

**Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ярославский государственный педагогический
университет им. К.Д. Ушинского»**

На правах рукописи

Ахапкина Анна Александровна

**ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ У
НОРМОТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ**

03.03.01 – Физиология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

**Научный руководитель –
доктор биологических наук
профессор А. В. Муравьев**

Ярославль – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Введение	13
1.2 Микроциркуляция	13
1.3 Гемореология: связь с микроциркуляцией	17
1.4 Анализ роли гематокрита в изменениях гемореологии и микроциркуляции ...	19
1.5 Роль вязкости плазмы в изменениях гемореологии и микроциркуляции	23
1.6 Роль агрегации эритроцитов в изменениях гемореологии и микроциркуляции	26
1.7 Роль деформации эритроцитов в изменениях гемореологии и микроциркуляции	28
1.8 Роль эритроцитов, как регулятора сосудистого тонуса	33
1.9 Реологические свойства крови, микрогемодинамика и артериальное давление	35
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
3.1 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у испытуемых группы сравнения	61
3.1.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых группы сравнения в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой	61
3.1.2 Биохимические показатели крови у лиц группы сравнения	64
3.1.3 Гематологические характеристики у лиц группы сравнения	65
3.1.4 Гемореологические характеристики у лиц группы сравнения (макрореологические показатели крови)	65
3.1.5 Гемореологические характеристики у лиц группы сравнения (микрореологические показатели крови)	69
3.2 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц с пониженным артериальным давлением	74
3.2.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых с пониженным артериальным давлением в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой	74

3.2.2 Биохимические показатели крови у лиц с пониженным артериальным давлением	78
3.2.3 Гематологические характеристики у лиц с пониженным артериальным давлением	78
3.2.4 Гемореологические характеристики у лиц с пониженным артериальным давлением (макрореологические показатели крови)	79
3.2.5 Микрореологические показатели эритроцитов крови у лиц с пониженным артериальным давлением (микрореологические показатели крови)	81
3.3 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц с повышенным артериальным давлением	85
3.3.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых с повышенным артериальным давлением в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой	85
3.3.2 Биохимические показатели крови у лиц с повышенным артериальным давлением	92
3.3.3 Гематологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением	93
3.3.4 Гемореологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением (макрореологические показатели крови)	93
3.3.5 Гемореологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением (микрореологические показатели крови)	95
3.4 Анализ молекулярных механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов	100
3.4.1 Влияние инсулина на микрореологические показатели эритроцитов.....	101
3.4.2 Влияние катехоламинов на микрореологические свойства эритроцитов	102
3.4.3 Изменение микрореологических свойств эритроцитов под влиянием ацетилхолина – агониста мускариновых рецепторов	105
3.4.4 Роль простагландинов в изменении микрореологических характеристик эритроцитов	107
3.4.5 Влияние донора оксида азота спермина на микрореологические свойства эритроцитов	107
3.4.6 Исследование содержания аденозинтрифосфата (АТФ) у лиц с разным уровнем артериального давления.....	108

3.4.7 Изменение микрореологических характеристик эритроцитов под влиянием продуктов метаболизма АТФ	110
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	113
ВЫВОДЫ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	169

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что скорость объемного кровотока зависит от сосудистых и реологических факторов (Secomb T. W., Pries A. R., 2007). Сюда включаются диаметр, длина сосудистого сегмента, механические свойства и структуры сосудистых сетей, движущее давление, генерируемое сердцем, и комплекс гемореологических характеристик (Каро К. и соавт., 1981; Джонсон П., 1982; Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2003, 2007). Все эти факторы могут регуляторно изменяться в соответствии с принципами срочной и долговременной адаптации кровотока. Это хорошо обобщается эмпирическим законом Хагена – Пуазейля (Pedley T. J., 1980; Kim S. et al., 2006), где величина объёмной скорости кровотока (Q) определяется величиной радиуса сосуда в четвертой степени (r^4), его длиной (L), приложенным градиентом давления (ΔP) и вязкостью крови (η).

Для обеспечения эффективной тканевой перфузии и адекватной их оксигенации должна быть скоординирована деятельность механизмов, обеспечивающих определенные параметры микроциркуляции, реологического профиля крови и ее кислородной емкости (Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009; Cokelet G. R., Meiselman H. J., 2007). В свою очередь, показатели микрососудистого русла, особенно его резистивного отдела, тесным образом взаимосвязаны с величиной артериального давления (АД) (Фолков Б., Нил Э., 1975; Popel A. S., Johnson P. C., 2005). В равной степени внутрисосудистые, реологические изменения цельной крови и микрореология ее клеток, особенно эритроцитов, могут оказывать влияние на сосудистое сопротивление, а через него на давление крови (Селезнев С. А. и соавт., 1976; Соколова И. А., Кошелев В. Б., 2011; Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2007; Lipowsky H. H., 2007).

При анализе реологического компонента гемодинамики необходимо подчеркнуть, что основной интегральной реологической характеристикой крови является ее *динамическая вязкость* (Селезнев С. А. и соавт., 1976; Фирсов Н. Н., Джанашия П. Х., 2004). В ряде случаев для обсуждения вклада реологических характеристик крови в общую потоковую ситуацию можно воспользоваться таким показателем, как текучесть крови (обозначается символом ϕ). Это

величина, обратная вязкости ($\varphi=1/\eta$). Она определяется такими факторами, как: 1) вязкость плазмы; 2) гематокрит; 3) агрегация и 4) деформируемость эритроцитов (Галенок В. А. и соавт., 1987; Криштоп В. В. и соавт., 2015; Stoltz J. F., 1995). Каждый из указанных выше факторов может играть определённую роль в изменениях тканевой перфузии и прямо влиять на величину артериального давления (London M., 1997; Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2003). С другой стороны, вязкость плазмы, гематокрит и деформируемость эритроцитов участвуют в регуляции функциональной плотности капилляров (ФПК) и тонуса артериол (Ellsworth M. L. et al., 1995; Adderley S. P. et al., 2010). Однако роль каждого реологического фактора, влияющего как прямо на тканевую перфузию, так и через регуляцию функциональной плотности капилляров (ФПК) и диаметра приносящих микрососудов, изучена недостаточно. Кроме того, мало сведений о взаимосвязи параметров микрореологии эритроцитов и показателей микроциркуляции, а также их корреляции с артериальным давлением и эффективностью транспорта кислорода.

При изменениях артериального давления, например, при гипертонии, как правило, вязкость крови оказывается повышенной (Шабанов В. А. и др. 1997; Stoltz J. F. et al., 1991), причем полагают, что большему увеличению АД соответствует более высокая вязкость крови (Ajmani R., 1997; London M., 1997; Connes P. et al., 2013). Однако для однозначных выводов о соотношении величин артериального давления и реологических характеристик крови требуется проведение дальнейших исследований. Особенно важно тщательное исследование гемореологических свойств у лиц, имеющих величину артериального давления на верхней и нижней границах принятой нормы. Требуется изучения проблема прямой срочной регуляции микрореологических свойств эритроцитов с помощью сигнальных молекул эндо- и паракринной природы, в том числе имеющих вазорегуляторную эффективность. Последние поступают в общий кровоток и доступны в качестве лигандов местам связывания на мембранах эритроцитов или в их цитоплазме (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Starzyk D. et al., 1999; Manno S. et al., 2005). В этих условиях возможны их прямые микрореологические

эффекты, которые требуют экспериментальной проверки. Необходимо заметить, что это предположение имеет основание, поскольку исследования белкового профиля зрелых человеческих эритроцитов показали, что их протеом включает 340 мембранных белков и 252 растворимых белков цитоплазмы клеток (Pasini E. M. et al., 2008). При этом функция 29 белков заключается в трансдукции сигнала в эритроците. Ряд белков представляют собой протеинкиназы (ПК), кроме традиционных ПКС и ПКА имеются еще тирозиновые протеинкиназы (ТПК) и фосфатазы (ТПФ). Таким образом, несмотря на простоту конструкции клетки, плазматическая мембрана эритроцитов содержит ряд рецепторов, активация которых может изменять функциональные свойства клеток и в том числе их деформируемость. Имеются данные о наличии на мембране эритроцитов альфа- и бета-адренорецепторов (Bree F. et al., 1984; Sundquist J. et al., 1992; Horga J. F. et al., 2000), рецепторов инсулина (Harrison M. L., 1994), мускариновых холинергических рецепторов (Tang L. et al., 1984; Gnagey A. L. et al., 1999), пуринергических (Wang L., 2005; Sprague R. S. et al., 2010), рецепторов простагландинов (Dutta-Roy A. K. et al., 1991; Knebel S. M. et al., 2013).

Сигнальный каскад при срочной регуляции деформируемости эритроцитов (например, при стрессе или мышечной нагрузке) может включать: 1) первичные посредники (гормоны, простагландины, аутокринные агенты); 2) мембранные рецепторы; 3) вторичные внутриклеточные посредники (аденилатциклаза-цАМФ, Ca^{2+} , диацилглицерол); 4) системы протеинкиназ и фосфатаз (ПКА, ПКС, ТПК). Все эти элементы молекулярных сигнальных каскадов эритроцитов могут быть местом приложения регуляторных вазоактивных соединений, и поэтому, наряду с сосудистыми эффектами, может происходить срочное адаптивное изменение микрореологических свойств эритроцитов. Если регуляторное воздействие активной химической субстанции (на сосуды и на эритроциты) будет содружественным, то это может обеспечить более эффективную тканевую перфузию. При этом могут быть другие варианты сочетаний регуляторных эффектов на микрореологию эритроцитов и артериолы, и это требует дальнейшего изучения.

Кроме того, важной точкой взаимодействия эритроцитов и микрососудов (их микрореологии и микроциркуляции) является то, что эти клетки проявляют свойства «сенсора» гипоксии и механического напряжения на мембране и «регулятора» тонуса сосудов. В ответ на гипоксический стимул или на повышение напряжения сдвига в системе эритроциты продуцируют аденозинтрифосфат (АТФ), который во внеклеточной среде гидролизуется до АДФ. Это соединение является лигандом для пуриnergических рецепторов эндотелиальных клеток (Wang L., 2005; Sprague R. S. et al., 2010), и они, при активации данных рецепторов, продуцируют оксид азота (NO) – мощный вазодилататор (Ellsworth M. L. et al., 1995; Olearczyk J. J. et al., 2004). Кроме того, на мембране эритроцитов тоже экспонированы рецепторы типа P2Y₁₃, которые связывают АДФ (Ellsworth M. L., et al., 2009). Следовательно, возможна реализация аутокринной регуляторной петли: выделенная из эритроцитов АТФ может влиять на микрореологию самих клеток.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель и основные задачи настоящего исследования.

Цель: комплексное изучение показателей микроциркуляции, гемореологии и транспорта кислорода у лиц с разным уровнем артериального давления.

Задачи исследования:

1. Выполнить анализ комплекса показателей микроциркуляции, гемореологических характеристик и уровня аэробной работоспособности у лиц с артериальным давлением на нижней границе нормы;
2. Выполнить анализ комплекса показателей микроциркуляции, гемореологических характеристик и уровня аэробной работоспособности у лиц с артериальным давлением на верхней границе нормы;
3. Оценить степень взаимосвязи показателей микроциркуляции, гемореологии и эффективности транспорта кислорода у лиц с разным уровнем артериального давления;
4. Исследовать взаимосвязь содержания АТФ в эритроцитах с параметрами микроциркуляции и гемореологии у лиц с разным уровнем

артериального давления;

5. Исследовать роль ряда биологически активных веществ эндо- и паракринной природы, имеющих вазорегуляторную эффективность, в изменениях микрореологических свойств эритроцитов.

Научная новизна

Научная новизна проведенного исследования заключается в том, что впервые проведен комплексный анализ точными и современными методами, параметров микроциркуляции, гемореологии и эффективности метаболизма кислорода у лиц с разным уровнем артериального давления и определены корреляции большого числа характеристик гемореологического профиля, показателей микроциркуляции и величин артериального давления.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что относительно низкое артериальное давление сочетается с невысокой вязкостью крови, плазмы и агрегации эритроцитов. При этом гемореологические характеристики умеренно и отрицательно коррелировали с параметрами АД. Получены изменения комплекса макро- и микрореологических характеристик цельной крови и эритроцитов, их *гемореологический профиль*, характерный для группы лиц с относительно низким артериальным давлением.

Впервые с помощью нового метода исследования микроциркуляции – лазерной доплеровской визуализации (ЛДВ) – были получены данные о повышенной микрососудистой перфузии, которая сочеталась с большей плотностью функционирующих капилляров у лиц с относительно низким АД и АД на уровне медианы. Тогда как у лиц с повышенным давлением методом ЛДВ установлены более низкие значения микрососудистой перфузии, как в покое, так и при тестирующей мышечной нагрузке, сочетающиеся с меньшей функциональной плотностью капилляров.

Впервые установлено, что параметры гемореологического профиля лиц с повышенным АД характеризовались уменьшением текучести крови (величины обратной вязкости) при высоких и низких скоростях сдвига из-за повышенной

вязкости плазмы, агрегации и ригидности эритроцитов. Эти гемореологические характеристики коррелировали со сниженным содержанием АТФ в эритроцитах.

Впервые выявлен ряд корреляций между уровнем АТФ в эритроцитах, параметрами микроциркуляции, гемореологии и показателями АД.

Впервые проведен комплексный детальный анализ изменений микрореологических свойств эритроцитов под влиянием ряда вазоактивных соединений с разным типом реализации внеклеточных молекулярных сигнальных путей эритроцитов, включая *эндокринный* (адреналин, агонисты его рецепторов, инсулин), *паракринный* (простагландины E_1 и Φ_2 , аденозин) и аутокринный (АДФ).

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показано, что в достаточно большой популяции здоровых лиц одного возраста, в пределах нормальных величин АД, можно статистически обоснованно выделить группу лиц с пониженным АД, с артериальным давлением на уровне медианы выборки и группу с повышенным АД (на верхней границе нормы). В группе с относительно пониженным АД имелись типичные отличия параметров гемореологического профиля, которые характеризовались сниженной вязкостью крови, плазмы и агрегации эритроцитов и которые отрицательно коррелировали с показателями артериального давления. В эритроцитах лиц этой группы выявлено высокое содержание АТФ, и этот показатель положительно коррелировал с функциональной плотностью капилляров (ФПК). Другой характер изменений микроциркуляции и гемореологии был выявлен у лиц с повышенным АД. При снижении микрососудистой перфузии и ФПК наблюдали более высокую вязкость крови (ВК) за счет прироста вязкости плазмы и агрегации эритроцитов при некотором уменьшении их деформируемости параллельно со снижением содержания АТФ в них.

