

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

<https://doi.org/10.17816/mechnikov43846>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕМНОПОЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Т.Д. Власов, Д.А. Шиманьски, И.И. Нестерович, В.И. Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Власов Т.Д., Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Трофимов В.И. Опыт применения темнопольной микроскопии для оценки повреждения эндотелиального гликокаликса при ревматоидном артрите // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 73–80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov43846>

Поступила: 08.09.2020

Одобрена: 28.10.2020

Принята: 14.12.2020

♦ Ревматоидный артрит является наиболее частым воспалительным заболеванием суставов и одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний. Ведущую роль в патогенезе ревматоидного артрита отводят повреждению эндотелиального гликокаликса — тонкого динамического слоя макромолекул, расположенного на поверхности эндотелия и состоящего из протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов, что способствует сохранению активности ревматоидного артрита. Именно поэтому раннее выявление нарушений состояния сосудистого эндотелия, особенно эндотелиального гликокаликса, позволит идентифицировать группу пациентов с неблагоприятным прогнозом течения ревматоидного артрита. В этом контексте перспективным может оказаться метод темнопольной микроскопии, при помощи которого можно неинвазивно и прижизненно оценивать толщину подъязычного эндотелиального гликокаликса, осуществлять поиск новых нетрадиционных факторов риска неблагоприятного течения ревматоидного артрита и сердечно-сосудистого риска у данных пациентов, а также персонализировать лечение, разработав комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на восстановление эндотелиальной функции, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, инвалидности и смертности от ревматоидного артрита. Уникальные возможности указанного метода исследования продемонстрированы на примере клинического случая.

♦ **Ключевые слова:** ревматоидный артрит; повреждение эндотелиального гликокаликса; темнопольная микроскопия; вазомоторная дисфункция; лазерная доплеровская флоуметрия.

THE EXPERIENCE OF USING DARK-FIELD MICROSCOPY TO ASSESS DAMAGE TO THE ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IN RHEUMATOID ARTHRITIS

T.D. Vlasov, D.A. Shimanski, I.I. Nesterovich, V.I. Trophimov

The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vlasov TD, Shimanski DA, Nesterovich II, Trophimov VI. The experience of using dark-field microscopy to assess damage to the endothelial glycocalyx in rheumatoid arthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):73-80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov43846>

Received: September 8, 2020

Revised: October 28, 2020

Accepted: December 14, 2020

♦ Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory joint disease and one of the most common chronic inflammatory diseases. The leading role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis is the damage to the endothelial glycocalyx — a thin dynamic layer of macromolecules located on the surface of the endothelium and consisting of proteoglycans, glycoproteins and glycosaminoglycans, which contributes to the maintenance of rheumatoid arthritis activity. Therefore,

early detection of violations of the vascular endothelium condition, especially the endothelial glycocalyx, will identify a group of patients with a poor prognosis. In this context, the method of dark-field microscopy may be promising. It allows non-invasive and *in vivo* assessment of the thickness of the sublingual endothelial glycocalyx, which will make it possible to search for new unconventional risk factors for the unfavorable course of rheumatoid arthritis and cardiovascular risk in these patients, as well as personalize treatment by developing a complex of preventive and therapeutic measures aimed at restoring endothelial function, reducing the risk of cardiovascular complications, disability and mortality from rheumatoid arthritis. The unique capabilities of this research method are demonstrated by the example of the clinical case.

♦ **Keywords:** rheumatoid arthritis; damage to the endothelial glycocalyx; dark-field microscopy; vasomotor dysfunction; laser Doppler flowmetry.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее часто встречающееся воспалительное заболевание суставов [1] и одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний [2]. Он несет существенное бремя как для человека, так и для общества в целом, значительно повышая инвалидизацию и смертность населения [2]. В последние годы отмечается рост заболеваемости РА в Российской Федерации, что подтверждают недавно проведенные эпидемиологические исследования [3]. Несмотря на снижение общей летальности на фоне современной стратегии противовоспалительной терапии [4], изучение РА по-прежнему остается актуальным. Прежде всего это связано с наличием факторов риска неблагоприятного течения РА [5] и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4, 6], выявление которых позволило бы своевременно изменить тактику ведения таких пациентов [7].

