



Микроциркуляция крови в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс

© Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Симоненко С. А., Вититнова М. Б.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Изучение особенностей микроциркуляции крови в мозге и сердце крыс с алкогольной кардиомиопатией (АКМП).

Материалы и методы. Исследование проводили на белых беспородных крысах самцах. Животных радомизировали на 2 группы: 1-я ($n = 7$) — контрольные (интактные) крысы, получавшие обычный рацион питания и свободный доступ к воде; 2-я ($n = 6$) — животные, получавшие обычный рацион питания и в качестве единственного источника жидкости 10 % раствор этанола. Через 24 недели алкоголизации у животных с помощью эхокардиографии оценивали размеры и инотропную функцию сердца. На следующий день у наркотизированных крыс (уретан 1300 мг/кг в/б) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАЗМА-Д» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.396 регистрировали микроциркуляцию крови в сердце и мозге. Используя спектральный вейвлет анализ, проводили определение амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, пульсовых и дыхательных осцилляций микрокровотока и показателя шунтирования.

Результаты. Согласно данным эхокардиографии, у крыс, потреблявших 10 % раствор этанола в течение 24 недель, формируется АКМП, которая сопровождается снижением микроциркуляции крови в мозге и миокарде. Так, если у контрольных животных показатель микроциркуляции крови в миокарде составлял $36,60 \pm 2,19$ перф. ед., то у крыс с АКМП он был равен $26,88 \pm 1,50$ перф. ед. ($p = 0,004$). В миокарде крыс с АКМП, по сравнению с контрольными животными, амплитуда как активных, так и пассивных осцилляций микрокровотока была значительно больше.

Заключение. У крыс с АКМП в сердечной мышце значительно снижен уровень микроциркуляции крови, что согласно результатам спектрального вейвлет анализа носит прогностически неблагоприятный характер.

Ключевые слова: крысы; алкогольная кардиомиопатия; эхокардиография; микроциркуляция крови; сердце; мозг

Для цитирования:

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Симоненко С. А., Вититнова М. Б. Микроциркуляция крови в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(2):43–49. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-43-49>. EDN: IBUXEF

Поступила: 28.05.2024. В доработанном виде: 09.06.2024. Принята к печати: 17.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

Blood microcirculation under conditions of a translational model of alcohol cardiomyopathy in rats

© Sergey A. Kryzhanovskii, Iosif B. Tsorin, Ekaterina O. Ionova, Sophia A. Simonenko, Marina B. Vititnova

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Studying the blood microcirculation characteristics in the brain and heart of rats with ACM.

Materials and methods. The study was carried out on white outbred male rats. The animals were randomized into 2 groups: 1st ($n = 7$) — control (intact) rats that received a normal diet and free access to water; 2nd ($n = 6$) — animals that received a normal diet and a 10 % ethanol solution as the only source of liquid. After 24 weeks of alcoholization in animals, the size and inotropic function of the heart were assessed using echocardiography. The next day, in anesthetized rats (urethane 1300 mg/kg i.p.), blood microcirculation in the heart and brain was recorded using a computerized laser analyzer “LAZMA-D” (manufactured by NPP “Lazma”, Russia) using the LDF 3.0.2.396 program. Using spectral wavelet analysis, the amplitudes of endothelial, neurogenic, myogenic, pulse and respiratory oscillations of microblood flow and the shunting index were determined.

Results. According to echocardiography data, in rats that consumed a 10 % ethanol solution for 24 weeks, ACM is formed, which is accompanied by a decrease in blood microcirculation in the brain and myocardium. Thus, if in control animals the indicator of blood microcirculation in the myocardium was 36.60 ± 2.19 perf. u., then in rats with ACM it was equal to 26.88 ± 1.50 perf. u. units ($p = 0.004$). In the myocardium of rats with ACM, compared with control animals, the amplitude of both active and passive oscillations of microblood flow was significantly greater.

Conclusion. In rats with ACM, the level of blood microcirculation in the heart muscle is significantly reduced, which, according to the results of spectral wavelet analysis, is prognostically unfavorable.

Keywords: rats; alcoholic cardiomyopathy; echocardiography; blood microcirculation; heart; brain

For citations:

Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Ionova EO, Simonenko SA, Vititnova MB. Blood microcirculation under conditions of a translational model of alcohol cardiomyopathy in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(2):43–49. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-43-49>. EDN: IBUXEF

Received: 28.05.2024. Revision received: 09.06.2024. Accepted: 17.06.2024. Published: 30.06.2024.

