

Научные обзоры



© ПИГАРЕВА Ю. Н., САЛМИНА А. Б., КАРАЧЕВА Ю. В.

УДК 612.79:612

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ: МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю. Н. Пигарева, А. Б. Салмина, Ю. В. Карачева

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. м. н., проф. А. Б. Салмина, кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО, зав. — д. м. н., профессор В. И. Прохоренков.

Резюме. В обзоре проанализированы современные представления об особенностях микроциркуляторного русла кожи человека в норме и при патологических состояниях. Дана сравнительная оценка биохимическим и физическим методам исследования микроциркуляции кожи.

Ключевые слова: микроциркуляция кожи, дисфункция эндотелия, молекулы-маркеры.

Кожа является сложным многофункциональным органом, покрывающим тело, и служит границей между внешней средой и организмом. В многообразии функций кожи значительное место принадлежит сосудистой системе, в основном, ее сосудам микроциркуляции, расположенным в дерме и гиподерме [18].

Основными компонентами микроциркуляторного русла кожи являются артериола, прекапиллярная артериола, капилляр, посткапиллярная венула и венула. Важно отметить, что микроциркуляторному руслу принадлежат и артериоловенулярные анастомозы, представляющие собой пути сброса крови из артериального в венозное русло [26]. Кровоснабжение кожи происходит за счет поверхностной и глубокой артериальных сетей, расположенных в дерме и подкожной жировой клетчатке (гиподерма). Из этих двух сплетений отходят сосуды, которые кровоснабжают составные части дермы — волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, нервы. От сосочкового артериолярного сплетения отходят прекапиллярные артериолы, которые дают начало артериальным отделам сосочковых капилляров. Каждая прекапиллярная артериола дает начало двум-трем капиллярам [40]. Артериальный отдел капилляра, дойдя до верхушки сосочка кожи и перегибаясь (переходный отдел капилляра), переходит в венозный отдел капилляра, который располагается параллельно артериальному отделу капилляра, сливается с венозными отделами соседних капилляров и формирует посткапиллярную венулу. Посткапиллярные венулы впадают в венулярное подсосочковое (субпапиллярное) сплетение. Из этого сплетения кровь через коммуникантные вены попадает в подкожное (субдермальное) сплетение [3].

В этой сложной системе имеются артериовенулярные анастомозы, выполняющие роль шунтов [18, 40]. В целом, микроциркуляция кожи представлена как капиллярной сетью (обменные микрососуды), так и шунтами, т. е.

системой альтернативных каналов, имеющих большое значение в терморегуляции и регуляции на местном уровне кровяного давления [51]. Интересно, что капилляры в коже взрослого человека имеют немного таких шунтов, но число их может значительно увеличиваться в условиях патологии [26].

Следует отметить, что микроциркуляция кожи является интерстициальной и определяется как микрогемодиализацией, так и микролимфообращением [40]. Лимфатические каналы начинаются в дерме слепыми микроканальцами. Дренируя жидкости, циркулирующие в коже, лимфатические микрососуды возвращают их обратно в кровяной поток. Таким образом, в случае повреждения кожи, развития воспаления это немедленно приводит к накоплению жидкости и развитию отека. Кожа богата тучными клетками, которые путем секреции биологически активных веществ могут регулировать проницаемость стенок обменных микрососудов, а также активность лимфоидных и фагоцитирующих клеток [2].

Характерной особенностью внутрикожного сосудистого русла является высокая степень анастомозирования между однотипными и разнотипными сосудами. Артериовенулярные анастомозы в большом количестве присутствуют только в коже, где они играют важную роль в терморегуляции. В коже расположены разные типы обменных микрососудов, имеющих единый план строения. Принцип трехслойности, присущий всей сосудистой системе, прослеживается и здесь [18].

Стенки кровеносного сосуда очень тонко реагируют на изменения гемодинамики и химического состава крови [24]. Свообразным сенсором, улавливающим эти изменения, является эндотелиальная клетка, которая с одной стороны омывается кровью, а с другой обращена к структурам сосудистой стенки. Эндотелий интимы сосудов

выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [10,11,36].