Известно, что ключевым звеном патогенеза РА является эндотелиальная дисфункция [8], представляющая собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой [9]. Особую роль в функционировании эндотелия отводят эндотелиальному гликокаликсу (ЭГК) — тонкому динамическому слою макромолекул, расположенному на поверхности эндотелия и состоящему из протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов [10]. Недавно было доказано, что ЭГК является основным регулятором функции эндотелия и служит биологическим барьером, который первым повреждается при развитии аутоиммунных воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Повреждение гликокаликса вызывает нарушение барьерной функции сосудов, повышая их проницаемость, приводит к экстравазации белка и отеку тканей, изменяет напряжение сдвига, усиливает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой

стенке, изменяет кровоток, оказывает протромботический эффект и запускает оксидативный стресс [10, 11]. Указанные патологические процессы способствуют сохранению активности РА, поэтому раннее выявление нарушений состояния сосудистого эндотелия, особенно эндотелиального гликокаликса, позволит идентифицировать группу пациентов с неблагоприятным прогнозом и в последующем персонализировать лечение, разработав комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на восстановление эндотелиальной функции, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, инвалидности и смертности от РА. В этом контексте перспективным могут оказаться методы лазерной доплеровской флоуметрии и темнопольной микроскопии, при помощи которых можно неинвазивно и прижизненно исследовать как структуру, так и функцию сосудистого эндотелия и осуществить поиск новых нетрадиционных факторов риска неблагоприятного течения РА.

Несмотря на хрупкость и нестабильность гликокаликса, его оценка также может использоваться в качестве инструмента диагностики и мониторинга заболеваний [10]. Одним из методов визуализации гликокаликса является темнопольная микроскопия, позволяющая неинвазивно и прижизненно оценивать подъязычный ЭГК [12, 13]. Метод основан на измерении пограничной области перфузии ЭГК, то есть степени погружения эритроцитов в толщу стенки сосуда. В дальнейшем математическим путем можно рассчитать толщину гликокаликса [12, 14]. Уже известно, что этот метод претендует на роль потенциального маркера для стратификации сердечно-сосудистых рисков и верификации патологических изменений сосудистого русла [15]: в исследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями его использовали в качестве вспомогательного показателя для оценки тяжести коронарного атеросклероза [16], для выявления неблагоприятного прогностического

значения при отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям [17]. Обнаружена также корреляция между пограничной областью перфузии эГК и уровнем синдекана-1 в сыворотке крови, отражающим деструкцию гликокаликса [18]. Несмотря на то что на сегодняшний день отсутствуют данные об использовании темнопольной микроскопии при РА, результаты научных изысканий и мнения отечественных и зарубежных ученых [10, 15] позволяют инициировать исследование с применением темнопольной микроскопии для уточнения ее места в оценке состояния эндотелия у пациентов с РА. Будучи более быстрым методом оценки сосудистого эндотелия с меньшим риском погрешностей и характеризуясь хорошей реализуемостью и переносимостью пациентами, а также высокой воспроизводимостью измерений, которые не зависят от области исследования и временных промежутков между измерениями [19], целесообразно сравнить темнопольную микроскопию с общепринятым методом лазерной доплерофлюметрии (ЛДФ).