Материалы диссертации расширяют представления о взаимосвязи макро- и микрореологических характеристик крови с параметрами микроциркуляции, о механизмах изменений, а также о корреляции с показателями артериального давления. Систематизированы данные о прямых регуляторных воздействиях

вазоактивных сигнальных молекул эндо-, пара- и аутокринной природы на микрореологическое поведение эритроцитов. При этом установлены соединения, наиболее активно и позитивно влияющие на микрореологию эритроцитов. Результаты параллельного исследования гемореологии, микроциркуляции и уточнения роли АТФ, продуцируемого эритроцитами, позволяют лучше понять пути оптимизации тканевой перфузии и оксигенации тканей. Полученные результаты исследования могут быть использованы при чтении соответствующих разделов физиологии в вузах, а также для совершенствования методов диагностики и прогноза нарушений микроциркуляции, гемореологии и оксигенации тканей при заболеваниях и патологических состояниях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Статистически значимые различия в величинах систолического, диастолического и среднего артериального давления между группами лиц пониженного АД и давления на уровне медианы статистической выборки не сопровождаются разницей аэробного потенциала организма, показателями микроциркуляции в покое и при тестирующей нагрузке, а также реологической эффективностью транспорта кислорода и деформируемостью эритроцитов;

2. Гемореологический профиль лиц с пониженным АД характеризуется комплексом изменений, включающих невысокую вязкость цельной крови, сниженные вязкости плазмы и агрегацию эритроцитов. Эти макро- и микрореологические характеристики значимо коррелируют между собой, а также с показателями артериального давления и микроциркуляции;

3. В группе лиц с повышенным АД наблюдается уменьшение плотности капилляров и снижение микрососудистой перфузии как в состоянии покоя, так и при тестирующей физической нагрузке. Эти изменения отрицательно коррелируют с величиной максимального потребления кислорода и показателями АД;

4. Гемореологический профиль лиц с повышенным АД характеризуется относительно высокой вязкостью крови, плазмы, суспензии эритроцитов и их агрегации при достоверно сниженном показателе эффективности транспортной

функции крови. Интегральная реологическая характеристика крови – ее вязкость, находится в отрицательной корреляции с ФПК и величиной микрососудистой перфузии. Кроме того, у лиц с относительно низким диастолическим артериальным давлением отмечается в среднем самая высокая концентрация АТФ в эритроцитах, тогда как при самых больших величинах ДАД, напротив, имеется низкое содержание АТФ в клетках;

5. Биологические активные соединения эндо- и паракринной природы, регулирующие сосудистый тонус, оказывают прямое воздействие на деформируемость, текучесть эритроцитов и их агрегацию. В наибольшей степени изменяются микрореологические характеристики при инкубации клеток с простагландином E_1 , инсулином и метапротеренолом и в меньшей степени под влиянием адреналина, спермина и аденозина. Простагландин Φ_2 , а также препараты с альфа-адренергической активностью: норадреналин, фенилэфрин – в большей степени влияют на агрегацию, а не на деформируемость эритроцитов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Поддержание перфузии тканей в соответствии с метаболическими запросами реализуется путем оптимизации минутного объема сердечного выброса и уровня артериального давления (АД) вследствие деятельности сердца и изменения тонуса магистральных сосудов (De Hert S., 2012). Согласно эмпирическому уравнению Хагена – Пуазейля (1) объемный кровоток (Q):

$$Q = (\Delta P \cdot r^4) / (8\eta \cdot L) \quad (1)$$

определяется величиной приложенного давления (ΔP), радиусом сосуда в четвертой степени (r^4), вязкостью крови (η) и длиной сосудистого сегмента (L) (Каро К. и соавт., 1981; Pries A. R., Secomb T. W., 2008; Lake-Bakaar G. et al., 2015). Поэтому можно заключить, что транспорт веществ и перфузия тканей решаются скоординированной работой сердца, состоянием сосудистого тонуса, плотностью капилляров на единицу ткани, а также макро- и микрореологическими свойствами крови (Popel A. S., Johnson P. C., 2005). Следовательно, на тканевом уровне наиболее важными факторами, определяющими степень перфузии и доставки всего спектра веществ в микрорайон, являются микроциркуляция и реология цельной крови и ее форменных элементов (главным образом эритроцитов).

1.2 Микроциркуляция

Ангиоархитектуру микрососудистого русла всех органов и тканей составляют артериолы, капилляры и венулы, которые образуют сосудистые сети (Куприянов В. В. и соавт., 1975; Чернух А. М. и соавт., 1975; Ellis C. G. et al., 2005; Johnson P. C., 2008; Мoya M. L., George S. C., 2014). Артериолы – сосуды диаметром менее 300 мкм, с внешней оболочкой, состоящей из нескольких круговых слоев гладкомышечных клеток (Поленов С. А., 2008). С уменьшением

диаметра сосудов происходит снижение количества гладкомышечных слоев, самые малые артериолы – терминальные (прекапиллярные), имеют внутренний диаметр от 15 до 20 мкм и окружены только одним слоем гладкомышечных клеток (Mulvaney M. J., Aalkjaer C., 1990; Granger D. N., Senchenkova E., 2010; Martinez-Lemus L. A., 2012). Артериолы играют ведущую роль в формировании общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и уровня артериального давления (Фолков Б., Нил Э., 1975). На уровне системного кровообращения от тонуса артериол зависит общее периферическое сосудистое сопротивление, которое вместе с ударным выбросом сердца, определяет величину артериального давления. Поэтому артериолы по функциональному принципу определяют как резистивные сосуды (Ткаченко Б. И., 1979).

Артериолы диаметром менее 50 мкм, дают начало капиллярам, следовательно, последние являются производными терминальных артериол. Капилляры (внутренний диаметр 4-10 мкм) состоят из однослойного эндотелия и тонкой базальной мембраны (Куприянов В. В. и соавт., 1975; Popel A. S., Johnson P. C., 2005). Структура и толщина эндотелия капилляров значительно различается в тканях и органах и является основой для их классификации на фенестрирующие, непрерывные и прерывистые (Куприянов В. В. и соавт., 1975; Pries A. R., Kuebler W. M., 2006). Во многих тканях только незначительная часть (примерно 30%) капилляров активно перфузирует в состоянии покоя (Козлов В. И., 2003). Способность тканей к включению дополнительных микрососудов в процесс кровоснабжения, например в период стресса или гипоксии, объясняется существованием прекапиллярных сфинктеров (Sarelius I., Pohl U., 2010), которые представляют собой один или два слоя гладкомышечных клеток, расположенных перед входом в капилляр (Hudlicka O. et al., 2004). Большая площадь поверхности капиллярной сети и строение стенки сосудов, обеспечивает реализацию основной их функции – участие в трансапикалярном обмене (Алексеев О. В., 1982; Pries A. R., Kuebler W. M., 2006).

Капилляры переходят в более крупные сосуды, которые также лишены гладкомышечных клеток – посткапиллярные вены (Куприянов В. В. и соавт.,

1975). Данное сосудистое звено микроциркуляторного русла является достаточно реактивным. Например, это проявляется при воспалении (Чернух А. М., 1979). При этом межклеточные соединения, могут открываться, позволяя белкам плазмы и циркулирующим лейкоцитам покидать кровоток (Granger D. N., Senchenkova E., 2010). Таким образом, в венах осуществляется выход лейкоцитов и белков в тканевый микрорайон. Организация веноулярной сети сходна с артериолярной, за исключением того, что диаметр венул в два-три раза больше, чем у артериол и гладкомышечный слой стенок последних более выражен, чем у венул. Пассивный, эластичный характер посткапиллярных венул и небольших коллекторных вен определяет способность этих микрососудов накапливать и мобилизовать значительное количество крови, реализуя тем самым, емкостную функцию этого отдела сосудистой системы.

Помимо доставки питательных веществ и удаления метаболитов, микроциркуляция играет важную роль в обмене жидкости между кровью и тканями, доставке гормонов эндокринных желез к органам-мишеням, иммунной реакции (Piagnerelli M. et al., 2012). Для реализации данных задач, микроциркуляция обладает сложной системой регуляции, рассмотрение которой наиболее наглядно на примере сосудистой сети скелетных мышц, которые составляет до 50% от массы тела и имеет наибольший потенциал изменения кровотока в соответствии с потребностями (в частности, в процессе выполнения физической нагрузки) (Johnson P. C., 2008; Poole D. C. et al., 2013; Joyner M. J., Casey D. P., 2015).

Важным компонентом системы микроциркуляции является сосудистый эндотелий. Его клетки первыми воспринимают изменения, происходящие в кровотоке (скорости потока и, следовательно, напряжения сдвига), и тем самым формируют связь между гемореологическими феноменами и микроциркуляцией. В ответ на механическое действие – напряжение сдвига, клетки эндотелия выделяют вазодилататоры такие, как оксид азота (NO), простагландины, эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF). Кроме того, они могут генерировать и вазоконстрикторные агенты, например эндотелин, в ответ на

химические и физические сигналы (Vanhoutte P. M., 2009). Другая группа веществ: циклооксигеназы – ингибиторы синтеза простагландинов (например, индометацин) вызывают вазоконстрикцию артериол в покоей мышце (Vanhoutte P. M. et al., 2009). Адекватность кровотока для реализации необходимого трансапиллярного обмена и удовлетворения метаболических потребностей тканей определяется не только сосудистыми механизмами (Джонсон П., 1982), но и гемореологическими факторами (Hamlin S. K., Benedik P. S., 2014).

Гемореологические изменения могут быть факторами регуляции сосудистого тонуса: во-первых, за счет метаболической саморегуляции, компенсационного расширения сосудов, вследствие изменения в естественных условиях кровотока и органной/тканевой гипоксии, а во-вторых, благодаря активации эндотелиальной функции (например, производства NO) под влиянием изменения напряжения сдвига, что приводит к изменениям сосудистого сопротивления (Baskurt O. K., 2008; Hamlin S. K., Benedik P. S., 2014).

На взаимосвязь микроциркуляции и гемореологии указывала способность эритроцитов продуцировать аденозинтрифосфат (АТФ) при гипоксии или механической деформации мембран этих клеток (Bergfeld G. R., Forrester T., 1992). Следовательно, эритроциты являются не только главными транспортерами кислорода, но также служат в качестве сенсоров и эффекторов, обеспечивающих адекватную доставку O_2 в клеточные микрорайоны, посредством выделения сигнальной молекулы АТФ, которая затем связывается с P2Y рецепторами на сосудистой эндотелии, изменяя диаметр артериол (Ellsworth M. L. et al., 1995).

При исследовании микроциркуляции методом биомикроскопии была обнаружена дилатация артериол при моделировании гипотонии у животных (Fujita Y. et al., 1997). Пиальные артериолы малого (50-100 μm) и большого (100-200 μm) диаметра были заметно расширены при моделировании гипотензии кровопусканием (Kishi K. et al., 2000). Следовательно, одним из ведущих механизмов снижения АД является увеличение диаметров резистивных

микрососудов. При моделировании гипертензии (снижение АД до 52 мм рт. ст.) интравитально, наблюдали снижение кровотока на 25% по сравнению с нормотензивным контролем. При снижении давления не наблюдали изменений диаметра венул, тогда как происходило изменение диаметров артериол и вазомоции с частотой от 1,7 до 7,0 циклов в минуту (Torres Filho I. P. et al., 2001).

1.3 Гемореология: связь с микроциркуляцией

Гемореология – наука о деформации и течении крови и ее форменных элементов (Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009). Наиболее существенные гемореологические параметры, это вязкость цельной крови и величина обратная ей – текучесть (φ):

$$\varphi = 1/\eta, \quad (2)$$

где η – вязкость жидкости.

Они зависят от состояния пяти основных реологических факторов: 1) вязкости плазмы; 2) гематокрита (Hct); 3) деформируемости эритроцитов; 4) их агрегации и 5) сдвиговых условий (напряжения и скорости сдвига) (Левтов В. А. и соавт., 1982; Mueller R., 1981; Forconi S., Guerrini M., 1996; London M., 1997). Сами по себе эти гемореологические характеристики влияют на текучесть цельной крови (рис. 1) и, следовательно, вносят прямой вклад в гемодинамику и перфузию тканей (Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2003; Baskurt O. K. et al., 2004). С другой стороны, регуляция кровотока осуществляется путем оптимизации ряда гемореологических характеристик и в первую очередь вязкости цельной крови, плазмы и гематокрита. Было показано, что для оптимальной микрососудистой перфузии необходимы оптимально высокие величины вязкости крови, плазмы и/или гематокрита (Tsai A. G., Intaglietta M. 2001; Salazar Vázquez B. Y. et al., 2009; Yalcin O. et al., 2015).

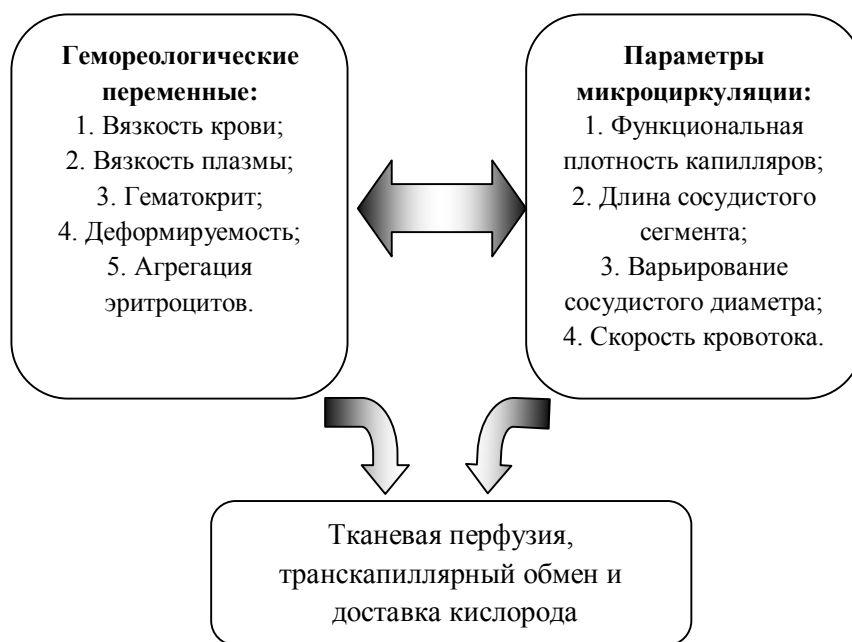


Рисунок 1 – Схема, иллюстрирующая возможные взаимосвязи параметров гемореологии и микроциркуляции.

В эмпирическом законе Хагена – Пуазеля (1) показана связь сосудистой системы и реологии крови (Каро К. и соавт., 1981). Из этого закона следует, что гемодинамическое сопротивление в сосуде с постоянной геометрией прямо пропорционально вязкости крови (Clifford P. S., 2011). Однако эта прямая зависимость проявляется только в относительно крупных сосудах с диаметром более 300 мкм (Popel A. S., Johnson P. C., 2005). В сосудах меньшего калибра на течение крови влияет ряд реологических факторов, таких как: эффект Фареуса – Линдквиста, осевая миграция эритроцитов, пристеночный слой плазмы и др., которые оказывают существенное влияние на кровоток на уровне микроциркуляции (Cortinovis A. et al., 2006; Sherwood J. M. et al., 2014). Гидродинамическое сопротивление сети микрососудов, определяющие общий кровоток для данного перфузионного давления, зависит от количества, размера и расположения микрососудов, пассивных и активных механизмов, регулирующих их диаметры, а также от вязкости крови, протекающей в них (Pries A. R. et al., 1992; Pries A. R. et al., 1996; Cabel M. et al., 1997).

Таким образом, для того чтобы понять влияние реологических характеристик крови на состояние сосудистого русла, требуется исследовать: 1) существует ли связь между реологическими свойствами крови и состоянием микроциркуляции; 2) может ли изменение гемореологических характеристик влиять на микроциркуляцию (рис. 1).

Поскольку вязкость крови является существенным компонентом гемодинамики и может участвовать в формировании общего периферического сопротивления кровотоку (Селезнев С. А. и соавт., 1976; Каро К. и соавт., 1981), то ее роль может быть важной при анализе изменений артериального давления у человека. Как было показано выше, сама вязкость цельной крови – величина комплексная и включает в себя: вязкость суспензионной среды – плазмы, величину концентрации клеток крови (гематокрит), а также собственные микрореологические свойства эритроцитов, их деформируемость и агрегацию, которые особенно проявляются в системе сосудов микроциркуляции (Геленок В. А. и соавт., 1987; Popel A. et al., 2005).

С учетом вышесказанного, необходимо выявить роль каждого из компонентов, определяющих вязкость цельной крови и определить взаимосвязь с величиной артериального давления.

1.4 Анализ роли гематокрита в изменениях гемореологии и микроциркуляции

Одним из основных факторов, определяющим вязкость крови, является гематокрит (Cho Y-I., Cho D. J., 2014). В свою очередь, гематокрит, как величина, отражающая процентное содержание эритроцитов, напрямую связан с их основными характеристиками: количеством, размером, формой, способностью деформироваться (Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009).

В физиологических условиях у здоровых лиц венозный гематокрит для мужчин составляет от 42 до 44%, а для женщин – от 38 до 40% (Баталова Е. А. и соавт., 2010). Однако непосредственно в микрососудах, функциональный

гематокрит ниже, чем венозный или артериальный. В результате имеется значительно более низкий средний гематокрит с которым кровь перфузирует ткани (Pries A. R. et al., 1990; Baskurt O. K. et al., 2006). Распределение гематокрита, а также средний уровень капиллярного гематокрита является функцией небольшого объема сосуда, которая, в свою очередь, зависит от капиллярного сопротивления: расширение кровеносных сосудов приводит к увеличению капиллярного гематокрита и наоборот. Таким образом, одной из физиологических функций сосудов сопротивления является определение уровня микрососудистого гематокрита. Изменение микрореологических свойств эритроцитов приводит к снижению капиллярного кислородтранспортного потенциала, главным образом, за счет уменьшения гематокрита в капиллярах (Gaehtgens P., 1981).