Введение / Introduction

Длительное токсическое воздействие этанола и его метаболитов на организм, сопутствующее хроническому алкоголизму, в частности угнетает энергетический метаболизм в кардиомиоцитах, что ведёт к дистрофическим и некробиотическим процессам в миокарде и лежит в основе развития алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Известно, что АКМП является основной причиной летальности (50–60 % всех случаев) больных, страдающих хроническим алкоголизмом [1, 2].

На разработанной нами трансляционной модели АКМП у крыс, которая воспроизводит основные клиничко-диагностические признаки этого заболевания [3], было показано, что в микрососудах миокарда наблюдается стаз эритроцитов [3]. Это наблюдение хорошо коррелируется с аутопсий хронических алкоголиков, из которых следует, что у них, независимо от наличия/отсутствия АКМП, диагностируется поражение стенки мелких сосудов: воспаление, отёк, периваскулярный фиброз, нарушения проницаемости сосудистой стенки, очаговые разрывы интимы с формированием субэндотелиальных PAS-положительных соединений (скопление позитивных макрофагов с включениями, похожими на продукты распада бактерий) в виде «выростов» полукруглой формы, обращённых в просвет сосудов, эритроцитарные стазы с явлениями сладжа в капиллярах [4–7], что свидетельствует о существенном цитотоксическом влиянии алкоголя на сосудистую стенку. Однако в литературе отсутствуют данные о прижизненных особенностях микроциркуляции крови при АКМП, в том числе в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце. Вместе с тем такая информация представляется достаточно важной, поскольку позволит судить как об особенностях патогенеза АКМП, так и о возможных точках приложения патогенетической терапии этого заболевания.

Микроциркуляция является жизненно важной системой, играющей ключевую роль в обеспечении нормальной функциональной активности органов и тканей организма. Полагают, что микроциркуляторное русло является самым важным отделом сердечно-сосудистой системы, поскольку находится в непосредственном контакте с паренхиматозными клетками, которые «полагаются» на его надлежащее функционирование для поддержания своей жизнеспособности и, следовательно, функции органа [8]. Система работает как сложная сеть взаимосвязанных микрососудов, основной функцией которых является обеспечение адекватной доставки кислорода (DO_2) к тканям в соответствии с их региональной потребностью (VO_2). Однако достижение соответствия между DO_2/VO_2 возможно только в том случае, если элементы как регионального, так и системного микрокровотока не повреждены [9]. Нарушения микроциркуляции

крови играют важную роль в формировании патологии сердечно-сосудистой системы. В частности показано, что структурные и функциональные изменения в коронарной микроциркуляции могут способствовать развитию хронической сердечной недостаточности [10]. Известно, что развитие хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (НФрЕФ) в основном обусловлено нарушением микроциркуляции в миокарде, а при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (НФрЕФ) нейрогуморальные воздействия, влияющие на периферическую (микроциркуляторную) сосудистую сеть, были идентифицированы как важные факторы, способствующие прогрессированию заболевания и приводящие к патологическому ремоделированию левого желудочка сердца [10].

Цель исследования / Purpose of the study. Изучение микроциркуляции крови в мозге и сердце крыс с АКМП.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах изначальной массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали индивидуально, в стандартных пластиковых клетках (440 × 276 × 160 мм), с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08–00 a.m.). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол №1 от 27 сентября 2016 г.). Эксперименты разрешены биоэтической комиссией (протокол №3 28 января 2022 г.).

Экспериментальный протокол. Животных рандомизировали на две группы: 1-я ($n = 7$) — контрольные

(интактные) крысы, получавшие обычный рацион питания и свободный доступ к воде; 2-я ($n = 6$) — животные, получавшие обычный рацион питания и в качестве единственного источника жидкости 10 % раствор этанола. На протяжении всего исследования еженедельно регистрировали количество потребляемого спирта (г/кг). Все отобранные животные 2-й группы активно потребляли физиологически значимое количество 10 % раствора этанола. В пересчёте на чистый этиловый спирт среднее потребление алкоголя в течение эксперимента варьировало в пределах 5,0–6,5 г/кг в сутки. Через 24 недели постоянного потребления этанола, в соответствии с полученными нами ранее данными, у крыс формируется АКМП [3].