В качестве скрининга эндотелиальных нарушений одним из методов выбора является ЛДФ, с применением которой можно быстро и неинвазивно оценить вазомоторную функцию эндотелия, что служит главным аргументом при выборе этого метода [20]. В 2011 г. ЛДФ была включена в перечень рекомендуемых методов оценки состояния эндотелия у человека [21]. По данным отечественных и зарубежных авторов, данный метод активно используют для оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА: доказаны наличие значимых нарушений микроциркуляции кожи как в ходе базального измерения микроциркуляции [22], так и после выполнения функциональных проб [23], а также корреляция РА с острофазовыми показателями [24] и степенью активности РА [25]. В некоторых работах выявлена корреляция между увеличением сердечно-сосудистого риска, коронарной перфузией и степенью нарушения кровотока в микроциркуляторном русле при ЛДФ [25, 26]. Таким образом, оценка периферического кровообращения при ЛДФ может быть экстраполирована на общую микрососудистую функцию, в том числе коронарный кровоток, для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель работы — продемонстрировать на примере клинического случая взаимосвязь маркеров повреждения эндотелиального гликокаликса с другими показателями эндотелиальной

дисфункции при РА в зависимости от активности заболевания.

Пациентка М., 64 года, поступила в клинику с жалобами на постоянную боль ноющего характера в лучезапястных суставах, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых, плечевых суставах с наибольшей выраженностью во второй половине ночи и утренние часы, сопровождающаяся утренней скованностью в течение 5 ч. Из анамнеза известно, что в возрасте 40 лет пациентка впервые стала отмечать периодические ноющие боли и припухлость голеностопных суставов, по поводу которых к врачам не обращалась. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты с положительным эффектом. Спустя 15 лет появились боли в мелких суставах кистей, сопровождающиеся утренней скованностью, в связи с чем была госпитализирована. В ходе госпитализации диагностическое представление было сформулировано в пользу серопозитивного АЦЦП-позитивного эрозивного РА. При анамнестической оценке суставного синдрома по критериям EULAR/ACR 2010 г. получено 7 баллов. Назначены сульфасалазин в дозе 2000 мг в сутки и преднизолон в дозе 20 мг в сутки с последующим снижением дозы до 5 мг в сутки, на фоне которых пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения болей в суставах. Однако при уменьшении дозы преднизолона до 5 мг в сутки боли в лучезапястных и мелких суставах кистей возобновились, в связи с чем вместо сульфасалазина назначен метотрексат в дозе 10 мг в неделю. Несмотря на улучшение самочувствия, на фоне терапии метотрексатом было зафиксировано двукратное превышение верхней границы нормы печеночных ферментов. В качестве базисной терапии был назначен лефлуномид в дозе 20 мг в сутки. Данную терапию пациентка переносила удовлетворительно, болей, припухлости и скованности в суставах не отмечала. В 2019 г. у больной развилась лейкопения, поэтому лефлуномид был отменен и после нормализации числа лейкоцитов крови в качестве базисной терапии снова назначен метотрексат в дозе 15 мг в неделю.

В начале 2020 г. в связи с ухудшением состояния госпитализирована в НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова для коррекции лечения. При поступлении ведущим в клинической картине являлся суставной синдром (число припухших суставов — 7, болезненных суставов — 10, ВАШ — 80 мм). По результатам обследования: СОЭ — 18 мм/ч,

Оценка эндотелиального гликокаликса с помощью темнопольной микроскопии
Evaluation of an endothelial glycocalyx using dark-field microscopy

Date	Density Valid	Red Blood Cell Filling %	Perfused Boundary Region (PBR)	PBR at high flow	Microvascular Health Score TM
14.01.2020	406	75,4	1,99	1,66	2,54
22.01.2020	430	77,2	1,82	1,42	3,73

Примечание. Приведены результаты темнопольной микроскопии сосудов сублингвальной слизистой оболочки до (2-я строка) и после (3-я строка) комплексного лечения. Date — дата исследования; Density Valid — число сосудов, содержащих более 50 % эритроцитов; Red Blood Cell Filling — среднее содержание эритроцитов в исследуемых сосудах; Perfused Boundary Region — пограничная область перфузии; Microvascular Health ScoreTM (MVHS) — оценка состояния микроциркуляторного русла.