Важным вопросом гемореологии является понятие оптимального гематокрита для транспортировки необходимого количества кислорода. Если уровень гематокрита является слишком низким, малое количество эритроцитов осуществляет транспорт кислорода, если он слишком высокий, кровь становится очень вязкой, так что доставка кислорода к тканям также снижается (Stark H., Schuster S., 2012).

Истинная полицитемия, где гематокрит может быть 60-65% и более, иллюстрирует идею оптимального гематокрита для транспорта кислорода (Stoltz J. F. et al., 1999; Kwaan H., Wang J., 2003). Несмотря на высокую кислородную емкость такой крови, доставка O_2 в тканевые микрорайоны будет затруднена из-за большого прироста вязкости крови при этом. С другой стороны, существенная гемодилюция (при снижении Hct менее 30-35%) не только не снижает транспортный потенциал, но и повышает его (Messmer K., 1982). Следовательно, с гемодинамической точки зрения, повышенный гематокрит может увеличить вязкость цельной крови и фактически снизить способность крови транспортировать кислород. Для того чтобы количественно оценить этот баланс между необходимостью адаптивно повышать кислородную емкость крови (при нарастании Hct и Hb) и сохранять оптимально невысокую вязкость крови,

был предложен индекс доставки кислорода (ИДК), который рассчитывается как отношение гематокрита и вязкости крови, соответствующей высокой скорости сдвига (Stoltz J. F. et al., 1991). Оптимальный индекс доставки кислорода проявляется при гематокрите для мужчин: 0,40-0,54; для женщин: 0,37-0,47 (Cho Y-I., Cho D. J., 2011). Однако оптимальный гематокрит характерен только для потока в крупных артериях, где скорость движения крови является достаточной для равномерного распределения эритроцитов. Тогда как, при низкой скорости потока, эффективность доставки кислорода линейно уменьшается с изменением гематокрита (Alexy T. et al., 2006). Последнее характерно для течения в микрососудистом русле: здесь, чем меньше гематокрит, тем более эффективно доставляется кислород в тканевый микрорайон.

Важно отметить и то, что ширина бесклеточного слоя, которая зависит от гематокрита и градиента скорости потока на стенках сосудов, как и вязкость плазмы и крови, определяет напряжение на сосудистой стенке, которое регулирует производство NO в эндотелиальных клетках (Katanov D. et al., 2015).

Математическое моделирование и экспериментальные данные показывают, что малые вариации Hct имеют сравнительно большое значение для регуляции кровяного давления. Кроме того, снижение концентрации клеток крови является регулятором воспаления и метаболизма кислорода. Поэтому небольшие устойчивые изменения Hct могут иметь значительные последствия, в том числе для развития гипертонии и провоспалительных заболеваний. В этом контексте, Hct и его изменчивость напрямую связаны с сосудистым тонусом, периферическим сосудистым сопротивлением и транспортом кислорода (Salazar Vázquez B. Y. et al., 2010). Эти эффекты имеют отношение к анализу и пониманию регуляции кровяного давления за счет биодоступности NO как модулятора сократительной способности кровеносных сосудов (Hightower C. M. et al., 2011).

В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изменению величины гематокрита при различных физиологических и патологических состояниях организма. Так, при выполнении мышечной нагрузки

наблюдается повышение гематокрита в результате преобладания фильтрационных механизмов, и как следствие этого – увеличение вязкости крови (Ernst E., Matrai A., 1985; Brun J. F. et al., 2010; Brun J. F. et al., 2013). Длительное время гемоконцентрация рассматривалась как негативное явление для аэробной производительности. Однако последние исследования показали, что умеренные изменения вязкости крови, вследствие повышения Hct, могут оказывать положительный эффект за счет стимулирования продукции оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов (Connes P. et al., 2013).

В исследованиях, посвященных изучению гемореологического профиля у лиц с гипертонической болезнью, было показано, что высокий гематокрит является одним из ведущих факторов прироста вязкости крови (Skretteberg P. T. et al., 2010; Paul L. et al., 2012). Кроме того, в ряде работ приводится положительная корреляция между вязкостью крови и гематокритом, что является значительным подтверждением его существенного вклада в изменение текучести крови у пациентов с гипертензией (Баталова Е. А. и соавт., 2010; Муравьев А. В. и соавт., 2012; Dintenfass L., 1981). Вместе с тем, было установлено, что между артериальным гематокритом и насыщением крови кислородом имеется отрицательная корреляция (Галенок В. А. и соавт., 1987; Brun J. F. et al., 1995).

Исследование роли гематокрита в условиях эссенциальной гипертензии показало, что его высокий уровень, даже в пределах нормального диапазона значений, ассоциирован с большей вероятностью дальнейшего развития гипертензии (Jae S. Y. et al., 2014). Однако необходимо подчеркнуть, что умеренное увеличение гематокрита в условиях гемодилюции, может быть эффективным для регуляторного увеличения плотности функционирующих капилляров и для продукции NO эндотелием сосудов (Tsai A. G., Intaglietta M., 2001).

Как было сказано выше, в ряде физиологических условий (мышечная нагрузка) и особенно при патологии, высокий Hct часто сочетается с повышенным артериальным давлением (Левин Г. Я. и соавт., 1984; Dintenfass L., Lake B., 1976; Ajmani R., 1997). Вместе с тем, иногда высокому АД сопутствует

относительно низкий гематокрит и как следствие этого, отмечается небольшая вязкость крови (Muravyov A. V. et al., 1998). Более того, в значительном проценте случаев у лиц с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (САД >180 мм рт. ст., а ДАД >120 мм рт. ст.) Нст и вязкость крови были даже ниже, чем у здоровых лиц (Muravyov A. V. et al., 2002).

Что касается строгой математической корреляции между величинами АД и гематокритом, то в работе R. Ajmani (1997) приводятся данные о коэффициентах корреляции с САД ($r=0,16$) и с ДАД ($r=0,25$). При достаточно большом объеме выборки эти коэффициенты были статистически значимыми, однако, их величины свидетельствуют скорее об их слабой линейной связи, чем о взаимном влиянии. Ожидать простой линейной связи между такими разнородными показателями как концентрация клеток крови и степень давления на сосудистую стенку вряд ли возможно. Надо думать, что характер взаимосвязи между этими характеристиками более сложный.

На концентрацию эритроцитов в крови может оказать влияние и характер двигательного режима. Так, например, при аэробной мышечной тренировке наблюдаются признаки физиологической гемодилюции, что подтверждает, роль регулярной умеренной мышечной нагрузки в снижении вязкости крови (Левин В. Н., Муравьев А. В., 1985; Letcher R. et al., 1981; Brun J. F. et al., 1995), и часто сочетается с гипотонией (Дембо А. Г., 1980). В основе этого феномена лежит ответ на систематическую тренировку на выносливость, который проявляется приростом объема циркулирующей крови и плазмы (Ernst E., Matrai A., 1985; Gillenetal C. et al., 1991). Гемодилюция в физиологических условиях повышает эффективность тканевой оксигенации из-за уменьшения потерь энергии движения эритроцитов в сосудах микроциркуляции (Schmid-Schonbein H. et al., 1977; Secomb T., 1987).

1.5 Роль вязкости плазмы в изменениях гемореологии и микроциркуляции

Плазма является сложным водным раствором различных веществ (белков, липопротеидов, метаболитов), которые составляют примерно 9% всего объёма

(Rampling M. W., 2007). Характерной особенностью крови как ткани является отсутствие специальных межклеточных структур, объединяющих ее форменные элементы в единое целое, они находятся во взвешенном состоянии в окружающей их жидкой среде – плазме (Андрианова И. Г., 1968). Плазма представляет собой весьма сложную биологическую среду, в состав которой входят белки, различные соли (электролиты), углеводы, липиды, промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, витамины и другие биологически активные соединения, растворенные газы (Чернух А. М. и соавт., 1975; Baskurt O. K. et al., 2007).

Поскольку вязкость цельной крови существенно зависит от вязкости плазмы (ВП), то изменение концентрации плазменных белков и особенно фибриногена и иммуноглобулинов, как в физиологических, так и в патологических условиях может существенно сказываться на величине вязкости цельной крови (Stoltz J. F. et al., 1991; Forconi S. et al., 1996).

В микроциркуляторном русле, существенное повышение вязкости может приводить к ишемии тканей. Есть данные, согласно которым, повышение ВП коррелирует с прогрессированием заболеваний коронарных и периферических артерий (Késmárky G. et al., 2008). Отмечается, что у пациентов с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми лицами наблюдается достоверно более высокая вязкость плазмы (Тихомирова И. А. и соавт., 2009; Cook N. S., 1992).

В гемореологии сложилось мнение о том, что высокая ВП – это негативное явление и что несомненным положительным фактором является ее снижение (Галенок В. А. и соавт., 1987; Lowe G., 1988). Вместе с тем, в других исследованиях было показано, что при гемодилюции снижение вязкости крови может способствовать уменьшению напряжения сдвига на стенке и меньшей продукции NO клетками эндотелия (Salazar Vázquez B. Y. et al., 2011). Гемодилюция ограничивается при концентрации Hb – 7-8 г/дл (Tsai A. G., Intaglietta M., 2001). Эта величина, при которой требуется восстановление способности транспортировать кислород эритроцитами. Однако кислородный запрос тканей и его доставка не являются надежным ориентиром (Villela N. R. et

al., 2009). Сниженная вязкость крови не передает адекватно давление в капилляры и приводит к снижению функциональной плотности капилляров (ФПК) и подвергает опасности функции органов из-за неадекватной экстракции продуктов метаболизма из тканей с помощью капиллярного кровотока (Cabrales P. et al., 2004; Martini J. et al., 2006). Исследования геморрагического шока показали, что выживание первично определяется поддержанием функциональной плотности капилляров (ФПК) и только во вторую очередь зависит от оксигенации тканей (Tsai A. G. et al., 2005). ФПК поддерживается при сниженном гематокрите за счет прироста вязкости плазмы, которая лучше передает системное давление крови в капилляры и индуцирует вазодилатацию за счет выделения вазодилататоров при повышении напряжения сдвига на стенке сосуда (Salazar Vázquez B. Y., et al., 2009). Следовательно, умеренное повышение вязкости плазмы имеет положительный эффект (Salazar Vázquez B. Y. et al., 2009).

В ряде исследований было показано, что ВП повышена у лиц с артериальной гипертонией (Шабанов В. А. и др., 1997; Якусевич В. В. и соавт., 1998; Dintenfass L., 1985; Chien S., 1986; London M., 1997). Получено регрессионное соотношение, которое позволяет показать, что повышение вязкости плазмы на 0,1 мПа·с ведет к приросту САД на 6,5 мм рт. ст. (Armani R., 1997). Следовательно, ее измерение у лиц с повышением АД может иметь прогностическое значение, однако это требует дальнейших экспериментальных подтверждений.

Таким образом, вязкость плазмы может оказывать регуляторное воздействие на вязкость цельной крови, обеспечивать пусковые механизмы изменения тонуса артериол по механизму выделения клетками эндотелия NO, а также поддерживать необходимую величину посткапиллярного сопротивления для эффективного транскапиллярного обмена.

1.6 Роль агрегации эритроцитов в изменениях гемореологии и микроциркуляции

Эритроциты обладают способностью к обратимому объединению в комплексы – агрегаты (Meiselman Н. J., 1993; Meiselman Н. J., Baskurt О. К., 2006). Чаще всего это выглядит как «монетные столбики» (рис. 2).

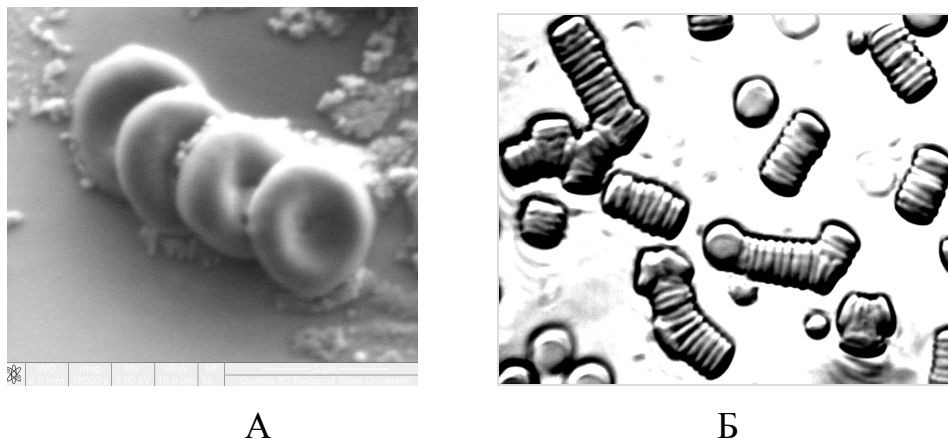


Рисунок 2 – Образование агрегатов по типу монетных столбиков, биомикрофото, объектив 40х, цифровой окуляр DCM500, 15х.

Обозначения: А – электронная микроскопия агрегата эритроцита; Б – световая микроскопия.

Агрегация эритроцитов в реальном кровотоке проявляется в посткапиллярных венулах и небольших венах (Bishop J. J. et al., 2004; Kim S. et al., 2005; Das B. et al., 2007).

Изменения (повышение) агрегации были зарегистрированы при ряде патологических состояний, таких как сепсис (Berliner A. S. et al., 2000;; Alt E. et al., 2004), ишемия миокарда и сердечная недостаточность (Lee B. K. et al., 2008; Zorio E. et al., 2008; Justo D. et al., 2009) и сахарный диабет (Zilberman-Kravits D. et al., 2006; Tripette J. et al., 2015).

Традиционно считается, что агрегация эритроцитов существенно влияет на вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига (Stoltz J. F. et al., 1991; Johnson P. C., 1995; Bishop J. J. et al., 2001; Namgung B. et al., 2015). Следовательно, при замедлении кровотока можно предполагать прирост

агрегации и повышение ее вклада в вязкое сопротивление кровотоку (Pries A. R. et al., 1995). Таким образом, можно ожидать формирование взаимосвязи изменения агрегатного состояния крови и величины артериального давления. С другой стороны, известно, что агрегация во многом определяет осевую миграцию эритроцитов, повышение ширины бесклеточного слоя (Ong P. K. et al., 2010; Sherwood J. M. et al., 2012), изменение распределения клеток по течению в бифуркации (Sherwood J. M. et al., 2014). Это приводит к снижению сопротивления кровотоку, что подтверждается в ряде работ. Так, O. K. Baskurt и H. J. Meiselman (2007) сообщили о приросте микрососудистого сопротивления при повышении агрегации *in vivo*. Авторы указывают на то, что повышение агрегации может привести к секвестрации сгустков эритроцитов, к снижению или увеличению гематокрита в микрососудах, что во многом зависит от топографии сосудистой сети (Alonso C. et al., 1993; Suzuki Y. et al., 1996). Адгезия клеток крови к стенке микрососудов может инициировать сокращение притока крови, как, например, в случае адгезии эритроцитов к эндотелию при серповидно-клеточной анемии, или адгезии лейкоцитов при воспалении (Lipowsky H. H., 2005). Все это указывает на то, что воздействие повышенной агрегации на функцию эндотелия и механизмы гемостаза добавляет дополнительные сложности, что требует особого внимания к характеру, степени и времени агрегации при рассмотрении её общего влияния на тканевую перфузию (Meiselman H. J. et al., 2007).