Эхокардиографические исследования. Эхокардиографическое изучение размеров и инотропной функции сердца проводили, как описано ранее [3].

Метод измерения микроциркуляции. Эксперименты проводили на наркотизированных крысах (уретан 1300 мг/кг в/б) по окончании 24-недельной алкоголизации, через день после эхокардиографического подтверждения наличия АКМП. Оценка микроциркуляции крови в мозге и сердце крыс проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАЗМА-Д» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.396. Животных фиксировали на подогреваемом лабораторном столике ($t\ 38^\circ\text{C}$) Surgi Suite, Kent Scientific Corporation, США. Температуру в лабораторной комнате поддерживали в пределах $24\text{--}25^\circ\text{C}$. Для измерения микроциркуляции в коре головного мозга проводили трепанацию в теменной области. Измерения в сердце проводили в условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания с помощью аппарата искусственной вентиляции лёгких для грызунов (Ugo Basile, Италия). Световодный зонд фиксировали на поверхности органа. Длительность записи показателей микроциркуляции в каждой точке составляла 8 минут. При оценке микрокровотока рассчитывался показатель микроциркуляции (М) в перфузионных единицах (перф. ед.). Далее с помощью спектрального вейвлет анализа проводили определение активных: амплитуд эндотелиальных (A_e), нейрогенных (A_n), миогенных (A_m) и пассивных: пульсовых (A_k) и дыхательных (A_d) осцилляций микрокровотока, а также показателя шунтирования (ПШ). Такой подход даёт возможность судить о роли различных механизмов регуляции микрокровотока [11, 12].

Статистический анализ. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий по Левену. Так как результаты измерений размеров, инотропной функции сердца и микроциркуляции крови распределены по нормальному закону, то для определения значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. В случае негомогенности дисперсии применяли приближение

t-критерия для выборок с неравными дисперсиями. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Распределение результатов частотного анализа механизмов регуляции микроциркуляции значительно отличалось от нормального, в связи с этим для их статистической обработки применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Полученные результаты представляли в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Препараты. Спирт этиловый 96 %, разбавленный водопроводной водой до 10 % (ООО «Главспирт», Россия), кетамин (субстанция, ЗАО «Акрихин», Россия), уретан (субстанция, Sigma-Aldrich).

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Эхокардиография. Как следует из результатов эхокардиографии у крыс, которые в течение 24 недель подвергались принудительной алкоголизации, формируются характерные для АКМП изменения геометрии и инотропной функции левого желудочка сердца. Так, если у контрольных животных конечно-систолический и конечно-диастолический размеры составляли соответственно $2,00 \pm 0,03$ мм и $3,98 \pm 0,08$ мм, то у крыс с АКМП эти показатели были статистически значимо больше — $3,43 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$) и $5,21 \pm 0,13$ мм ($p < 0,001$), соответственно. У крыс с АКМП, наряду с формированием алкоголь-обусловленного ремоделирования ЛЖ, наблюдается значительное угнетение инотропной функции сердца. Так, если у контрольных животных фракции укорочения и выброса были равны $49,7 \pm 0,5$ % и $86,3 \pm 0,3$ %, соответственно, то у алкоголизированных крыс эти показатели составляли соответственно $34,3 \pm 0,6$ % ($p < 0,001$) и $69,8 \pm 0,9$ % ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты этой серии экспериментов свидетельствуют о том, что у крыс, потреблявших в течение 24 недель в качестве единственного источника жидкости 10 % раствор этанола, при помощи эхокардиографии диагностирована дилатация ЛЖ сердца и снижение его инотропной функции, что позволяет нам говорить о формировании у этих животных АКМП. Такое утверждение основывается на том, что при разработке трансляционной модели этой патологии было показано, что параллельно с формированием эхокардиографических признаков, патогномоничных для АКМП, развивается жировая дистрофия миокарда, снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов и др. [3], что соответствует известным клинко-диагностическим признакам, характерным для этой патологии.