положительный ревматоидный фактор, АЦЦП-положительный, на рентгенограмме кистей выявлены множественные эрозии с развитием анкилозов в суставах запястьев. Выявлено также осложнение основного заболевания в виде системного остеопороза с преимущественной потерей костной массы тел позвонков (Т-критерий L₁-L₄ «-2,8 SD») без переломов, по поводу которого назначены бисфосфонаты. Данных за поражения внутренних органов в рамках РА не получено. Активность процесса при поступлении соответствовала высокой (DAS28 — 5,65), в связи с чем решено было увеличить дозу метотрексата до 20 мг в неделю. В рамках ком-

плексного лечения также проводился курс физиотерапии (магнитотерапия, ультрафонофорез гидрокортизона на область суставов) и лечебной гимнастики. На фоне терапии получен хороший клинико-лабораторный ответ: DAS28 — 5,65 → 3,88; SDAI — 100 → 38,3; CDAI — 97 → 38 (параметры суставного синдрома при выписке: число припухших суставов — 6; болезненных суставов — 2; ВАШ — 30 мм; СОЭ — 17 мм/ч).

В ходе госпитализации до и после начала комплексного лечения была проведена оценка ЭГК с использованием темнопольного видеомикроскопа со светодиодным освещением в зеленой области спектра (KK Research Techno-

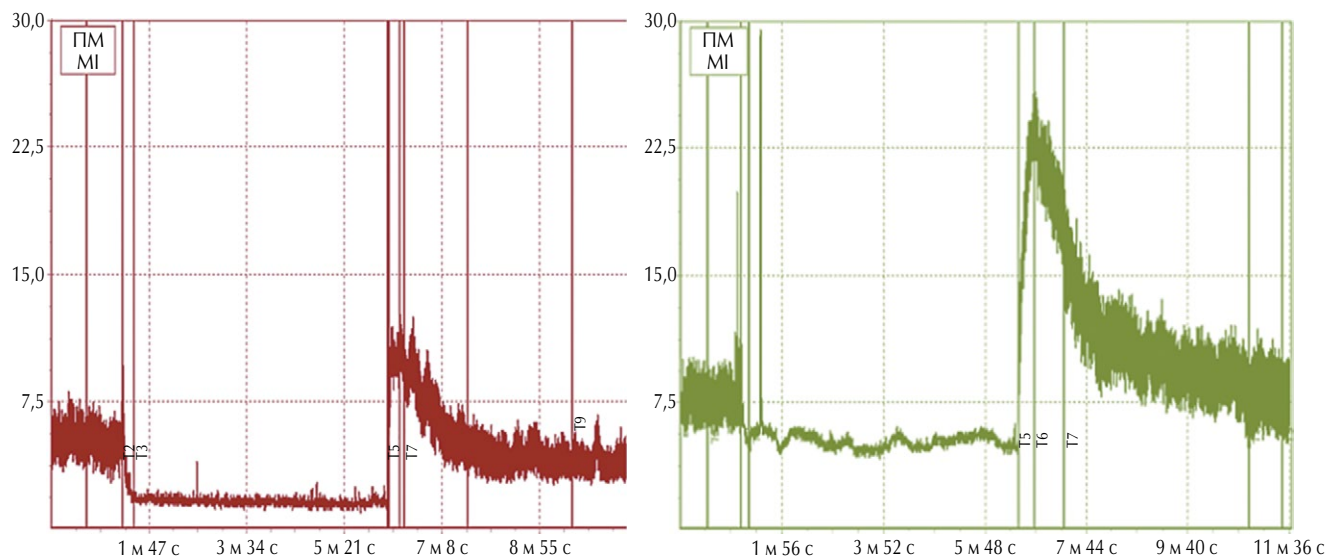


Рис. 1. Проба с артериальной окклюзией при лазерной доплеровской флоуметрии. ЛДФ-грамма до (слева) и после (справа) пробы с кратковременной артериальной окклюзией. Область исследования — locus передней поверхности дистальной трети кожи предплечья. По оси абсцисс расположены значения показателя микроциркуляции (ПМ), измеренные в перфузионных единицах, по оси ординат — временная шкала