Однако в ряде случаев агрегация эритроцитов положительно сказывается на кровотоке, например, она участвует в формировании эффекта Фареуса и снижает гематокрит в микрососудах (Lipowsky H. H. et al., 1993). Так как эндотелиальная функция модулируется напряжением сдвига, действующим на стенки сосуда, то агрегация эритроцитов может повлиять на вязкость, и тем самым на радиальное распределение потока эритроцитов в сосудах (Goldsmith H. L., 1991; Cokelet G. R., Goldsmith H. L. et al., 1999; Barshtein G. et al., 2007). Варьирование агрегации эритроцитов может влиять на функции эндотелиальных клеток, особенно на

изменения способности самих эритроцитов к агрегации (их агрегируемость) (Tateishi N. et al., 2002; Yalcin O. et al., 2008).

Таким образом, имеются прямо противоположные мнения о влиянии агрегации на микрокровоток и транскапиллярный обмен (Meiselman H. J., 2009). Вероятно, истина лежит посредине, то есть необходима некоторая оптимальная степень агрегации эритроцитов в посткапиллярном отделе сосудистой системы.

1.7 Роль деформации эритроцитов в изменениях гемореологии и микроциркуляции

На уровне обменных капилляров течение крови представляет собой двухфазную ситуацию: 1) течение жидкости с невысокой вязкостью (плазмы) и 2) деформационный пассаж эритроцитов через капиллярные микрососуды (Левтов В. А. и соавт., 1982; Nash G. B., Meiselman H. J., 1991). Деформируемость, как способность эритроцитов изменять свою форму, определяется тремя группами факторов: цитоплазматической вязкостью, вязкоэластичностью мембраны, формой (нормоциты, сфероциты, эхиноциты и др.) и объемом клетки (Mohandas N., Gallagher P. G., 2008; Dupire J. et al., 2012; Pretorius E., 2013; Prado G. et al., 2015). Способность легко изменять свою форму позволяет эритроцитам без фрагментации проходить через капиллярные трубки с критическим диаметром менее 3,0 мкм, при среднем диаметре клетки 7,5 мкм (Ивенс И., Скейлак Р., 1982). В потоке эритроциты могут принимать различную форму, и в том числе, в виде капли (рис. 3). Это дает возможность снижать сопротивление потоку в крупных сосудах и клеткам легко проходить пути микроциркуляции (Куприянов В. В. и соавт., 1975; Shin S. et al., 2007; Guo Q. et al., 2014).

Необычная комбинация мембранных свойств позволяет эритроцитам подвергаться большим деформациям без фрагментации мембраны и выполнять при этом транспортную функцию в течение долгого периода жизни (около 4 месяцев) в системе кровообращения. Биологические свойства и поведение эритроцитов, как и клеток других типов, имеют биохимическую и молекулярную

основу. Поддержание формы и деформируемость эритроцитов зависит от структурной и функциональной интеграции мембранных белков (Mohandas N. et al., 1993). Эти белки оформлены в комплексы двух типов (Эллиот В., Эллиот Д., 2002) первые – интегральные белки мембраны встроенные в липидный бислой; вторые – формируют сеть – подмембранный цитоскелет (рис. 4). Вместе эти два типа структурных белков мембраны образуют трехмерную структуру, что в значительной мере определяет механические свойства эритроцитов (Ивенс И., Скейлак Р., 1982; Chien S., Sung L. P. 1990).

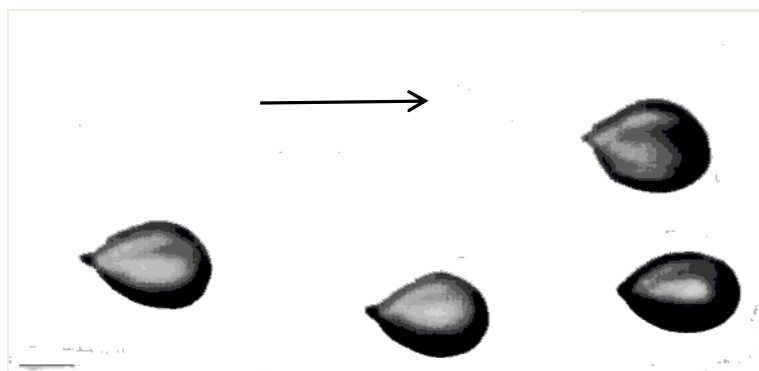


Рисунок 3 – Эритроциты в форме «капли» в проточной микрокамере. Стрелкой указано направление движения суспензии клеток.

Способность эритроцитов к деформации является существенным свойством, позволяющим им эффективно циркулировать в системе кровообращения. Однако степень реологических нарушений, которые могут заметно сказываться на кровотоке, не совсем выяснена. Так, например, в прижизненных условиях (*in vivo*) старение эритроцитов не является существенной причиной уменьшения деформируемости из-за повышения внутренней вязкости и вязкости мембран клеток и потери избытка площади поверхности над объемом эритроцитов (Neu B. et al., 2003). Эти изменения не могут быть достаточными для того, чтобы удалять эритроциты из кровообращения и клетки продолжают там циркулировать. Таким образом, обнаруженные в ряде клинических исследований небольшие изменения клеточной реологии вряд ли могут оказывать существенное влияние на сопротивление кровотоку в системе микроциркуляции (Nash G. B., 1991).

Механические свойства эритроцитов могут играть значительную роль в модуляции функциональной плотности капилляров (Secomb T. W., Hsu R., 1995; Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2003). Так, в обменных капиллярах наблюдается высокий уровень деформации при низкой агрегации. Тогда как на уровне венул и небольших вен наблюдается низкий уровень деформации при высокой агрегации (Bazanovas A. N. et al., 2015).

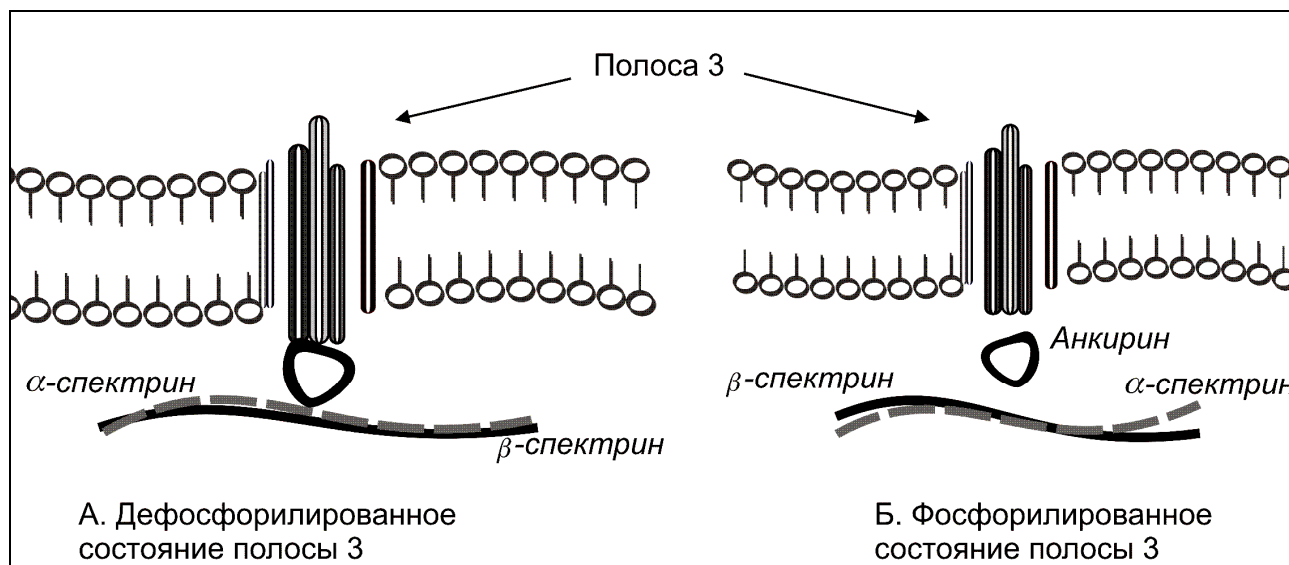


Рисунок 4 – Фрагмент мембраны эритроцита: диссоциация интегральных белков мембраны и цитоскелета при фосфорилировании белка полосы 3.

Было показано, что в системе микроциркуляции имеется несколько вариантов перфузии эритроцитов через истинные капилляры, и в том числе, потоковая ситуация, при которой клетки со сниженной деформируемостью могут быть перенаправлены в сосуды большего диаметра. Тем самым сохраняется физиологическая возможность адекватной оксигенации тканей (Parthasarathi K., Lipowsky H. H., 1999).

Распределение эритроцитов по их размерам дает возможность оценить влияние клеток разного объема на микроциркуляцию (Meram E. et al., 2013). В исследованиях с измерением деформируемости эритроцитов методом эктоцитометрии (метод микротекуемости с определением индекса удлинения), было

установлено, что большим вариациям размеров эритроцитов в пробе соответствовало снижение их деформируемости (Patel K. V. et al., 2013).

При исследовании текучести закрепленных глутаралдегидом эритроцитов в парах «артериола-венула», в микрососудистом русле мышцы крыс, было показано, что при определенных условиях снижение деформируемости эритроцитов может влиять на микрососудистую перфузию, в том числе и в клинических условиях (Driessen G. K. et al., 1984).

Изменения деформируемости также наблюдаются при различных заболеваниях и патологических состояниях (например, при ишемии и реперфузии миокарда), метаболических заболеваниях и легочные расстройства (Toth K., Kesmarky G., 2007; Soma P., Pretorius E., 2015). Причинами этого могут быть: 1) изменения цитоплазматической концентрации гемоглобина и вязкости, отражающие либо осмотическое воздействие или метаболические нарушения, влияющие на мембранный водно-электролитный баланс; 2) изменение формы от двояковогнутой дисковидной к более сферической, снижая, таким образом, относительно большую площадь поверхности; 3) окислительные стресс-индуцированные изменения в белковых и липидных структурах мембраны эритроцитов; 4) изменения липидного состава мембраны; 5) нарушения внутриклеточных сигнальных механизмов, регулирующих белковые связи и механические свойства мембраны (Baskurt O. K., 2007). Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что деформируемость может активно регулироваться через фосфорилирование/дефосфорилирование белков (George A. et al., 2010; Muravyov A. V., Tikhomirova I. A., 2013).

В капиллярном русле эритроциты, как правило, перед входом в сосуды имеют размеры большие, чем диаметр обменных капилляров (Каро К. и соавт., 1981, Secomb T. W., 1987). При исследовании течения суспензии эритроцитов в трубке, определение вязкости проводили на основе отношения напряжения сдвига к скорости сдвига. Было показано, что вязкость суспензии снижалась на 75% при увеличении скорости сдвига (γ) с 0,1 до 1000 с^{-1} . Сравнение этого сдвигового «разжижения» крови в присутствии или отсутствии агрегации эритроцитов

показало, что 75% снижения вязкости связано именно с агрегацией. При этом на 25% изменения вязкости крови, вероятно, связано с потоковой деформацией клеток. В свою очередь, это деформационное течение сильно зависит от гематокрита в сосудах диаметром 20-50 мкм (Lipowsky H. H. et al., 1980). Другая ситуация наблюдается в обменных капиллярах. Деформируемость эритроцитов оказывает сильное влияние на эффективность входа клеток в капилляры (Kaul D. K., Fabry M. E., 2004). Кроме того, было установлено, что при выраженном снижении деформируемости эритроцитов (измерено при помощи фильтрации через 5,0 мкм нуклеопоровые фильтры) может нарушаться локальная перфузия тканей (Lipowsky H. H., Cram L. E., 1993).

Микрореологические свойства клеток крови в наибольшей степени могут сказываться в системе сосудов микроциркуляции (Pries A. R., Secomb T. W., 2003). Здесь движение крови нельзя полностью описывать моделью непрерывной среды (Левтов В. А. и соавт., 1982). При движении крови по сосудам, диаметр которых меньше 300 мкм проявляется феномен Фареуса – Линдквиста (Cokelet G. R., Meiselman H. J., 2007). Это связано с тем, что кажущаяся вязкость крови является функцией диаметра трубки в диапазоне его величин от 300 до 20 мкм. С другой стороны, в капиллярах, диаметр которых меньше 5 мкм, эритроциты движутся один за другим, заполняя весь просвет сосуда (Левтов В. А. и соавт., 1982).

При анализе такого феномена как деформация эритроцитов необходимо различать деформируемость эритроцитов как свойство клетки уступать внешней деформирующей силе с изменением формы, и деформацию как конечный результат взаимодействия собственно деформируемости эритроцита и внешних сил (рис. 5).

Важнейшей внешней деформирующей силой является артериальное давление, которое реализуется в напряжение сдвига, приложенное к клеткам крови (Фолков Б., Нил Э., 1975; Каро К. и соавт., 1981; Chien S., Lipowsky H., 1981; Sandhagen B., 1999). При снижении деформируемости конечный эффект пассажа эритроцитов через узкие капилляры может быть

достигнут при активизации внешних деформирующих факторов, таких как повышение артериального давления, вязкости плазмы или гематокрита (Муравьев А. В., 1993; Dormandy J., 1980). В этой связи изменения среднего артериального давления необходимо рассматривать в комплексе со сдвигами внешних и внутренних факторов деформации эритроцитарных клеток.

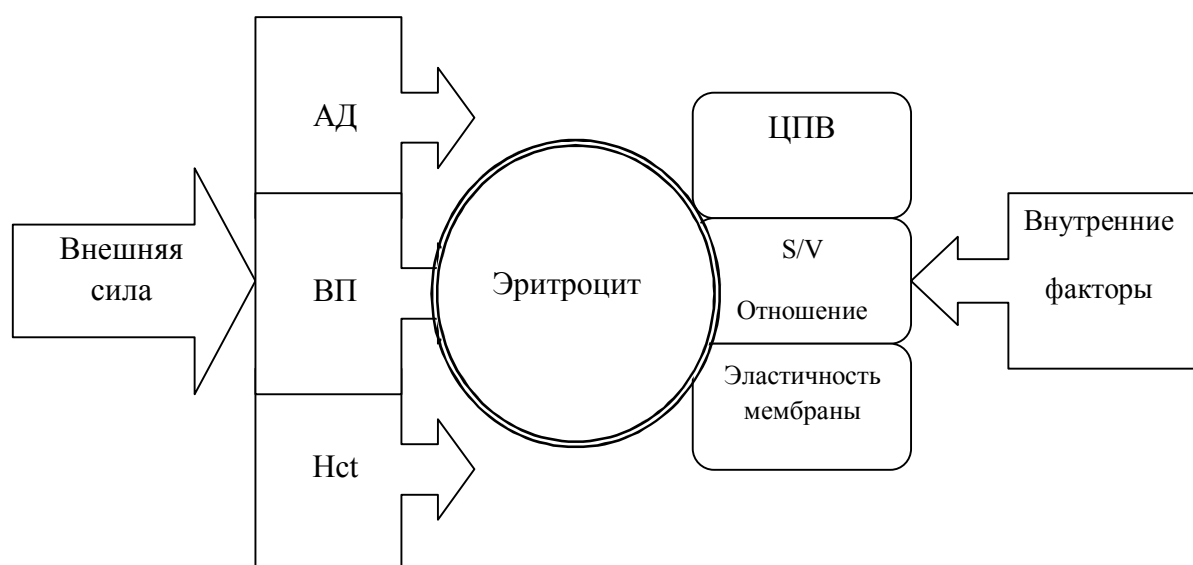


Рисунок 5 – Схема, иллюстрирующая взаимодействие внешних (АД, ВП и Hct) и внутренних (ЦПВ, S/V отношение, эластичность мембран) факторов деформации эритроцитов.

Обозначения: ВП – вязкость плазмы; Hct – гематокрит; АД – артериальное давление крови; ЦПВ – цитоплазматическая вязкость; S/V – отношение площади поверхности клетки к ее объему.