Эндотелиальная клетка – важный участник механизмов поддержания реологических свойств крови и регулятор процессов тромбообразования за счет секреции большого спектра молекул, контролирующих процессы адгезии, агрегации, трансэндотелиальной миграции клеток крови, тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки, адсорбции и активации факторов свертывающей и противосвертывающей систем (P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1, NO, t-PA, тромбомодулин, фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2, эндотелин, PGI-2, эндотелин-1, тромбоксан A2, ангиотензин II, простагландин, натрийуретический пептид, кинины) (табл. 1, 2) [21, 25, 31].

С другой стороны, сами клетки эндотелия являются мишенью действия активированных клеток крови (например, при реализации лейкоцит-эндотелиального или тромбоцит-эндотелиального взаимодействия при воспалении, тромбозе), многочисленных полипептидных факторов роста и цитокинов (IL-1, IL-4, IL-8, IL-13, GM-CSF, TGF) [17].

Группы веществ эндотелиального происхождения делятся по скорости образования в эндотелии различных факторов и по преимущественному направлению секреции этих веществ:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простагландин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C) (табл.1) [21, 36].

Кроме того, эндотелий участвует в модификации циркулирующих в крови гормонов и других биологически активных веществ. Эндотелиальные клетки метаболизируют норадреналин, серотонин, брадикинин, простагландины [24]. В эндотелиальных клетках происходит расщепление липопротеинов с образованием триглицеридов и холестерина, в то же время сами липопротеины являются важными регуляторами функциональной активности и жизнеспособности клеток эндотелия [1, 39].

Таблица 1

Функции эндотелия и их регуляторы

Функции эндотелия	Основные регуляторы
Регуляция тромбогенности и атромбогенности сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2, NO, t-PA, тромбомодулин и другие факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI2 и другие факторы
Регуляция ангиогенеза	VEGF, FGFb и другие факторы

Таблица 2

Основные эндотелиальные факторы, влияющие на тонус сосудов

Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Эндотелин-1	NO
Тромбоксан A2	Простагландин
20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота)	Натрийуретический пептид
Ангиотензин II	Кинины

Дисфункция и повреждение эндотелия – важные компоненты патогенеза широкого круга заболеваний сердечно-сосудистой, легочной систем, аутоиммунной и инфекционной патологии, дисметаболических расстройств [4, 8, 13, 22, 43]. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов [12, 38, 41, 44, 57]. Под дисфункцией эндотелия понимают патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов. Повреждение эндотелия приводит к гибели эндотелиоцитов, что сопровождается повреждением их плазматической мембраны и нарушением цитоскелета, нарушением функций митохондрий, высвобождением мембранных микрочастиц с прокоагулянтным и антигенным потенциалом. Одновременно запускаются процессы репарации эндотелия, контролируемые прогениторными клетками и гуморальными факторами (VEGF) [37].

Особенность эндотелия сосудов кожи заключается в том, что у обменных сосудов имеется лишь один оформленный сплошной клеточный слой, образованный эндотелиальными клетками, лежащими на собственной базальной мембране. К сожалению, данные об особенностях развития дисфункции эндотелия при заболеваниях кожи не носят системного характера [19]. Так, при псориазе и поражениях кожи при сахарном диабете отмечается утолщение и даже образование многослойных, типа эндотелия, базальных мембран.

Появление многослойных базальных мембран объясняется многократным слущиванием клеток и новообразованием эндотелиальных мембран, параллельных предсуществовавшим. Этим подчеркивается устойчивость базальных мембран, сохраняющихся даже при полном слущивании эндотелия [26].