Fig. 1. An arterial occlusion test with laser Doppler flowmetry. LDF-gram before (on the left) and after (on the right) sampling with short-term arterial occlusion. The area of study is the locus of the anterior surface of the distal third of the forearm skin. The abscissa shows the values of the microcirculation index (MI), measured in perfusion units, the ordinate — time scale

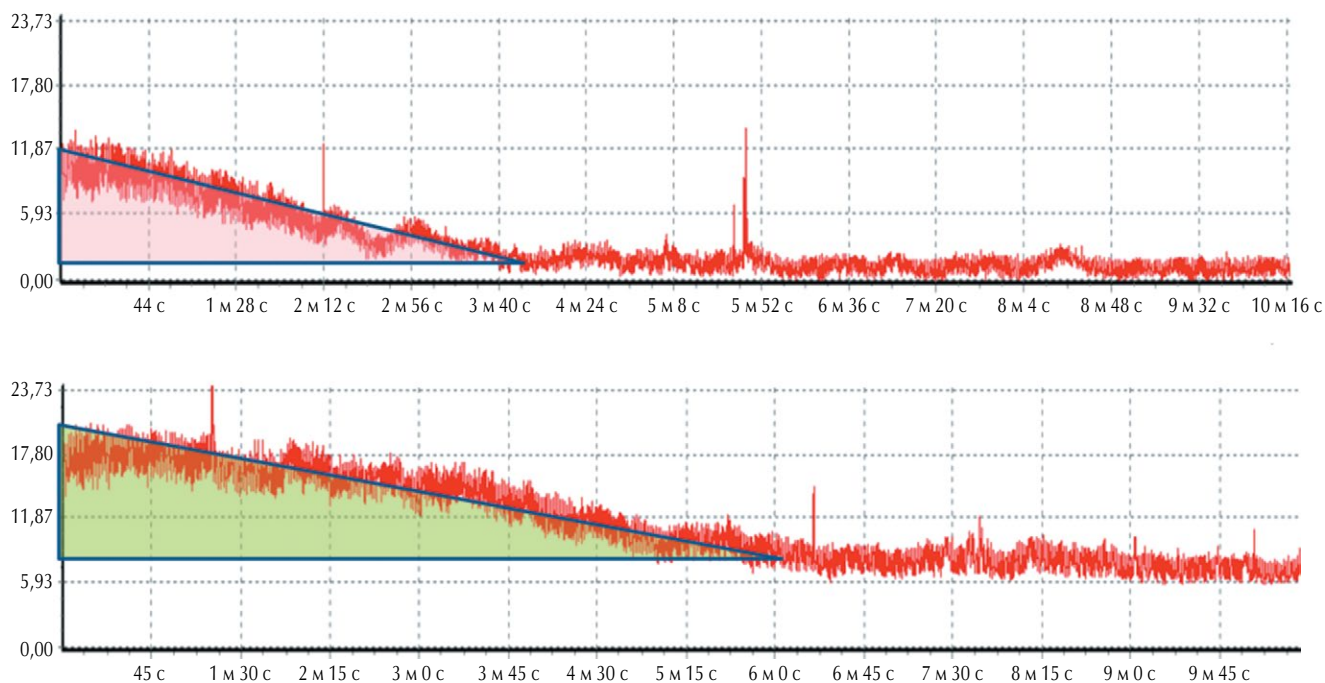


Рис. 2. Проба с ионофорезом 0,1 % раствора ацетилхолина при лазерной доплеровской флоуметрии. ЛДФ-грамма до (сверху) и после (снизу) аппликации 0,1 % раствора ацетилхолина. Область исследования — locus передней поверхности дистальной трети кожи предплечья. По оси абсцисс расположены значения показателя микроциркуляции, измеренные в перфузионных единицах, по оси ординат — временная шкала