1.8 Роль эритроцитов, как регулятора сосудистого тонуса

Эритроциты – клетки, ответственные за транспорт и доставку кислорода в теле, часто рассматриваются как простые контейнеры для перемещения гемоглобина в системе кровообращения. Однако становится очевидным, что эти клетки также участвуют в регуляции сосудистого тонуса в системе микроциркуляции, посредством выделения потенциального вазодилататора АТФ (Ulker P. et al., 2009; Simmonds M. J. et al., 2014). Аденозинтрифосфат – является

сигнальной молекулой, участвующей в регуляции сосудистого тонуса артериол (Ellsworth M. L. et al., 1995). Он стимулирует образование NO и простагландинов и, очень важно, что при этом могут компенсироваться местные симпатические вазоконстрикторные реакции (Mortensen S. P., Saltin B., 2014). В регуляторном выделении АТФ из эритроцитов участвует целый каскад сигнальных молекул при обязательном участии цАМФ. Хорошо известно, что цАМФ является важным вторичным посредником разных сигнальных путей. Во всех клетках повышение цАМФ локально и регулируется активностью фосфодиэстераз (ФДЭ) (Adderley S. P. et al., 2011). В эритроцитах активация или бета-адренорецепторов или рецепторов простагландина сопровождается повышением концентрации цАМФ и выходом АТФ (Adderley S. P. et al., 2010).

Одним из начальных элементов сигнального каскада выделения АТФ являются рецепторы простагландина на мембране эритроцитов, сопряженные с G-белками, аденилатциклазой (АЦ), цАМФ и PKA (при участии PDE3B) (Sridharan M. et al., 2012). Вполне возможно, что активация этого сигнального пути реализует два адаптивно-регуляторных эффекта: 1) выделение АТФ как сигнальной молекулы для P2Y; 2) фосфорилирование белка полосы 4.1 для повышения пластичности мембраны и деформируемости эритроцитов в целом (больше контакт с эндотелием в капиллярах) (Sprague R. S., Ellsworth M. L., 2012).

Таким образом, эритроциты могут выступать в качестве сенсора для регуляции микрососудистого компонента доставки кислорода в ткани. Это реализуется путем ответа клетки на гипоксический или механический стимул с последующим выделением АТФ. Играть ли эритроциты значительную роль в регуляции доставки O₂ в окружение капилляров, артериол и венул, зависит от эффективности с которой эритроциты передают сигнал эндотелию сосудов. Если предположить, что распределение пуриnergических рецепторов равномерно в микрососудистом русле, то более эффективным местом для передачи сигнала на эндотелий должны быть капилляры, где эритроцитарная мембрана тесно контактирует с эндотелием. АТФ, освобождаемый из эритроцитов, должен диффундировать на короткое расстояние до P2Y рецепторов, индуцируя

увеличение кровотока, возможно, в результате эндотелиальной гиперполяризации (Wang L. et al., 2005).

Предполагают, что эта гиперполяризация изменяется по ширине капиллярного русла в зависимости от скорости доставки эритроцитов и потока кислорода из них для обеспечения его метаболизма. Следовательно, капиллярное русло можно рассматривать как наиболее эффективное место коммуникации эритроцитов с тканями с целью обеспечения их потребностей в кислороде. Электрически связанные эндотелиальные клетки передают интегрированный сигнал вверх «по течению» к артериолам для регуляции сосудистого сопротивления. Таким образом, может осуществляться регуляция величины доставки O_2 и его распределение с помощью освобождения АТФ из эритроцитов в капиллярных сетях (Ellis C. G. et al., 2012).

1.9 Реологические свойства крови, микрогемодинамика и артериальное давление

Как упоминалось ранее, система кровообращения может отвечать, как на краткосрочные, так и на долговременные изменения запроса тканей в кислороде. Краткосрочный ответ, который является метаболическим регулированием, достигается несколькими способами – генерацией сердцем давления, изменением диаметра просвета сосуда и распределением потоков на уровне микроциркуляции (Koller A., Kaley G., 1991). Между тем, в долгосрочной перспективе, которая является хронической адаптацией, задействованы многочисленные структурные изменения диаметра, просвета, толщины стенки сосуда (Desplanches D., 1997; Lundby C. et al., 2006; Serebrovskaya T. V. et al., 2008; Hu D. et al., 2012).

Микрососуды способны к непрерывной адаптации в ответ на изменяющиеся условия и функциональные требования (Rossitti S. et al., 1995; Stewart D. J., Langille B. L. 2004; Pries A. R. et al., 2005; Clegg L. E., Mac Gabhann F., 2015). Сюда входят не только острые изменения тонуса сосудистых гладких мышц, но и более устойчивые изменения состава и числа сосудов (ангио-адаптации)

(Zakrzewicz A. et al., 2002). Соответствующие сигналы обратной связи являются производными от гемодинамических условий, в том числе от притока крови (напряжение сдвига) и артериального давления (окружное усилие стенки) в дополнение к тем производным от метаболического состояния ткани (Pries A. R., 2014).

Гипертония – многофакторное системное хроническое расстройство, выраженное функциональными и структурными макрососудистыми и микрососудистыми изменениями. Макрососудистые изменения характеризуются артериальной жесткостью, нарушением отражения пульсовой волны (Turchetti V. et al., 1999). Принято считать, что на ранних стадиях гипертоническая болезнь характеризуется повышением сердечного выброса, в то время как на более поздних стадиях, повышение артериального давления происходит за счет увеличения периферического сосудистого сопротивления (Pries A. R. et al., 1999).

Сопротивление на уровне микрососудистого кровотока может оказывать сильное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы и тканевую перфузию (Katanov D. et al., 2015). В мелких артериях развиваются структурные изменения, такие как, увеличение соотношения стенка/просвет (Pries A. R. et al., 2001; Mulvany M. J., 2002) нарушение вазомоторного тонуса (Pretolani E. et al., 1991; Catalano M. et al., 1997) и разрежение капиллярных сетей (Van den Akker J. et al., 2010; Renna N. F. et al., 2013). Эти изменения не только способствуют поражению органов-мишеней (Yannoutsos A. et al., 2014), но и сохраняют повышенное кровяное давление (Boudier H. A., 2002). Экспериментальные исследования показали, что функциональные характеристики артериол изменены при большинстве моделей гипертонии (Vicaud E., 1999; Vicaud E., 2003).

Высокое гидравлическое сопротивление в артериолярной части микрососудистых сетей приводит к сильному снижению внутрисосудистого давления, прежде чем кровь поступает в капиллярный участок сети. Поддержание среднего артериального давления (и низких капиллярных давлений) для различных функциональных состояний и с уменьшением или увеличением тканевой массы требуют тонкой настройки контроля микрососудистого

сопротивления потоку. Гипертония может быть интерпретирована как результат неадекватной регуляции микрососудистого сопротивления. Базовые патофизиологические механизмы включают изменения в системном кровотоке (повышение сердечного выброса), в центральных механизмах управления (например, гормональный статус) и в реакциях микрососудов (функция эндотелия) (Levy B. I. et al., 2001; Feihl F. et al., 2006; Struijker-Boudier H. A. et al., 2007).

Независимо от механизмов, которые инициируют повышение артериального давления, функциональные и структурные изменения в системной сосудистой сети являются конечным результатом гипертонии. Первичные изменения микроциркуляции могут быть найдены у 93% пациентов с гипертонической болезнью задолго до того, как органые дисфункции становятся клиническими. Самые ранние расстройства были обнаружены в коже капилляров и скелетных мышц, а также в сетчатке. Значительное снижение капиллярной скорости кровотока в условиях покоя и среднее напряжение кислорода коррелируют с длительностью гипертонической болезни (Toth K. et al., 1999).

Эти данные показывают, что нарушения микроциркуляции при гипертонической болезни носят системный характер и являются важными признаками осложнений. В настоящее время существует ряд доказательств того, что микрососудистые изменения происходят очень рано и могут иметь значение в их патогенезе и прогрессии (Jung F. et al., 2013).

Микроциркуляция и тканевая оксигенация являются очень важными факторами, сильно связанными с гемореологией, и вероятно, при сердечно-сосудистых заболеваниях, ее значительные изменения могут привести к развитию или ухудшению сердечно-сосудистых патологий (Cicco G., Cicco S., 2010).

В этой связи, существует ряд основных вопросов: 1) может ли артериальная гипертензия быть ключевым фактором, вызывающим изменения макро- и микроциркуляции? 2) могут ли изменения гемореологии быть одной из многочисленных причин гипертонии? 3) являются ли изменения оксигенации

тканей первичными или же они выступают как следствие изменений при гипертонии? (Pirrelli A., 1999; Meiselman H. J., 1999).

Общие реологические изменения при гипертонической болезни заключаются в повышении гематокрита, вязкости плазмы и цельной крови (Klein W. et al., 1995; Wysocki M. et al., 1996), увеличении концентрации фибриногена плазмы, приросте агрегации (Foresto P. et al., 2005), а также снижении деформируемости эритроцитов (Cicco G., Pirrelli A., 1999; Sandhagen B., 1999).

Согласно современным представлениям, гемореологические нарушения при гипертонической болезни являются результатом изменения в характеристиках эритроцитов, их взаимодействия в присутствии фибриногена, а также от распределения потока. Гемореологические изменения в сочетании с изменениями биохимических переменных и характеристик сосудов могут влиять на гемодинамический профиль, который может способствовать развитию геморрагических расстройств (Ajmani R. S., 1997).

На основании всего вышесказанного, можно предполагать, что поражение органов-мишеней, и изменения гемореологии, влекут за собой нарушения на микроциркуляторном уровне при прогрессировании артериальной гипертонии (Turchetti V. et al., 1999).

Артериальное давление и вязкость крови являются двумя показателями в системе кровообращения, которые характеризуют здесь баланс инерционных и вязких сил (Фолков Б., Нил Э., 1975; Каро К. и соавт., 1981). В крупных сосудах отношение инерционных и вязких сил (число Рейнольдса) больше единицы, следовательно, здесь преобладают инерционные силы (Whitmore R., 1968). Напротив, в системе сосудов микроциркуляции, где осуществляется транскапиллярный обмен, инерционные эффекты не существенны, и поэтому течение крови здесь можно рассматривать как типично вязкое, где проявляются реологические эффекты в наибольшей степени (Каро К. и соавт., 1981; Козлов В. И., Тупицин И. О., 1982). Необходимо иметь в виду, что в ответ на локальную аппликацию вазоактивных веществ наибольшие изменения давления

происходят в мелких артериолах и прекапиллярных сосудах; давление в капиллярах и венозах изменяется значительно слабее. Эти наблюдения, со всей очевидностью, свидетельствуют о том, что изменения центрального артериального давления весьма слабо отражаются на давлении в капиллярах и что давление здесь существенно зависит от действия местных факторов (Zweifach B., 1973; Charm S., Kurland G., 1974; Lipowsky H. H. et al., 1978) и в том числе реологических (Secomb T., 1987; Pries A., Secomb T., 1997).

Поскольку вязкость крови является комплексной величиной и зависит от действия ряда переменных (Boisseau M. et al., 1995), то совершенно очевидно, что такая величина не может находиться в простой линейной корреляции с характеристиками артериального давления. Вполне вероятно, что эти два показателя системы кровообращения находятся в более сложных, чем описываемые линейными корреляциями, связях.

Уровень АД зависит от ряда факторов: количества и вязкости крови, поступающей в сосудистую систему в единицу времени; емкости сосудистой системы; интенсивности оттока через прекапиллярное русло; упругого напряжения стенок артериальных сосудов и др.

Два ведущих фактора определяют состояние ОПСС: сосудистый тонус (включая и продукцию эндотелиальных регулирующих факторов: NO, EDRF, эндотелин и др.) и реологические характеристики крови (Evans V. G., Rose G. A., 1971; Mchedlishvili G. et al., 1996) (рис. 6). Известно, что повышенный тонус сосудов ведет к увеличению систолического (САД) и особенно диастолического давления (ДАД) и в конечном итоге, к артериальной гипертонии (Мясников А. Л., 1965; Фолков Б., Нил Э., 1976). Имеются данные, показывающие, что прирост ДАД сочетается с реологическими изменениями крови (Китаева Н. Д. и соавт., 1991; Smith W. et al., 1992; London M., 1997; Cicco G., Pirrelli A., 1999).

При анализе роли реологических характеристик крови в формировании величин АД выявлено, что в той или иной степени они влияют на уровень артериального давления (Шабанов В. А. и соавт., 1997; Harris I., Mc Loughlin G., 1980; Letcher R. et al., 1983; Chien S., 1986; Ajmani R., 1997; Pirrelli A., 1999). В

ряде исследований найдена заметная корреляция АД с гематокритом (Dintenfass L., 1977; Letcher R. et al., 1983). Вместе с тем, величина коэффициента корреляции между гематокритом и диастолическим давлением составила всего 0,16-0,20. Было определено уточняющее обстоятельство, что если гематокрит был выше 47%, то корреляции между вязкостью крови и АД не выявлена, тогда как при более низком гематокрите эта взаимосвязь проявлялась (Dintenfass L., 1985). Следует иметь в виду, что увеличение гематокрита, как правило, приводит к нарастанию вязкости крови и должно бы привести к росту ОПСС (Малышев В. Д., Плесков А. П., 1992; Merrill E. et al., 1965; Lowe G., 1988), однако не следует забывать механизм регуляции тонуса артериол как результат подъема напряжения сдвига на стенке сосуда (Ellsworth M. L. et al., 1995).

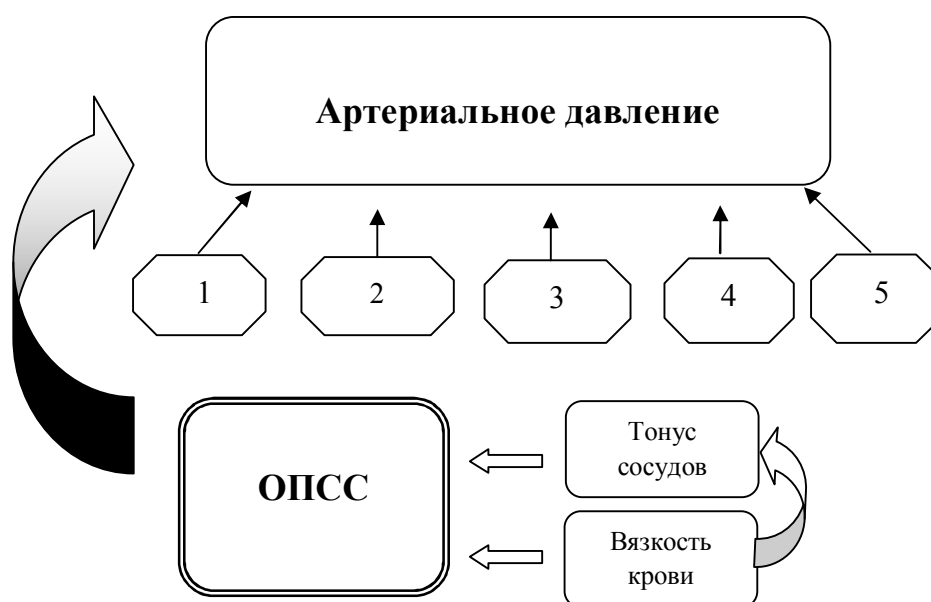


Рисунок 6 – Схема, иллюстрирующая связь гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови.

Обозначения: 1 – объем крови; 2 – вязкость крови; 3 – емкость сосудистого русла; 4 – прекапиллярный отток крови в микроциркуляторных единицах; 5 – упругое напряжение стенок артерий и артериол; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

Гемореологические эффекты могут влиять на АД через прирост ригидности эритроцитов и нарастание их агрегации. В ряде случаев это сопровождается

подъемом вязкостного компонента ОПСС (Snabre P. et al., 1987; London M., 1997; Cicco G., Pirrelli A., 1999). В патологических условиях повышенное давление и, соответственно, увеличенное сопротивление кровотоку, ведут к уменьшению оксигенации тканей и компенсаторному подъему АД (Chien S., 1986; Cicco G., Pirrelli A., 1999). В свою очередь, можно ожидать при низком гематокрите, например, при анемии, меньшие величины давления крови в артериальном отделе системы кровообращения.

Наряду с гематокритом, вязкость суспензионной среды для эритроцитов, плазмы, может своей переменной вязкостью влиять на гемодинамические параметры и в том числе, на величину АД (Mueller R., Lehrash F., 1981; Vekasi J. et al., 1996). Было найдено, что после индекса массы тела вязкость плазмы наиболее существенно коррелировала с АД (Koenig W. et al., 1989; Kiesewetter H. et al., 1991; Fowkes F. G. et al., 1993). Поскольку вязкость плазмы в значительной мере обусловлена концентрацией белков, особенно глобулинов и фибриногена, то понятна некоторая связь агрегации эритроцитов и величины артериального давления – обе характеристики и вязкость плазмы и агрегация увеличиваются при повышении концентрации указанных выше белков (Тихомирова И. А. и соавт., 2011; Vaya A. et al., 1996; Cicco G., Pirrelli A., 1999).