Микроциркуляция. Анализ результатов, полученных при оценке интенсивности микроциркуляции крови в теменной области мозга крыс, показал, что у животных со сформировавшейся АКМП, по сравнению кон-

трольными крысами, уровень микроциркуляции крови несколько ($\approx$ на 10 %), но статистически значимо, снижен (табл. 1). Так, если у контрольных животных уровень микроциркуляции крови равнялся $29,79 \pm 0,62$ перф. ед., то у крыс со сформировавшейся АКМП он составлял $26,89 \pm 0,83$ перф. ед. ($p = 0,015$). В миокарде крыс со сформировавшейся АКМП происходит более существенное, по сравнению с мозгом, снижение ($\approx$ на 27 %) уровня микроциркуляции крови (табл. 1). Так, если у контрольных животных уровень микроциркуляции крови в миокарде составлял $36,60 \pm 2,19$ перф. ед., то у крыс с АКМП этот показатель был равен $26,88 \pm 1,50$ перф. ед. ($p = 0,004$).

Таблица 1

Изменения микроциркуляции крови (перф. ед.) в мозге и сердце в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс

Table 1

Changes in blood microcirculation (perf. units) in the brain and heart under the conditions of a translational model of alcoholic cardiomyopathy in rats

Группа	Мозг	Сердце
Контроль, $n = 7$	$29,79 \pm 0,62$	$36,60 \pm 2,19$
АКМП, $n = 6$	$26,89 \pm 0,83$	$26,88 \pm 1,50$
p	0,015	0,004

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; p указано по отношению к контролю; наркоз уретан, 1300 мг/кг в/б.
Notes: Arithmetic averages and their standard errors are shown; p is indicated in relation to the control; anesthesia urethane, 1300 mg/kg i.p.

Таким образом, нами впервые показано, что у крыс со сформировавшейся АКМП происходит снижение уровня микроциркуляции крови в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце. Эти наблюдения имеют важное значение, поскольку свидетельствуют о том, что у крыс в условиях АКМП происходит нарушение не только системной, но и внутриорганный гемодинамики, что прогностически крайне неблагоприятно.

Микроциркуляция и макроциркуляция тесно взаимосвязаны, образуют в условиях патологии опасную перекрёстную связь: в нормальных физиологических условиях, благодаря вязкоупругим свойствам крупных артерий, пульсирующее давление и кровоток, возникающие в результате прерывистого выброса желудочков, сглаживаются так, что микроциркуляторное русло обеспечивает стабильную доставку питательных веществ и кислорода к тканям [13]. Повреждение мелких артерий вызывает функциональные (вазоконстрикция, нарушение вазодилатации) и структурные нарушения (преимущественно внутреннее эвтрофическое ремоделирование — распространённое структурное изменение, обнаруживаемое в мелких резистентных артериях, которое связано с повышенным риском угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий [14]). Эти нарушения являются основными факторами, определяющими повышение общего периферического сопротивления и среднего артериального давления, которые в долгосрочной перспективе вызывают ригидность крупных артерий. В свою очередь, ригидность крупных артерий увеличивает центральное систолическое и пульсовое давление, которые дополнительно усиливают структурные изменения в мелких артериях и прекапиллярах, и тем самым «увечивает» порочный круг [15]. Формирование порочного круга препятствует стабильной доставке питательных веществ и кислорода, в том числе, к тканям сердца, головного мозга и почек, что, в конечном итоге, приводит к развитию/прогрессированию таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и мозга, метаболический синдром и т. д. [7, 16, 17].

Спектральный вейвлет анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в мозге в условиях АКМП интенсивность процессов регуляции микрокровотока, оцененная по динамике изменений активных и пассивных осцилляций микрокровотока, мало отличается от таковой у контрольных животных (табл. 2), что, по всей видимости, связано с известными

Таблица 2

Амплитуды (перф. ед.) эндотелиальных (A_e), нейрогенных (A_n), миогенных (A_m), дыхательных (A_d) и пульсовых (A_k) осцилляций микрокровотока и показатель шунтирования (ППШ) у крыс со сформировавшейся АКМП по сравнению с контрольными животными

Table 2

Amplitudes (perf. units) of endothelial (A_e), neurogenic (A_n), myogenic (A_m), respiratory (A_d) and pulse (A_k) oscillations of microblood flow and the shunt index (PS) in rats with formed ACM compared with control animals