Fig. 2. A test with iontophoresis of 0.1% acetylcholine solution with laser Doppler flowmetry. LDF-gram before (above) and after (below) the application of 0.1% acetylcholine solution. The area of study is the locus of the anterior surface of the distal third of the forearm skin. The abscissa shows the values of the microcirculation index, measured in perfusion units, the ordinate — time scale

logy Ltd, Великобритания) и программного обеспечения GlycoCheck™ (Glycocheck BV, Нидерланды), а также исследована вазомоторная функция эндотелия с помощью лазерного диагностического многофункционального комплекса ЛАКК-М (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Интервал между исследованиями составил 9 сут. Результаты исследований приведены в таблице и на рис. 1, 2.

По результатам темнопольной микроскопии (см. таблицу) у пациентки после начала комплексного лечения отмечалось уменьшение пограничной области перфузии, а следовательно, увеличение толщины ЭГК. Выявлено также увеличение числа сосудов, содержащих более 50 % эритроцитов, и среднего содержания эритроцитов в исследуемых сосудах. Данные изменения, вероятно, указывают на увеличение кровенаполнения сосудов, количества функционирующих капилляров и, возможно, отражают процесс ангиогенеза. Такую же положительную динамику мы наблюдали и для интегрального показателя — оценки состояния микроциркуляторного русла. Таким образом, изменения

показателей темнопольной микроскопии могут косвенно указывать на усиление регенеративного потенциала микроциркуляторного русла на фоне лечения. При этом ключевым изменением является утолщение ЭГК.

При выполнении ЛДФ регистрировали нативный периферический кровоток с амплитудно-частотными спектрами осцилляций и выполняли функциональные пробы с артериальной окклюзией (см. рис. 1) и ионофорезом 0,1 % раствора ацетилхолина (см. рис. 2). По результатам исследований выявлено увеличение амплитуды миогенного спектра (вазомоций), что указывает на тенденцию к преобладанию вазодилатации над вазоконстрикцией после начала лечения и, следовательно, отражает сдвиг центральной регуляции тонуса артериол в трофотропную сторону. Немаловажным является увеличение доли нутритивной перфузии относительно шунтовой за счет снижения показателя шунтирования. Это может быть обусловлено, с одной стороны, увеличением числа функционирующих капилляров, с другой — уменьшением кровотока по артериоловеноулярным анастомозам.

В ходе окклюзионной пробы (см. рис. 1) обнаружено удлинение периода полувосстановления кровотока до базального уровня, что в большей степени вызвано увеличением амплитуды показателя микроциркуляции после начала лечения. Поскольку проба с артериальной окклюзией оценивает способность эндотелия к синтезу и инкреции оксида азота(I), являющегося основным вазодилататором, то увеличение выраженности подобной реакции на фоне лечения может указывать на тенденцию к восстановлению вазомоторной функции микроциркуляторного русла.

По результатам пробы с ацетилхолином для количественной оценки выраженности реакции была рассчитана площадь под кривой показателя микроциркуляции (изображена треугольником на рис. 2). В норме, по данным литературы, латентный период должен отсутствовать, а длительность реакции составлять 6–7 мин, а прироста — около 45 %. Как видно из рис. 2, после начала лечения данные показатели в большей мере приближались к вышеописанной норме, чем до лечения. Площадь под кривой более выражена после начала лечения, что в целом также может указывать на тенденцию к восстановлению вазомоторной функции эндотелия на фоне лечения.