Полученные экспериментальные факты свидетельствовали о том, что изменения артериального давления сочеталось с более высокой вязкостью крови и плазмы, выраженным приростом ригидности и агрегации эритроцитов (Шабанов В. Л. и соавт., 1997; Letcher R. et al., 1983; Devereux R. B. et al., 1984; Ernst E., Matrai A., 1988; Zannad F., Stoltz J., 1992; Vaya A. et al., 1996; London M., 1997).

При рассмотрении взаимосвязи реологических свойств крови и артериального давления, в большинстве случаев обнаруживается то, что его высокий уровень сочетался с подъемом агрегации эритроцитов.

Изменение реологических свойств крови является важным фактором регуляции периферического сосудистого сопротивления (Razavian S. et al., 1994). Это влияние реализуется через модификацию вязкости крови, которая, в свою

очередь, изменяется вследствие формирования межмолекулярных мостиков, объединяющих клетки в структуру. Известно, что процесс агрегации эритроцитов по типу монетных столбиков – обратимое явление (Stoltz J. et al., 1991; Razavian S. et al., 1992).

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что варьирование артериального давления часто сочетается с изменениями реологических свойств крови. Лица с повышенным АД имели высокую вязкость крови и плазмы, выраженный прирост ригидности и агрегации эритроцитов (Александрова Н. П. и соавт., 1991; Шабанов В. Л. и соавт., 1997; Муравьев А. В. и соавт., 1998; Letcher R. et al., 1983; Devereux R. B. et al., 1984; Ernst E., Matrai A., 1988; Zannad F., Stoltz J., 1992; Vaya A. et al., 1996).

С другой стороны, получены данные, свидетельствующие о том, что при низком артериальном давлении в сочетании с низким гематокритом (гемодилюции), даже четырехкратное увеличение вязкости плазмы не ухудшало микрососудистой перфузии и транспорта кислорода в ткани (Cabrales P. et al., 2006; Martini J. et al., 2006). Это связано с тем, что существенное повышение вязкости плазмы обеспечивало стимуляцию механорецепторов эндотелиальных клеток сосудов и, следовательно, эффективную продукцию NO с последующей дилатацией артериол, увеличением числа функционирующих капилляров, что и обеспечивало адекватную тканевую перфузию (Cabrales P., 2007).

Таким образом, можно предположить, что до тех пор, пока резерв дилатации артериальных сосудов достаточен для адекватных адаптивных сосудистых реакций, повышение вязкости плазмы, цельной крови, при варьировании гематокрита, будет компенсироваться изменениями сосудистого тонуса. Тогда как при ограничении возможностей дилатации сосудов повышение вязкости крови, при снижении деформируемости эритроцитов, может вносить негативный вклад в формирование сосудистого сопротивления и нарастание артериального давления.

Таким образом, для однозначных выводов о соотношении величин артериального давления, микроциркуляции и гемореологических характеристик

требуется проведение дальнейших исследований. Особенно важно глубокое исследование указанных выше характеристик на группах лиц с относительно пониженным и повышенным артериальным давлением в пределах физиологической нормы, то есть во всем диапазоне от 90 до 140 мм рт. ст. – для систолического артериального давления и от 50 до 90 мм рт. ст. – для диастолического. Требуется изучения проблема регуляторного влияния гемореологических переменных на состояние микроциркуляции и связь с величиной тканевой перфузией, как в покое, так и при тестирующих мышечных нагрузках. Это все мотивирует проведение настоящего исследования.

ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

В исследование были включены добровольцы (мужчины, $n=243$) возраст от 20 до 38 лет, после получения устного информированного согласия. У всех испытуемых измерялось АД в положении сидя на обеих руках после 10-минутного отдыха. В дальнейшем для контроля АД использовалась рука с более высокими значениями САД, на которой было выполнено не менее трёх измерений (согласно общепринятой методике, представленной в рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 г.). В общей популяции САД составило $119,7 \pm 11,8$ мм рт. ст., ДАД – $71,7 \pm 9,1$ мм рт. ст., АДср – $87,6 \pm 9,0$ мм рт. ст. (рис. 7).

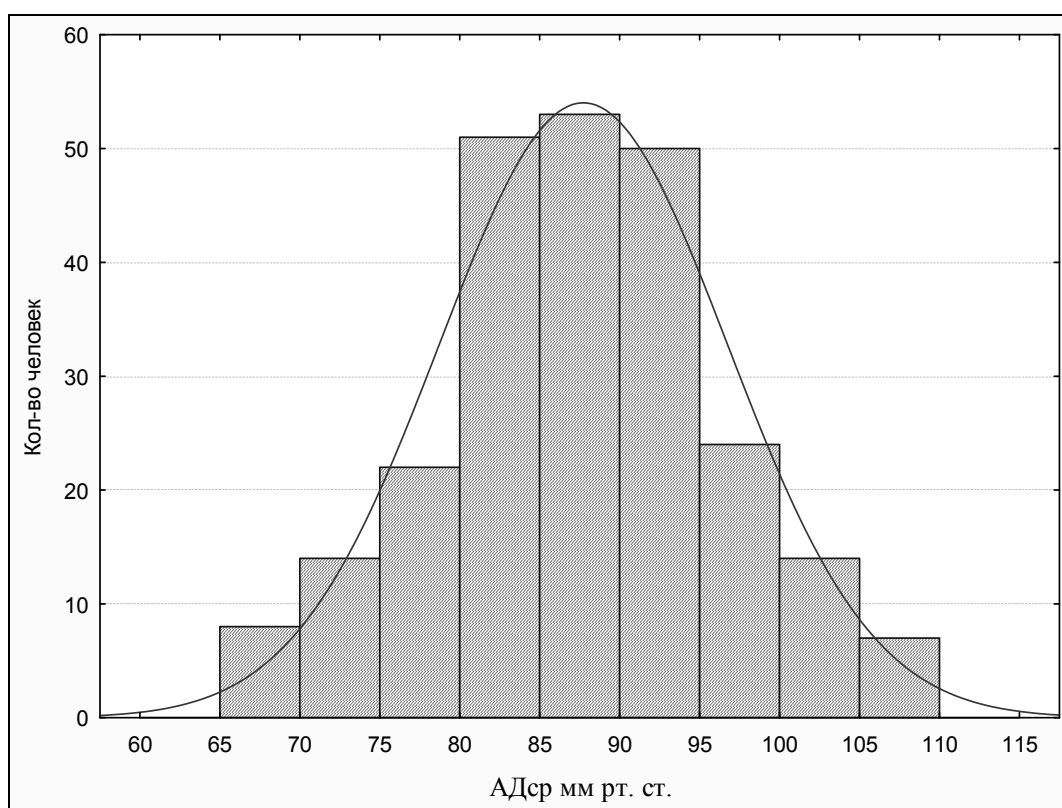


Рисунок 7 – Распределение величины АДср, мм рт. ст. у обследованных лиц ($n=243$).

Распределение на группы было выполнено на основании определения медианы АДср, которая составила $87,6 \pm 3,7$ мм рт. ст., группа 1, сравнения

(нормальное АД: САД $-120,6 \pm 8,1$ мм рт. ст., ДАД $-72,1 \pm 5,9$ мм рт. ст., $n=127$); нижний квартиль $-75,6 \pm 4,3$ мм рт. ст., группа 2 (нормальное пониженное АД: САД $-103,1 \pm 7,7$ мм рт. ст., ДАД $-59,1 \pm 4,1$ мм рт. ст., $n=56$); верхний квартиль $-98,7 \pm 4,2$ мм рт. ст., группа 3 (нормальное повышенное АД: САД $-135,9 \pm 7,0$ мм рт. ст., ДАД $-85,8 \pm 6,3$ мм рт. ст., $n=60$). Для удобства использования в тексте группа 1 обозначена как сравнения, группа 2 – пониженное АД, группа 3 – повышенное АД.

Исследование микроциркуляции и тестирование физической нагрузки производились в стандартных температурных условиях ($20 \pm 2^\circ\text{C}$).

Для определения реологических параметров забор крови проводился утром натощак из локтевой вены без наложения жгута в условиях клинического стационара квалифицированным медицинским персоналом, в качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл).

Все измерения и манипуляции с образцами крови проводились в течение 4 часов после ее забора при комнатной температуре ($21 \pm 2^\circ\text{C}$).

Эритроциты использовались в исследованиях после отделения от плазмы путем центрифугирования и 3-кратной отмывки в растворе NaCl (0,154 М).

2.2 Методы оценки функционального состояния

2.2.1 Оценка антропометрических показателей

Рост стоя измеряли с помощью стандартного медицинского ростомера. Массу тела определяли на медицинских напольных механических весах РП-150 мг. На основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела (*BMI*), $\text{кг}/\text{м}^2$:

$$BMI = m / h^2, \quad (3)$$

где m – масса тела, кг;

h – рост, м.

2.2.2 Определение жизненной емкости легких

Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) определяли с помощью спиротеста портативного УСПЦ-01. Для определения функциональных возможностей внешнего дыхания, рассчитывали жизненный индекс (ЖИ), мл/кг:

$$ЖИ = ЖЕЛ / m, \quad (4)$$

где *ЖЕЛ* – жизненная емкость легких, мл;

m – масса тела, кг.

2.2.3 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы в покое

С целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы в покое, регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления с помощью полуавтоматического электронного прибора Microlife BP 3AS1-2 (Швейцария). На основании полученных величин рассчитывали среднее артериальное давление (АД_{ср}) мм рт. ст., по следующей формуле:

$$АД_{ср} = (САД - ДАД \cdot 1/3) + ДАД, \quad (5)$$

где *САД* – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

Кроме того, определяли двойное произведение (ДП) отн. ед., – показатель, который позволяет косвенно судить об обменных процессах в миокарде:

$$ДП = (САД \cdot ЧСС) / 100, \quad (6)$$

где *САД* – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин.

2.3 Методы исследования микроциркуляции

2.3.1 Биомикроскопия сосудов ногтевого ложа

Исследование микроциркуляции проводили методом биомикроскопии сосудов ногтевого ложа IV пальца правой руки. На основании обработки изображений, полученных с помощью установки, состоящей из микроскопа с

цифровым окуляром (ДСМ-500), подключенного к персональному компьютеру, а также гипсового ложемент для фиксации руки испытуемого и светодиодного источника света, определяли число функционирующих капилляров в 1мм^2 (ФПК) (рис. 8).

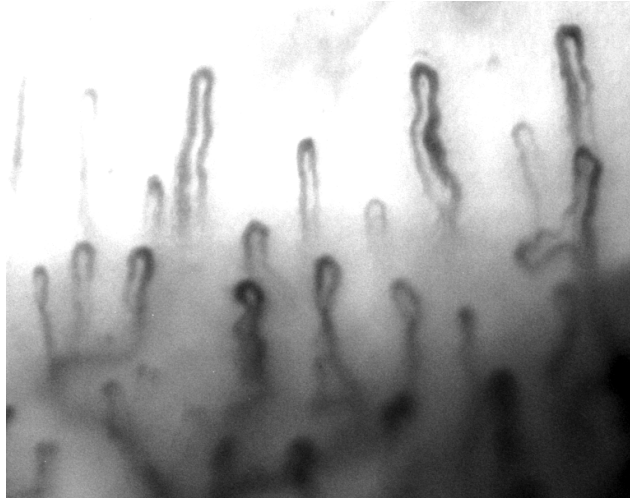


Рисунок 8 – Биомикрофото капилляров ногтевого ложа.

2.3.2 Конъюнктивальная биомикроскопия

Обзорный анализ микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы проводили методом биомикроскопии на установке, которая состояла из микроскопа и цифрового окуляра и предполагала использование светодиодного источника освещения.

С помощью компьютерных программ, предназначенных для анализа изображений, оценивали диаметры параллельно идущих артериол (D_a) и венул (D_v) (рис. 9), на основании которых рассчитывали артериоло-венулярное соотношение (ABC) отн. ед. :

$$ABC = D_a / D_v, \quad (7)$$

где D_a – диаметр артериол, отн. ед.;

D_v – диаметр венул, отн. ед.

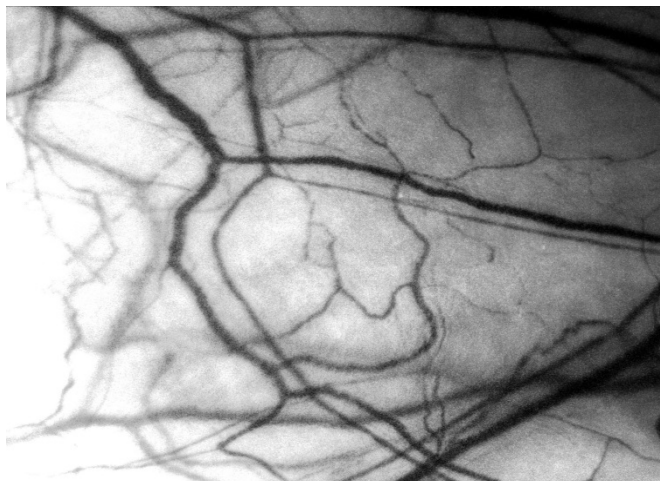


Рисунок 9 – Биомикрофото конъюнктивы глазного яблока.

2.3.3 Оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской визуализации

Кроме того, микроциркуляцию также регистрировали с помощью аппарата Easy-LDI (AĬMAGO SA, Швейцария, рис. 10 а) на участках кожи предплечья (нижняя треть передней поверхности). Технология Easy-LDI представляет собой лазерную доплеровскую визуализацию (Laser Doppler Imaging) процессов микроциркуляции в режиме реального времени на уровне артериол и терминальных артериол, капилляров, посткапиллярных венул, венул и артериоло-венулярных анастомозов с помощью неинвазивной бесконтактной камеры (рис. 10 б). Принцип работы прибора основан на проникновении лазерного излучения (808 нм, ближняя ИК-область спектра) в ткани на глубину до 2 мм, где оно отражается как находящимися в движении эритроцитами, так и неподвижными структурами тканей (рис. 11) (Harbi P., Thacher T., 2013). Высокоскоростная камера Easy-LDI с разрешением 140 микрометров, получает изображение со скоростью 20000 кадров в секунду, с площади одномоментно обследуемой поверхности 49 см^2 ($7 \times 7 \text{ см}$) и позволяет количественно оценить параметры микроциркуляции в абсолютных и относительных перфузионных единицах в масштабе реального времени (Leutenegger M. et al., 2011).

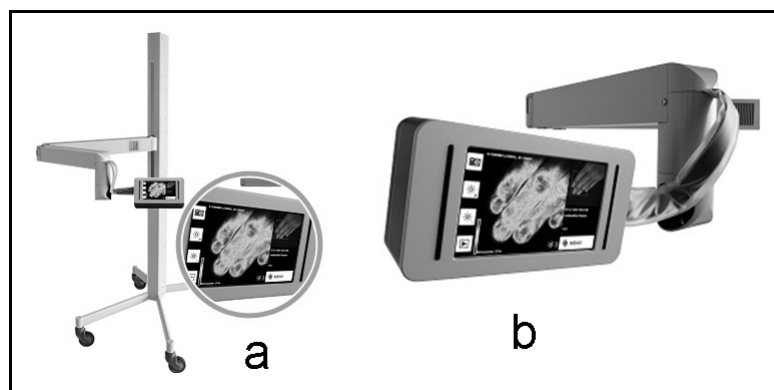


Рисунок 10 – Аппарат Easy-LDI компании AĬMAGO SA (Швейцария).
Обозначения: а – аппарат Easy-LDI; б – бесконтактная камера Easy-LDI.

Таким образом, при регистрации микроциркуляции кожи была получена средняя величина перфузии (AVG), а также разница максимального и минимального кровотока ($\Delta_{\max/\min}$) на исследуемом участке.