Орган	Группа	n	A_e	A_n	A_m	A_d	A_k	ППШ
Мозг	Контроль	9	0,14 $0,13 \div 0,16$	0,13 $0,11 \div 0,14$	0,14 $0,13 \div 0,15$	0,20 $0,20 \div 0,22$	0,37 $0,32 \div 0,40$	0,82 $0,77 \div 0,93$
	АКМП	6	0,20 $0,18 \div 0,24$	0,17 $0,11 \div 0,21$	0,15 $0,13 \div 0,19$	0,19 $0,19 \div 0,20$	0,31 $0,29 \div 0,36$	0,95 $0,85 \div 1,16$
Сердце	Контроль	10	0,21 $0,16 \div$	0,27 $0,22 \div 0,35$	0,42 $0,30 \div 0,45$	0,68 $0,38 \div 0,77$	1,68 $1,15 \div 2,60$	0,69 $0,55 \div 1,03$
	АКМП	6	0,62* $0,54 \div 0,71$	0,75** $0,64 \div 0,90$	1,19** $0,74 \div 1,89$	1,65* $0,74 \div 3,02$	5,96** $4,54 \div 7,20$	0,65 $0,44 \div 0,86$

Примечания: Показаны медианы и нижний и верхний квартили; * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$ по отношению к контролю.
Notes: The medians and the lower and upper quartiles are shown; * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$ relative to the control.

ми более высокими адаптационными возможностями системы, ответственной за ауторегуляцию мозгового кровотока [18].

В миокарде наблюдается принципиально другая картина. У животных со сформировавшейся АКМП статистически значимо увеличивается амплитуда всех активных (A_3 , A_n , A_m) и пассивных (A_d и A_k) осцилляций микрокровотока, однако при этом ПШ не изменяется (табл. 2). Увеличение амплитуды эндотелиальных осцилляций (A_3) указывает на рост метаболической активности эндотелия коронарных сосудов и увеличение уровня секреции оксида азота, что вызывает дилатацию артерий и крупных артериол. Повышение амплитуды нейрогенных осцилляций (A_n) указывает на усиление активного контроля микрокровотока за счёт симпатической регуляции просвета артериол и артериоло-венулярных анастомозов. Увеличение миогенных осцилляций (A_m) свидетельствует об усилении активности прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метаартериол. Параллельно с этим происходит как возрастание амплитуды дыхательных осцилляций, что свидетельствует о нарушении венозного оттока, так и увеличение амплитуды пульсовых осцилляций микрокровотока (A_k), что, по всей видимости, свидетельствует о росте колебаний перфузионного давления в микрососудах миокарда [11, 12].

Результаты спектрального вейвлет анализа, а именно, увеличение амплитуд активных осцилляций

микрокровотока свидетельствует об активации процессов, направленных на поддержание адекватного кровоснабжения в миокарде.

Однако компенсаторные процессы «наталкиваются на противодействие» со стороны венозного звена микроциркуляторного русла, о чём свидетельствует рост амплитуды пассивных осцилляций, что влечёт за собой нарушение оттока крови и, следовательно, накопление в миокарде токсических продуктов метаболизма алкоголя. Помимо этого, увеличение амплитуды пульсовых осцилляций микрокровотока (A_k) может свидетельствовать об увеличении регидности магистральных сосудов, т. е. формировании системной патологии сосудистого русла [15].

Таким образом, у крыс в условиях трансляционной модели АКМП наблюдаются как патологическое ремоделирование левого желудочка сердца и снижение его инотропной функции, что позволяет говорить о нарушении в системе макроциркуляции крови, так и значительное снижение уровня микроциркуляции крови в миокарде, сопровождающееся формированием венозного застоя, т. е. нарушением внутриорганной гемодинамики, что прогностически крайне неблагоприятно. Выявленные нарушения внутриорганной гемодинамики у крыс с АКМП могут быть связаны не только со снижением насосной функции сердца, но и системной патологией сосудистого русла.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Крыжановский Сергей Александрович

Автор, ответственный за переписку

д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Цорин Иосиф Борисович

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Ионова Екатерина Олеговна

к. м. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>
РИНЦ SPIN-код: 5042-1952

Симоненко София Алексеевна

лаборант-исследователь лаборатории
фармакологии кровообращения ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
РИНЦ SPIN-код: 3075-6496