Изменение микроциркуляции кожи при заболеваниях кожи и её придатков напрямую зависит от кровообращения в них и носит разнообразный характер, зависящий от изменения проявления эндотелиальной дисфункции, которая может сопровождаться спазмом сосудов, приводить к усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию [6,15,20,49]. При этом наблюдаются аномалии эндотелия капилляров, представленные его утолщением, разрывом базальной мембраны и недостаточно плотными контактами клеток эндотелиального слоя [33,45]. Дисфункция эндотелия при ангиитах проявляется тромбозом сосудов, пролиферацией сосудов, вплоть до полной облитерации сосуда [9]. Проявления эндотелиальной дисфункции возникают и при возрастных изменениях в капиллярах кожи, что связано с атрофией эндотелия, снижением его проницаемости, облитерацией сосудов [32]. При утренней болезни, в связи с присутствующим выбросом медиаторов воспаления, развивается выраженное кровенаполнение капилляров, что приводит к развитию эритемы. Изменение капилляров прослеживается и при патологии придатков кожи. Так, например, при гнездной алопеции регистрируется стойкий спазм артериол, расположенных в области фолликула, а сосудистая сеть кожи головы дистрофически изменена [17, 19].

В целом, выраженные нарушения в сосудах кожи регистрируются при метаболическом синдроме, атеросклерозе, сахарном диабете, розацеа и розацеаподобном дерматите [23, 29, 50, 53, 56].

Некоторые биохимические маркеры дисфункции эндотелия. Важным общепризнанным маркером, отражающим состояние эндотелиальных клеток, является *фактор Виллебранга* (ФВ) [27, 28]. Эта молекула имеет более высокую степень сродства к субэндотелиальному клеточному матриксу. Важнейшая функция ФВ заключается в том, что он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина FVIII:C, который циркулирует в сыворотке в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза. Известно, что фактор Виллебранга является ключевым при формировании тромба в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах, фиксируя тромбоциты на поврежденной сосудистой стенке [34, 52, 58, 60].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР или VEGF) является регулятором ангиогенеза, жизнеспособности клеток эндотелия, миграции прогениторных эндотелиальных клеток, репарации эндотелия [14,42,59]. В норме VEGF содержится в тканях в незначительном количестве, но экспрессия его гена значительно активируется при гипоксии через индукцию транскрипционного фактора HIF-1 [54]. Многие типы клеток синтезируют VEGF, в том числе фибробласты [14], эпителиальные клетки, тучные клетки и сами эндотелиоциты [48]. VEGF выполняет важную функцию поддержания гомеостаза эндотелиального барьера

Таблица 3

Физические методы исследования микроциркуляции кожи

Метод	Достоинства	Недостатки
Капилляроскопия	Неинвазивный метод.	Не выявляет анатомические детали строения сосудов.
Биомикроскопия	Неинвазивный метод. Объективная и информативная оценка структурных параметров сосудистого русла, оценивается плотность функционирующих микрососудов и определяются резервы микроциркуляторного русла.	Ограничение количества объектов изучения, не определяется истинный диаметр сосудов.
Микрорентгенография	Изучает ангиоархитектонику сосудистого русла.	Инвазивный метод, не позволяет получить информацию о количестве функционирующих сосудов.
Допплерография	Безопасный, безболезненный, высокоинформативный. Определяет нарушения скорости кровотока в сосудах при помощи ультразвука на ранних стадиях. Позволяет провести сравнительный анализ.	Длительность исследования достигает 30-60 минут.
Лазерная флоуметрия	Неинвазивный безболезненный метод, высокочувствительный к изменениям микрогемодинамики, определяет скорость движения эритроцитов в сосудистом русле, выявляет патологию на ранних стадиях.	Требует строгого соблюдения условий для проведения анализа.
Пульс-оксиметрия	Оценивает насыщение крови кислородом. Позволяет проводить экспресс-анализ.	Вспомогательный метод, не предназначен для непрерывного мониторинга.
Флуоресцентная ангиография	Высокая контрастность и чувствительность.	Инвазивный метод.
Термометрия	Выявляет дополнительные косвенные признаки.	Не является самостоятельным методом.