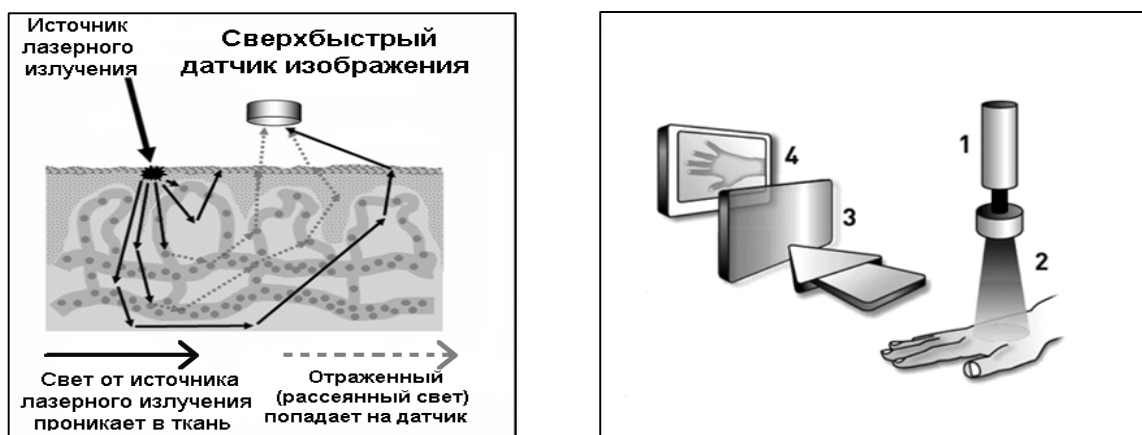


Рисунок 11 – Принцип работы аппарата Easy-LDI.
Обозначения: 1 – источник лазерного излучения; 2 – расширитель пучка;
 3 – линзы; 4 – сверхбыстрый датчик изображения.

Исследования микроциркуляции были выполнены в состоянии покоя в положении сидя, до и после выполнения физической нагрузки в стандартных температурных условиях.

2.4 Функциональная проба с физической нагрузкой

В качестве тестирующей мышечной нагрузки применяли ступенчатый велоэргометрический тест PWC_{170} , кгм/мин (велоэргометр MONARK 928 E, Швеция) (Белоцерковский З. Б., 2009).

Формула для расчета:

$$PWC_{170} = (N1 + (N2 + N1) \cdot (170 - f1)) / (f2 - f1), \quad (8)$$

где $N1$ – мощность первой нагрузки, Вт;

$N2$ – мощность второй нагрузки, Вт;

$f1$ – ЧСС в конце первой нагрузки, уд/мин;

$f2$ – ЧСС в конце второй нагрузки, уд/мин.

Исходная нагрузка составляла 50 Вт, с последующим увеличением мощности на 25 Вт, каждую следующую минуту. В качестве критерия прекращения теста было выбрано достижение ЧСС (монитор сердечного ритма Polar T31-Coded) уровня 75% от максимальной ЧСС ($ЧСС_{max}$). Формула для расчета $ЧСС_{max}$, уд/мин (Tanaka H. et al., 2001):

$$ЧСС_{max} = 208 - 0,7 \cdot a, \quad (9)$$

где a – возраст, лет.

Абсолютные значения находятся в прямой зависимости от размеров тела. Поэтому для нивелирования индивидуальных различий в весе определяли также относительные величины, рассчитанные на килограмм массы тела ($PWC_{170}/кг$):

$$PWC_{170}/кг = PWC_{170} / m, \quad (10)$$

где PWC_{170} – величины PWC_{170} , кгм/мин;

m – масса тела, кг.

На основании величины PWC_{170} рассчитывали показатель максимального потребления кислорода ($МПК$), л/мин:

$$МПК = (1240 + 1,7 \cdot PWC_{170}) / 1000, \quad (11)$$

где PWC_{170} – величины PWC_{170} , кгм/мин.

А также относительное значение ($МПК/кг$), мл/мин/кг, которое является основным критерием оценки аэробного потенциала организма:

$$МПК/кг = МПК / m , \quad (12)$$

где $МПК$ – максимальное потребление кислорода, мл/мин;

m – масса тела, кг.

2.5 Методы регистрации реологических свойств крови

2.5.1 *Определение кажущейся вязкости цельной крови, плазмы и суспензий эритроцитов*

Все гематологические и гемореологические характеристики определяли в цельной крови (а также в плазме и суспензии эритроцитов). Цельную кровь получали венопункцией. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. Эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием (15 мин при 3000 об/мин), клетки трижды отмывали в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащем глюкозу (5.0 мМ), и ресуспендировали в растворе Рингера (рН – 7.4, осмолярность – 300 мОсм/л; определяли на осмометре Fogel OM-801, Германия) до гематокрита 40%. Плазму отделяли от форменных элементов крови путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин (Центрифуга СМ-6М, «Elmi», Латвия).

Кажущуюся вязкость цельной крови, плазмы и суспензии эритроцитов в физиологическом растворе, измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра (Муравьев А. В. и соавт., 2005) при постоянной температуре $20,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Постоянная температура в помещении поддерживалась кондиционированием воздуха.

Технические характеристики прибора позволяют создавать в системе градиент давления, который передается исследуемой жидкости, обеспечивая измерение времени ее перемещения в капилляре при установленном уровне давления. Таким образом, становится возможным определение нескольких величин вязкости (шесть величин) при разных напряжениях сдвига (от относительно низких до высоких, более $1,5 \text{ Нм}^{-2}$), за один цикл измерений.

Для измерения вязкости измерительный капилляр заполняли исследуемой жидкостью (объем – 0,4 мл) и при приложении заданного давления жидкость перемещалась по капилляру. Скорость ее движения в среднем обратно пропорциональна вязкости. Была использована формула для расчета кажущейся вязкости (Селезнев С. А. и соавт., 1976):

$$\eta = K \cdot P \cdot t, \quad (13)$$

где η – кажущаяся вязкость цельной крови плазмы или суспензии, (мПа·с);

K – константа капилляра (зависит от его геометрических характеристик).

Константу (K) определяли на основе измерения вязкости жидкости известной вязкости. В наших опытах в качестве калибровочной жидкости использовали 40% раствор сахарозы, поскольку ее вязкость соответствует вязкости крови, 3,50 мПа·с (Copley A., 1960).

t – время движения исследуемой жидкости в измерительном участке (1,0 см) системы (фиксируется автоматически с помощью встроенных фотодиодов), с;

P – заданное рабочее давление (в диапазоне от 100 до 10 мм вд. ст.), мм вд. ст.

Использование таких величин задаваемого давления (P) позволяло получить напряжения сдвига (τ) в измерительном капилляре от 2,50 до 0,25 Нм⁻², которое рассчитано по формуле:

$$\tau = P \cdot r / 2 \cdot L, \quad (14)$$

где P – приложенное давление, мм вд. ст.;

r – радиус капилляра, мм;

L – длина рабочей части капилляра, мм.

Для определения вклада вязкости плазмы в текучесть цельной крови рассчитывали относительную вязкость крови ($\eta_{отн}$), мПа·с:

$$\eta_{отн} = \eta_k / \eta_n, \quad (15)$$

где η_k – вязкость цельной крови, мПа·с;

η_n – вязкость плазмы, мПа·с.

2.5.2 Определение эффективности доставки кислорода к тканям

На основании полученных показателей вязкости цельной крови, оценивали эффективность доставки кислорода (TO_2) к тканям (Stoltz J. et al., 1991):

$$TO_2 = Hct / \eta_k, \quad (16)$$

где Hct – гематокрит, %;

η_k – вязкость цельной крови, мПа·с.

2.5.3 Измерение величины гематокрита

Гематокрит определяли с помощью центрифуги гематокритной СМ-70 (ELMI, Латвия). Цельную кровь и суспензию эритроцитов, после перемешивания набирали на высоту 65 мм в стеклянный капилляр («МиниМед», Россия), который запечатывали специальной пастой с одного конца. Время центрифугирования составляло 7 минут, при 7000 об/мин.

Процентное отношение высоты эритроцитарного столбика к высоте всей жидкости, заполнившей капилляр, производили с помощью счетного устройства, позволяющего определять величину гематокрита при варьировании заполнения трубок и бинокулярного микроскопа МБС-9.

2.5.4 Фотометрический метод оценки процесса агрегации эритроцитов

Агрегацию эритроцитов регистрировали с помощью агрегометра типа МА-1 («Mytgenne», Германия), принцип действия которого основан на изменении светопропускания при объединении клеток в агрегаты. Свободное пространство, образующейся суспензионной среды способствуют увеличению прохождения света через образец крови (Schmid-Schonbein H., 1990).

Измерения производили после настройки прибора (оценки собственного светопропускания блока вращающийся конус – неподвижная плоскость). Открыв крышку, помещали 20 μ л крови или суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом на нижнюю часть блока. Образец крови подвергался вращению со

скоростью сдвига 600 c^{-1} , после остановки степень агрегации измерялась и подсчитывалась автоматически для двух интервалов времени – 5 и 10 секунд (M_5 и M_{10}). После высокосдвигового режима вращения степень агрегации измеряли при низкой скорости – 3 c^{-1} также в двух временных интервалах (MI_5 и MI_{10}).

Измерение в каждом режиме и временном интервале производили троекратно, за значение степени агрегации принимали среднее арифметическое этих показателей.

Индекс M , таким образом, отражал способность к агрегатообразованию в отсутствие сдвигового течения, индекс MI – агрегабельность эритроцитов в условиях, когда низкосдвиговое течение способствовало сближению и взаимодействию клеток (Baskurt O. K., Meiselman H. J., 1997).

Форму клеток и визуализацию процесса агрегации эритроцитов проводили методом световой микроскопии суспензии эритроцитов ($\text{Hct}=0,5\%$) с последующей регистрацией полученной картины путем захвата изображения с цифрового окуляра (DCM-900, рис. 12).

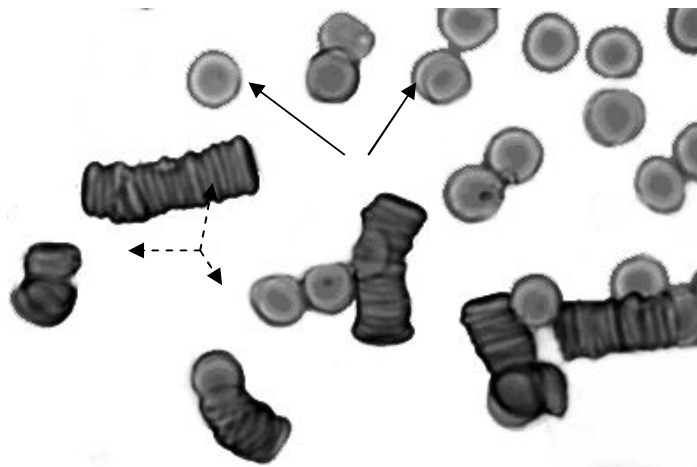


Рисунок 12 – Микрофото суспензии эритроцитов ($\text{Hct}=0,5\%$) в проточной микрокамере. Представлены агрегаты эритроцитов по типу «монетных столбиков» и отдельные эритроциты по форме в виде нормального двояковогнутого диска.

Обозначения: $\rightarrow$ – означает отдельные клетки; $-----\rightarrow$ агрегаты эритроцитов.

2.5.5 Измерение деформируемости эритроцитов

Для оценки деформируемости эритроцитов использовали три метода:

1) Измеряли вязкость суспензии эритроцитов при постоянном гематокрите ($Hct=40\%$) и вязкости суспензионной среды (изотонический раствор NaCl, вязкость – 1,10 мПа·с). При этих условиях текучесть суспензии эритроцитов (как величина обратная вязкости) определяется главным образом потоковой деформацией эритроцитов.

2) На основе данных измерения вязкости суспензии эритроцитов рассчитывали индекс их ригидности. Показатели вязкости цельной крови (η_k) и плазмы (η_n) делают возможным рассчитать индекс ригидности эритроцитов, который вычисляется по формуле (Dintenfass L., 1981):

$$T_k = (\eta_{отн}^{0,4} - 1) / (\eta_{отн}^{0,4} \cdot Hct), \quad (17)$$

где Hct – гематокрит, выраженный в долях от единицы;

$\eta_{отн}$ – относительная вязкость крови, мПа·с ($\eta_{отн} = \eta_k / \eta_n$).

3) Определяли индекс удлинения эритроцитов (ИУЭ) в проточной микрокамере (рис. 13А). Ее заполняли суспензией эритроцитов (0,5%) в изотоническом растворе NaCl, содержащем 5,0 мМ глюкозы и помещали на предметный столик микроскопа. В микрокамеру подавали давление, которое создавало в ней определенную величину напряжения сдвига (длина микрокамеры – 3,50 см, ширина – 0,95 см, а высота – 120 мкм). Величина напряжения сдвига (τ) в камере рассчитывалась по формуле:

$$\tau = 6 \cdot \eta \cdot Q / W \cdot h^2, \quad (18)$$

где η – вязкость суспензии (примерно – 1,10 мПа·с), мПа·с;

Q – объемная скорость в микрокамере, л/с;

W – ширина проточного канала микрокамеры, см;

h – высота канала, равная толщине прокладки (стандартная полиэтиленовая пленка около 100 мкм), мкм.

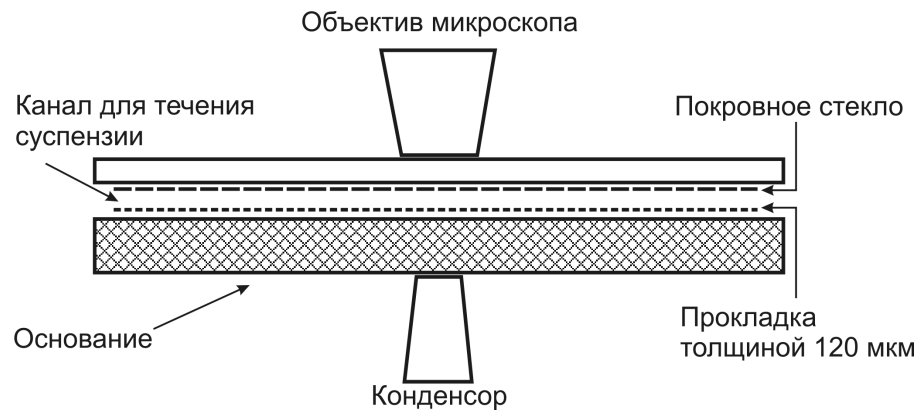


Рисунок 13А – Схема проточной микрокамеры для регистрации степени деформации эритроцитов в сдвиговом потоке.

На основе измерения длины (L) и ширины (W), вытянутых клеток рассчитывали индекс удлинения эритроцитов (ИУЭ), как показатель их деформируемости (рис. 13 Б). Его величину рассчитывали автоматически, на основе оригинальной компьютерной программы (№ 2010613237 – номер регистрации в федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам):

$$\text{ИУЭ} = (L - W) / (L + W), \quad (19)$$

где, L – длина; W – ширина.

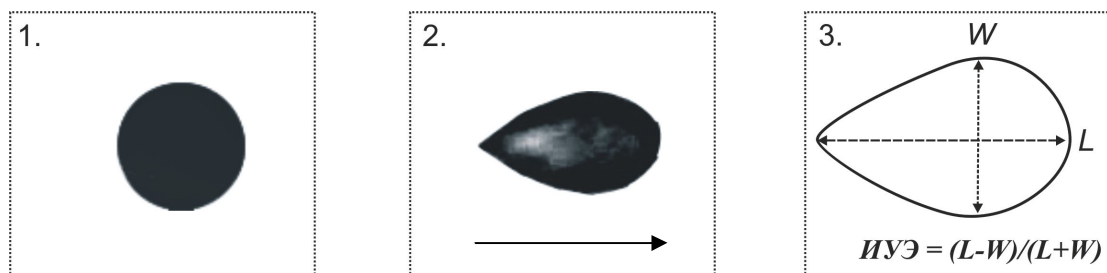


Рисунок 13Б – Изображение эритроцита (Цифровой окуляр, DCM-500; объектив – 40х), закрепленного одной точкой и деформированного в сдвиговом потоке ($\tau = 0,60 \text{ Н} \cdot \text{м}^{-2}$).