Таким образом, наравне со снижением клинико-лабораторной активности РА, на фоне лечения были выявлены утолщение ЭГК и улучшение вазомоторной функции сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому для оценки состояния эндотелия у пациентов с РА могут оказаться перспективными исследование толщины ЭГК и особенностей периферической микроциркуляции, в частности механизмов ее регуляции, что позволит осуществить поиск новых нетрадиционных факторов риска неблагоприятного течения РА и кардиоваскулярного риска у данных пациентов и персонализировать лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 2. – С. 120–124. [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-120-124>.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 1. – С. 32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
4. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 2. – С. 122–128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-128. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128>.
5. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0195550>.
6. Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 13–23. [Mazurov VI, Stolov SV, Belyaeva IB, Trofimov EA. The participation of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(4):13-23. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17816/mechnikov20157413-23>.
7. Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. *J Autoimmun*. 2015;65:1-18. <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.10.003>.
8. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 4. – С. 659–665. [Mel'nikova YS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659-665. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17750/KMJ2015-659>.
9. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA.

- Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the “Old Paradigm”? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19-27. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>.
10. Cao RN, Tang L, Xia ZY, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J*. 2019;132(8):96375. <http://doi.org/10.1097/cm9.000000000000177>.
 11. McDonald KK, Cooper S, Danielzak L, Leask RL. Glycocalyx degradation induces a proinflammatory phenotype and increased leukocyte adhesion in cultured endothelial cells under flow. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167576. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0167576>.
 12. Lee DH, Dane MJC, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One*. 2014;9(5):e96477. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0096477>.
 13. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19. – № 1. С. 5–16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, et al. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5-16. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16>.
 14. Eriksson S, Nilsson J, Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: A technology review. *Medical Devices (Auckl)*. 2014;445-452. <http://doi.org/10.2147/mder.s51426>.
 15. Васина Л.В., Петришев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. – 16. – № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4-15. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>.
 16. Xue XJ, Jiang Y, Chen L, Chen SL. Relationship between the endothelial glycocalyx and the extent of coronary atherosclerosis. *Microcirculation*. 2018;25(8):e12504. <http://doi.org/10.1111/micc.12504>.
 17. Mulders TA, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H, Pinto-Sietsma SJ. Non-invasive assessment of microvascular dysfunction in families with premature coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):5026–5028. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.166>.
 18. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *JASN*. 2012;23(11):1900-1908. <http://doi.org/10.1681/asn.2011121181>.
 19. Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Темнопольная микроскопия в изучении эндотелиального гликокаликса: первый российский опыт; воспроизводимость метода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 33–41. [Gorshkov AYu, Gumanova NG, Boytsov SA. Dark field microscopy for the endothelial glycocalyx study: First russian experience; The reproducibility of the method. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2016;15(1):33-41. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-1-33-41>.
 20. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 6. – С. 733–742. [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):733-742. (In Russ.]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742>.
 21. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-789. <http://doi.org/10.1177/1741826711398179>.
 22. Ступникова О.Н., Ландышев Ю.С. Метод лазерной доплеровской флоуметрии и его возможности в оценке изменений микроциркуляции суставов при ревматоидном артрите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 69. – № 2. – С. 14–18. [Stupnikova ON, Landyshev YuS. Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii i ego vozmozhnosti v otsenke izmeneniy mikrotsirkulyatsii sustavov pri revmatoidnom artrite. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2007;69(2):14-18. (In Russ.]]
 23. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, et al. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens*. 2007;25(6):1273-1278. <http://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3280b0157e>.
 24. Klimek E, Sulicka J, Gryglewska B, et al. Alterations in skin microvascular function in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2017;65(1):77-91. <http://doi.org/10.3233/ch-15112>.

25. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJ. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R117. <http://doi.org/10.1186/ar3847>.
26. Khan F, Patterson D, Belch JFF, Hirata K, Lang CC. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clin Sci (Lond).* 2008;115(9):295-300. <http://doi.org/10.1042/cs20070431>.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Даниэль Анджеевич Шиманьски / Daniel A. Shimanski

Тел. / Tel.: +79006218448

SPIN-код / SPIN-code: 2022-5223

<https://orcid.org/0000-0002-6903-2217>

E-mail: next184@list.ru