[14, 48]. Свои эффекторные функции VEGF осуществляет через два основных тирозинкиназных рецептора на клетках эндотелия — VEGFR₁ (FltL) и VEGFR₂ (FLK-1/KDR). VEGFR₂ является основным рецептором, через который осуществляется передача активационного сигнала. Этот рецептор отвечает за реализацию основных функций VEGF в отношении эндотелиальных клеток, связанных с ростом сосудов, их проницаемостью и выживаемостью [37], в то время как передача сигнала через VEGFR₁ способствует трансэндотелиальной миграции моноцитов и макрофагов.

Интересным фактом является взаимодействие фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и клеток иммунной системы [14]. Клетки иммунной системы продуцируют VEGF и являются регуляторами ангиогенеза. Вместе с тем они имеют специфические рецепторы для взаимодействия с этим фактором и являются мишенями его действия. В условиях патологии, связанной с избыточной продукцией VEGF, он способствует нарушению локального иммунного ответа. Однако роль VEGF в регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток кожи остаётся мало изученной.

Интересно, что клетки иммунной системы также способны к синтезу VEGF, например, дендритные клетки [14]. Клетки Лангерганса, являясь дендритными клетками в коже, заслуживают особого внимания, так как относятся к внутриэпидермальным макрофагам [46]. Клетки Лангерганса несут на своей поверхности отличающийся от макрофагов антигенный набор. Они в 50 раз сильнее экспрессируют на своей поверхности HLA-DR-антиген, чем моноциты крови. Показано, что дендритные клетки человека экспрессируют мРНК VEGFR₁ и VEGFR₂ [55], однако роль этой экспрессии в регуляции функциональной активности дендритных клеток остаётся практически не изученной [14, 55].

Функциональные методы исследования микроциркуляции. Капилляры кожи можно изучать в прижизненных условиях неинвазивными методами — микроскопическими, макроскопическими, микрорентгенографическими, электронномикроскопическими, биомикроскопическими, а также капилляроскопией и микрофотокапилляроскопией (табл. 3) [30, 35, 47]. Это позволяет объективно оценивать кровотоки в коже при разных состояниях организма и изучать общие закономерности изменения состояния микроциркуляции кожи во взаимосвязи с дисфункцией или повреждением эндотелия [5, 7, 16, 32].

Поиск новых молекул-маркеров повреждения эндотелия сосудов и разработка физических методов оценки состояния микроциркуляции кожи является одной из актуальных задач, решение которой обеспечит существенный прогресс в диагностике и терапии заболеваний кожи и других видов патологии, ассоциированной с развитием патологических изменений в коже.

FEATURES OF MICROCIRCULATORY CHANNEL OF THE SKIN: REGULATION MECHANISMS AND MODERN METHODS OF INVESTIGATION

Yu. N. Pigareva, A. B. Salmina, Yu. V. Karacheva
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The review analyzed the current ideas about the features of the microcirculatory channel of human skin in normal and pathological conditions. Here is a comparative assessment of biochemical and physical methods of investigation of the microcirculation of the skin.

Key words: skin microcirculation, endothelial dysfunction, molecules-markers.

Литература

1. Адашева Т.В., Демичева О. Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии // Лечащий врач. — 2003. — № 10. — С. 24-28.
2. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2008. — № 1. — С. 41-55.
3. Бикмуллин Р.А., Гайнутдинова А.М. Особенности строения и функции венозных сосудов кожи (ВСК) опорных участков подошвы // Морфология. — 2009. — Т. 136, № 4. — С. 20-20.
4. Бреговский В.Б., Алексеева Е.С., Гринева Е.Н. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или мишень для лечения? // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. — 2011. — № 3. — С. 5-11.
5. Верхогляд И.В., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Особенности микроциркуляции в коже головы у больных гнездной алопецией и её динамика на фоне терапии эксимерным лазером — 2010 // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010. — № 4. — С. 59-61.
6. Галлямова Ю.А., Верхогляд И.В., Хассан Х. А.-Х. и др. Нарушение микрогемодинамики кожи волосистой части головы у больных диффузной алопецией // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010. — № 3. — С. 52-54.
7. Давыдова А.В., Моррисон А.В., Утц С.Р. и др. Оценка состояния микроциркуляторного русла кожи лица методом лазерной доплеровской флоуметрии // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 615-621.
8. Дзугкоева Ф.С., Дзугкоев С.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении висцеральных органов и патогенетически обоснованный способ коррекции // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 11. — С. 42-46.
9. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: справочник. — М.: Медицина, 2007. — 335с.

10. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщ. 1) // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 85-88.
11. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611-617.
12. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 248-252.
13. Кириченко Л.Л., Стручков П.А., Денисова Е.А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2008. – № 9. – С. 87-90.
14. Киселёва Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А. и др. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 1-12.
15. Ключарева С.В., Дубровина А.А. Нарушение микрогемодинамики кожи лица у больных розацеа // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 5. – С. 6-9.
16. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – № 1. – С. 58-61.
17. Костина С.В., Хорева М.В. Варивода А.С. и др. Клиническое значение цитокинов при различных формах очаговой алопеции у детей // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 2, № 2 (5). – С. 5-9.
18. Крылова Н.В., Соболева Т.М. Микроциркуляторное русло человека: атлас-пособие. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1986. – 61 с.
19. Кузнецова, Л.Б. Капилляропатии; причины, проявления, методы коррекции // Consilium medicum. Spa & Salon. – 2007. – № 2. – С. 8-9.
20. Маянская С.В., Антонов А.Р., Попова А.А. и др. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 1. – С. 32-37.
21. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4. – С. 7-11.
22. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 7-17.
23. Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Захарова Н.Б. Роль сосудистых нарушений в возникновении и поддержании воспаления в патогенезе розацеа // Саратовский научно-медицинский журн. – 2012. – Т. 8, № 2 (Дерматология). – С. 650-654.
24. Улумбеков Э.Г., Чельшева Ю.А. Гистология (введение в патологию). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 960 с.
25. Хрипунова А.А., Пасечников В.Д., Хрипунова И.Д. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы, липидный обмен и гемокоагуляционные параметры у пациентов с системной склеродермией // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 376-380.
26. Чернуха А.М., Фролова Е.П. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия). – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
27. Ammash N., Konik E.A., McBane R.D. et al. Left Atrial Blood Stasis and Von Willebrand Factor – ADAMTS13 Homeostasis in Atrial Fibrillation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31. – P. 2760-2766.
28. Barnes T., Gliddon A., Dore C.J. et al. Baseline vWF factor predicts the development of elevated pulmonary artery pressure in systemic sclerosis // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51. – P. 1606-1609.
29. Bellien J., Iacob M., Remy-Jouet I. et al. Epoxyeicosatrienoic Acids Contribute With Altered Nitric Oxide and Endothelin-1 Pathways to Conduit Artery Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 1266-1275.
30. Cracowski J.L., Gaillard-Bigot F., Cracowski C. et al. Skin microdialysis coupled with laser speckle contrast imaging to assess microvascular reactivity // Microvasc. Res. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 333-338.
31. Doupis J., Lyons T.E., Wu S. et al. Microvascular Reactivity and Inflammatory Cytokines in Painful and Painless Peripheral Diabetic Neuropathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, № 6. – P. 2157–2163.
32. Dubiel M., Krolczyk J., Gasowski J. et al. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // Cardiol. J. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 270-276.
33. DuPont J.J., Farquhar W.B., Edwards D.G. Intradermal microdialysis of hypertonic saline attenuates cutaneous vasodilatation in response to local heating // Exp. Physiol. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 674-680.
34. Frankel D.S., Meigs J.B., Massaro J.M. et al. Von Willebrand Factor, Type 2 Diabetes Mellitus, and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 2533-2539.
35. Gallucci F., Russo R., Buono R. et al. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice // Adv. Med. Sci. – 2008. – Vol. 53, № 2. – P. 149-157.
36. Gates P.E., Strain W. D., Shore A.C. Human endothelial function and microvascular ageing // Exp. Physiol. – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 311-316.
37. Gille H., Kowalski J., Li B. et al. Analysis of Biological Effects and Signaling Properties of Flt-1 (VEGFR-1) and

KDR (VEGFR-2). A Reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 3222-3230.

