногенетических, антиоксидантных механизмов микроциркуляторного русла, с доминированием пассивных механизмов регуляции кровотока и подавлением активных ритмов.

### Заключение

Микроциркуляторная сосудистая реактивность к эндотелийзависимым вазоактивным веществам при хроническом табакокурении имеет следующие особенности: уменьшается сосудистая реактивность к вазодилататорам – гистамину и ацетилхолину ( $p < 0,05$ ) и остается неизменной к вазоконстриктору адреналину. Снижение микроциркуляторной сосудистой реактивности к эндотелийзависимым вазоактивным веществам гистамину и ацетилхолину при хроническом табакокурении происходит за счет как активных, так и пассивных составляющих амплитудно-частотного спектра.

### Список литературы

1. Николаев К. Ю. Эндотелиальная дисфункция и сосудистая реактивность к вазоактивным веществам при сердечно-сосудистой патологии // Омский научный вестник. 2003. Т. 2. С. 123–126.

2. *Flavahan N. A., Vanhoutte P. M.* Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction // *Am. J. Hypertens.* 1995. Vol. 8 (5). P. 28S–41S.

3. *Monfrecola G.* The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers // *Dermatology.* 1998. Vol. 197 (2). P. 115–118.

4. *Grimshaw G. M., Stanton A.* Tobacco cessation interventions for young people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 18 (4). P. 56–59.

5. *Neunteufl T.* Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39 (2). P. 251–256.

6. *Крупаткин А. И., Сидоров В. В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Изд-во «Медицина», 2005. 256 с.

7. *Emshoff R.* Laser Doppler flowmetry of luxated permanent incisors: a receiver operator

characteristic analysis // *J. Oral. Rehabil.* 2004. Vol. 31 (9). P. 866–872.

8. *Monfrecola G.* The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers // *Dermatology.* 1998. Vol. 197 (2). P. 115–118.

9. *Dalla Vecchia L.* Contrasting effects of acute and chronic cigarette smoking on skin microcirculation in young healthy subjects // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22 (1). P. 129–135.

10. *Barua R. S., Ambrose J. A., Eales-Reynolds L. J. et al.* Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 1905–1910.

*Материал поступил в редколлегию 31.05.2010*

**K. Yu. Nikolaev, G. I. Lifshits, V. S. Pronin**

#### **THE PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INFLUENCE WITH CHRONIC TOBACCO SMOKING ON MICROCIRCULATION SYSTEM**

The aim of this study was investigate pathophysiological aspects of damages in microcirculation and endothelium-dependent vascular reactivity in patient with tobacco smoking. In this study take part 68 patients. The microcirculation was examined with method laser-Doppler flowmetry. We studied the amplitude-frequency characteristics, as well as conducted tests with vasoactive agents. Revealed that using of tobacco reduce the level of myogenic activity resistive precapillary microvessels and sphincters on 2,1 % ( $p < 0,05$ ) and increase venous flow, synchronized with the respiratory rhythm on 11,3 % ( $p < 0,05$ ) as well as the index of vascular resistance at 11,5 % ( $p < 0,05$ ). In addition, using of tobacco reduce microcirculatory endothelium-dependent vascular reactivity to histamine and acetylcholine ( $p < 0,05$ ).

*Keywords:* tobacco smoking, disorders of microcirculation, laser-Doppler flowmetry.