Вититнова Марина Борисовна

к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Iosif B. Tsorin

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Ekaterina O. Ionova

PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>
RSCI SPIN code: 5042-1952

Sophia A. Simonenko

laboratory research assistant of laboratory of cir-
culation pharmacology Federal research center for
innovator and emerging biomedical and pharma-
ceutical technologies, Moscow, Russian Federation
RSCI SPIN code: 3075-6496

Marina B. Vititnova

PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Список литературы / References

1. Бохан Н.А., Мандель А.И., Максименко Н.Н., Михалева Л.Д. Смертельные исходы при алкогольной зависимости. *Наркология*. 2007;12:37-40. [Bohan NA, Mandel AI, Maximenko NN, Mihaleva LD. Lethal outcomes in alcoholism. *Narcology*. 2007;12:37-40. (In Russ.)].
2. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов : монография / [Моисеев В. С., и др.] ; под ред. В. С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 469 с. [Alcoholic disease. Lesions of internal organs. Moiseev VS, et al; Ed by Moiseev VS. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-2812-2.
3. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., и др. Алкогольная кардиомиопатия: трансляционная модель. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):582-586. [Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Ionova EO, Sorokina AV, Durnev AD Alcoholic cardiomyopathy: Translation model. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):627-631. doi: 10.1007/s10517-017-3865-0.
4. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(1):3-6. [Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death

from alcoholic cardiomyopathy. *Forensic Medical Expertise*. 2016;59(1):3-6. (In Russ.)]. doi: 10.17116/sudmed20165913-6.

5. Соколова О.В., Ягмуров О.Д., Насыров Р.А. Судебно медицинская оценка изменений сосудистого русла ткани миокарда в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. *Вестник судебной медицины*. 2018;7(3):32-35. [Sokolova OV, Yagmurov OD, Nasyrov RA. Forensic medical assessment of changes in the vascular bed of myocardial tissue in cases of the sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2018;7(3):32-35. (In Russ.)].

6. Doggett TM, Breslin JW. Acute alcohol intoxication-induced microvascular leakage. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Sep;38(9):2414-26. doi: 10.1111/acer.12525.

7. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, Esmaeili Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Apr 15;21(1):185. doi: 10.1186/s12872-021-01990-y.

8. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):143-150. doi: 10.1159/000503775.

9. Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in Cardiovascular Diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Dec;33(12):3458-3468. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.008.

10. Miličić D, Jakuš N, Fabijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Curr Pharm Des.* 2018;24(25):2954-2959. doi: 10.2174/1381612824666180625143232.
11. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем : колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — Москва : Книжный дом «Либроком», 2014. — 489 с. [Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems, Vibrations, information, nonlinearity. Krupatkin AI, Sidorov VV. Moscow: Book house "Librocom". 2014. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-397-04451-6
12. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы. *Иноватика и экспертиза.* 2018; Вып. 1(22):135-142. [Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM. Diagnostic approach for estimation of the state of microcirculator-tissue system using laser technologies and temperature functional sample. *Innovation and expertise.* 2018; Issue 1(22): 135-142. (In Russ.)].
13. Safar ME, Rizzoni D, Blacher J, et al. Macro and microvasculature in hypertension: therapeutic aspects. *J Hum Hypertens.* 2008 Sep;22(9):590-5. doi: 10.1038/jhh.2008.43.
14. Martinez-Lemus LA, Galiñanes EL. Matrix metalloproteinases and small artery remodeling. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011 Spring;8(1):21-28. doi: 10.1016/j.ddmod.2011.06.002.
15. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension.* 2022 Mar;79(3):479-490. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17962.
16. Chantler PD, Frisbee JC. Arterial function in cardio-metabolic diseases: from the microcirculation to the large conduits. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr;57(5):489-96. doi: 10.1016/j.pcad.2014.09.005.
17. Rizzoni D, Rizzoni M, Nardin M, Chiarini G, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, Paini A, Salvetti M, Muiesan ML. Vascular Aging and Disease of the Small Vessels. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Jun;26(3):183-189. doi: 10.1007/s40292-019-00320-w.
18. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил ; Пер. с англ. Н. М. Верич. Москва: Медицина, 1976. 464 с. [Blood circulation. Folkov B, Neil E; Translated from the English by NM Verich. Moscow: Medicine, 1976. (In Russ.)].