38. Holowatz L.A. Human cutaneous microvascular ageing: potential insights into underlying physiological mechanisms of endothelial function and dysfunction // *J. Physiol.* – 2008 – Vol. 586, № 14. – P. 3301.

39. Holowatz L.A., Kenney W.L. Acute localized administration of tetrahydrobiopterin and chronic systemic atorvastatin treatment restore cutaneous microvascular function in hypercholesterolaemic humans // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589, № 19. – P. 4787-4797.

40. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 370-372.

41. Jarnert C., Kalani M., Rydén L. et al. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes mellitus and Diastolic Dysfunction (DADD) study // *Diabet. Vasc. Dis. Res.* – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 287-295.

42. Koch S., Claesson-Welsh L. Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors // *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2. – cshperspect.a006502

43. Kraemer-Aguiar L.G., Laflor C.M., Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 1740-1746.

44. Kucharska-Newton A.M., Couper D.J., Pankow J.S. et al. Hemostasis, Inflammation, and Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease: Long-Term Follow-Up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 2182-2190.

45. Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy // *Hautarzt.* – 2005. – Bd. 56, № 9. – S. 871-887.

46. Licht T., Eavri R., Goshen I. et al. VEGF is required for dendritogenesis of newly born olfactory bulb interneurons // *Development.* – 2010. – Vol. 137. – P. 261-271.

47. Lupi O., Semenovitch I., Treu C. et al. Orthogonal polarization technique in the assessment of human skin microcirculation // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 425-431.

48. Maharaj A.S., Saint-Geniez M., Maldonado A. et al. Vascular endothelial growth factor localization in the adult // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168, № 2. – P. 639-648.

49. Marks R. The enigma of rosacea // *J. Dermatolog. Treat.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 326-328.

50. Meyer M.F., Rose C.J., Schatz H. et al. Effects of a short-term improvement in glycaemic control on skin microvascular dysfunction in Type 1 and Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* – 2009. – Vol. 26, №9. – P. 880-886.

51. Minson C.T. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109. – P. 1239-1246.

52. Pegon J.N., Kurdi M., Casari C. et al. Factor VIII and von Willebrand factor are ligands for the carbohydrate-receptor Siglec-5 // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, № 12. – P. 1855-1863.

53. Rossi M., Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease // *Biomed. Pharmacoth.* – 2004. – Vol. 58, № 8. – P. 427-431.

54. Safran V., Kaelin W.J. HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 779-883.

55. Sarris M., Andersen K.G., Randon F. et al. Neupilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 402-413.

56. Settergren M., Bohm F., Ryden L. et al. Lipid lowering versus pleiotropic effects of statins on skin microvascular function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease // *J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 266, № 5. – P. 492-498.

57. Smith C.J., Santhanam L., Bruning R.S. et al. Upregulation of Inducible Nitric Oxide Synthase Contributes to Attenuated Cutaneous Vasodilation in Essential Hypertensive Humans // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 935-942.

58. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 – P. 1449-1459.

59. Wang J., Taba Y., Pang J. et al. GIT1 Mediates VEGF-Induced Podosome Formation in Endothelial Cells Critical Role for PLC γ // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 202-208.

60. Wieberdink R.G., van Schie M.C., Koudstaal P.J. et al. High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke: The Rotterdam Study // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 2151-2156.

Сведения об авторах

Пигарева Юлия Николаевна – аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2118992; e-mail: Ynik_777@mail.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Карачева Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras_derma@mail.ru.