Обозначения: 1 – недеформированный эритроцит до приложения сдвигового напряжения; 2 – деформированный эритроцит, закрепленный одной «точкой» к дну микрокамеры; 3 – схема расчета индекса удлинения деформированного эритроцита, где L – длина вытянутой потоком клетки, W – ширина вытянутого эритроцита.

2.6 Биохимические исследования плазмы

Плазму отделяли от форменных элементов крови путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин (Центрифуга СМ-6М, «Elmi», Латвия).

С помощью фотометра биохимического специализированного ФБС-01-2 (исполнение ФБС-01-2, «Эйлитон», Москва), определяли концентрации следующих биологических показателей:

Глюкозы (ммоль/л) глюкооксидазным методом (наборов реактивов Фотоглюкоза «Импакт», Россия);

Холестерина (ммоль/л) методом CHOD-PAP (набор реагентов «ХОЛЕСТЕРИН-ВИТАЛ», Россия);

Общего белка (г/л) биуретовым методом (набор реактивов «АГАТ-МЕД», Россия);

Триглицеридов методом Триндера (набор реагентов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ-ВИТАЛ», Россия).

Принцип действия прибора основан на регистрации интенсивности светового потока, прошедшего через кювету с жидкой пробой и вычислении оптической плотности. Разность величин оптических плотностей рабочей и холостой пробы в условиях применимости закона Ламберта – Бера прямо пропорциональна концентрации исследуемого биологического показателя.

Альбумин в плазме крови определяли на фотоэлектроколориметре КФК-2МП в кювете с толщиной слоя 1 см против холостой пробы, используя набор реагентов «АЛЬБУМИН-АГАТ», Москва, Россия.

Содержание глобулинов (г/л) определяли расчетным методом:

$$\text{Глобулины} = \text{Общий белок} - \text{Альбумин} \quad (20)$$

На основании отношения количества альбуминов к количеству глобулинов определяли альбумин-глобулиновый коэффициент (АГК).

2.7 Гематологические методы исследования

2.7.1 Определение концентрации гемоглобина

Концентрацию гемоглобина (*Hb*) определяли цианметгемоглобиновым методом (фотометр биохимический специализированный ФБС-01-2) с помощью набора реагентов «ГЕМОГЛОБИН-АГАТ», Россия. На основе регистрации общей концентрации гемоглобина крови и величины гематокрита (*Hct*) рассчитывали среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (*МСНС*) как:

$$МСНС = (Hb/Hct) \cdot 10 \text{ (г/дл)}, \quad (21)$$

где *Hb* – гемоглобин, г/л; *Hct* – гематокрит.

2.8 Исследование механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов

Для анализа молекулярных механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов их инкубировали:

- 1) С инсулином в концентрации 0,1 μM ;
- 2) С адреналином в концентрации 1,0 μM ;
- 3) С норадреналином в концентрации 1,0 μM ;
- 4) С фенилэфрином (агонистом альфа-1-адренорецепторов) в концентрации 1,0 μM ;
- 5) С метапротеренолом (агонистом бета-2-адренорецепторов) в концентрации 1,0 μM ;
- 6) С ацетилхолином (агонистом М-рецепторов) в концентрации 1,0 μM ;
- 7) Со спермином (донором оксида азота) в концентрации 1,0 μM ;
- 8) С аденозином в концентрации 10,0 μM ;
- 9) С АДФ в концентрации 10,0 μM ;
- 10) С простагландином E_1 в концентрации 0,1 μM ;
- 11) С простагландином группы Φ ($\text{ПГ}\Phi_2$) в концентрации 0,1 μM .

Суспензии эритроцитов, приготовленные в изотоническом растворе NaCl (Hct=40%), инкубировали с каждым препаратом в течение 15 мин при 37⁰С. В этих сериях исследования в качестве контроля использовали суспензии эритроцитов в изотоническом растворе без добавления препаратов. После инкубации эритроцитов измеряли агрегацию, вязкость их суспензии (Hct=40%) и степени деформируемости. Матричные растворы препаратов готовили в DMSO, этиловом спирте или в воде. Анализы были выполнены в течение четырех часов после взятия крови. Все препараты получены от фирмы «Sigma-Aldrich» (США).

2.9 Измерение общей концентрации АТФ в эритроцитах

Содержание АТФ в эритроцитах измеряли с помощью люминометра ЛЮМ-1 («Люмтек», Россия), предназначенного для высокочувствительного измерения интенсивности хеми- и биолюминесценции (слабых оптических свечений) в видимой области спектра, возникающей при протекании ряда биохимических и/или химических реакций в растворах.

Действие прибора основано на измерении интенсивности люминесценции растворов с последующим расчетом концентрации определяемого вещества по градуировочной зависимости.

2.9.1 Экстракции внутриклеточного АТФ

В лабораторные пробирки на 1 мл вносили по 0,4 мл реагента для разрушения клеток. Из анализируемого образца отбирали 0,1 мл суспензии или гомогената клеток, вносили в пробирку с раствором реагента для разрушения клеток и тщательно перемешивали. Экстракция заканчивается через 2 мин. Полученный экстракт использовали для определения АТФ. Формула для расчета концентрации АТФ, в анализируемом образце:

$$[АТФ]_{обр} = 5 \cdot 10^{-8} \cdot ((I_{обр}) / (I_{контр})), \quad (22)$$

где $АТФ_{обр}$ – концентрация АТФ в анализируемом образце, ммоль/л;

$I_{обр}$ – среднее значение величины биолюминисцентного сигнала для образца;

$I_{\text{контр}}$ – биолюминисцентный сигнал для АТФ-контроля;

Коэффициент 5 учитывает разбавление образца при приготовлении экстракта.

2.10 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверку выборочного распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Если выборка подчинялась закону нормального распределения, достоверность различий в исследуемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Поскольку параметры не всегда соответствовали критерию нормального распределения, то в ряде случаев оценку статистической значимости проводили с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни, Вилкоксона. За уровень статистически значимых принимали изменения при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Гипотеза о взаимосвязи данных проверялась по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена (Афанасьев В. В. и соавт., 2009). Данные в таблицах и тексте представлены как $M \pm \sigma$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у испытуемых группы сравнения

3.1.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых группы сравнения в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой

В группу сравнения (группа 1) были включены испытуемые ($n=127$), величина АДср у которых составила в среднем – $87,6 \pm 3,7$ мм рт. ст. Другие характеристики гемодинамики, зарегистрированные в состоянии покоя, соответствовали норме и были следующими: ЧСС – $66,8 \pm 12,0$ уд/мин, САД – $120,6 \pm 8,1$ мм рт. ст., ДАД – $72,1 \pm 5,9$ мм рт. ст. Расчет двойного произведения (ДП) дал в результате величину, равную в среднем $87,0 \pm 9,6$ мм рт. ст. Ряд других показателей функционального состояния организма лиц данной группы сгруппирован в таблице 1.

Таблица 1 – Росто-весовые и функциональные показатели у лиц группы 1 в состоянии покоя (здесь и далее – $M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1
Рост, см	$174,1 \pm 9,3$
Вес, кг	$69,3 \pm 12,0$
ВМІ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$22,7 \pm 3,1$
ЖЕЛ, мл	$4312,6 \pm 1131,0$
ЖИ, мл/кг	$62,7 \pm 14,1$
ЧСС, уд/мин	$66,8 \pm 12,0$
САД, мм рт. ст.	$120,6 \pm 8,1$
ДАД, мм рт. ст.	$72,1 \pm 5,9$
АДср, мм рт. ст.	$87,6 \pm 3,7$
ДП, у.е.	$87,0 \pm 9,6$

Примечания: ВМІ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЖИ – жизненный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; ДП – двойное произведение.

При исследовании микроциркуляции было установлено, что функциональная плотность капилляров ногтевого ложа составила $56,4 \pm 8,9$ капилляров в 1 мм^2 , а величина микрососудистой перфузии (показатель AVG, метод лазерной доплеровской визуализации, LDI) была равна при этом $8,2 \pm 2,2$ отн. ед. Другая характеристика тканевой перфузии (по данным LDI) статистическая разница максимальных и минимальных значений перфузии – $\Delta \text{max/min}$, составила $3,5 \pm 1,4$ отн. ед.

Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы, полученные с помощью метода биомикроскопии, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели микроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии у испытуемых группы сравнения в состоянии покоя, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа 1
D_v , отн. ед.	$33,64 \pm 10,07$
D_a , отн. ед.	$18,97 \pm 4,95$
ABC, отн. ед.	$0,58 \pm 0,11$

Примечания: ABC – артериоло-венулярное соотношение; D_v – диаметр венул; D_a – диаметр артериол.

После регистрации и анализа комплекса функциональных показателей в состоянии покоя все испытуемые выполняли ступенчатый велоэргометрический тест. Было установлено, что ЧСС на момент прекращения пробы составила в среднем 157 ± 16 уд/мин.

Рассчитанные на основании результатов теста, абсолютные и относительные величины физической работоспособности по стандартному тесту PWC_{170} и максимального потребления кислорода (МПК) сгруппированы в таблице 3.

Данные исследования аэробной физической работоспособности сочетались с определенными характеристиками микроциркуляции. В первую очередь были оценены изменения под влиянием тестирующей нагрузки микроциркуляции бульбарной конъюнктивы.

Таблица 3 – Показатели физической работоспособности при проведении теста PWC 170 у испытуемых группы сравнения, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа 1
PWC ₁₇₀ , кгм/мин	1382,6±440,8
PWC ₁₇₀ /вес, кгм/мин/кг	20,0±5,8
МПК, л	3,6±0,7
МПК/кг, мл/мин/кг	52,5±11,1

Примечания: PWC₁₇₀ – абсолютное значение работоспособности по тесту PWC₁₇₀; PWC₁₇₀/вес – относительное значение PWC₁₇₀; МПК – абсолютное значение максимального потребления кислорода; МПК/кг – относительное значение МПК.

При этом оказалось, что выполнение нагрузки не вызывало значительных изменений микрососудистого русла конъюнктивы. Различия показателей по сравнению с состоянием покоя в среднем не превышали 3% (табл. 4).

Таблица 4 – Изменения параметров микроциркуляции у лиц группы сравнения после проведения пробы по данным конъюнктивальной биомикроскопии, $M \pm \sigma$

Показатель	До нагрузки	После нагрузки
D _в , отн. ед.	33,64±10,07	32,80±9,80
D _а , отн. ед.	18,97±4,95	18,90±5,07
ABC, отн. ед.	0,58±0,11	0,59±0,11

Примечания: ABC – артериоло-венулярное соотношение; D_в – диаметр венул; D_а – диаметр артериол

Более существенно изменялись показатели микроциркуляции при определении ФПК в коже при мышечной нагрузке (рис. 14). Было найдено ее увеличение до 63,1±9,5 капилляров в 1 мм², что составило 12% ($p < 0,05$).

А прирост микрососудистой перфузии в коже по данным ее регистрации методом лазерной доплеровской визуализации (LDI), в условиях тестирующей нагрузки, составил 49%, с 8,2±2,2 отн. ед. до 12,2±3,5 отн. ед. ($p < 0,05$; рис. 15).

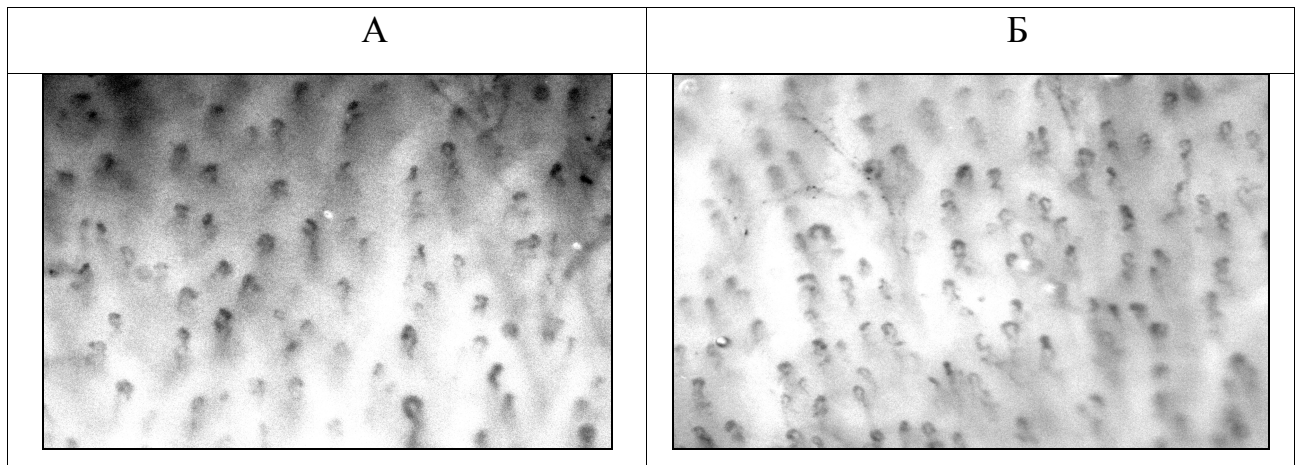


Рисунок 14 – Микрофото функциональная плотность капилляров у лиц группы сравнения до (А) и после (Б) выполнения мышечной нагрузки.

Кроме того, достоверно на 23% увеличивалась и величина $\Delta \text{max/min}$, которая после нагрузки составила $4,3 \pm 1,6$ отн. ед.

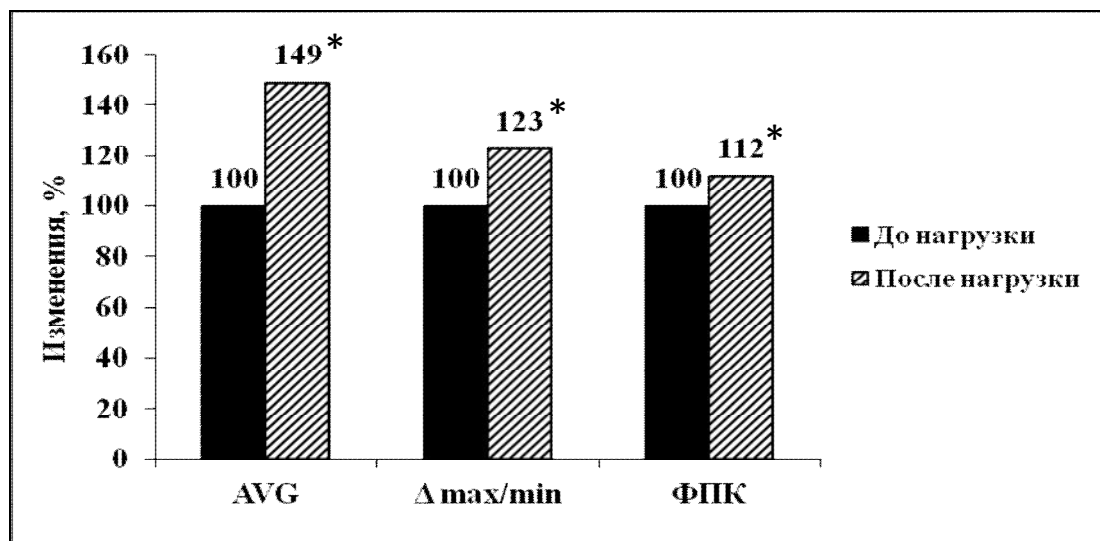


Рисунок 15 – Изменения параметров микроциркуляции кожи у испытуемых группы сравнения после выполнения мышечной нагрузки.

Примечания: * – различия достоверны при $p < 0,05$.

3.1.2 Биохимические показатели крови у лиц группы сравнения

Как видно из данных, приведенных в таблице 5, комплекс биохимических показателей плазмы крови у лиц группы сравнения находится в пределах нормальных значений, принятых для здоровых лиц (Меньшиков В. В., 1987).

Таблица 5 – Биохимические показатели крови у лиц группы сравнения

Показатель	Группа 1
Альбумин (Albu), г/л	48,68±3,53
Глобулины (Glob), г/л	24,21±3,10
Холестерин (Chol), ммоль/л	4,55±1,14
Триглицериды (Trig), ммоль/л	0,25±0,09
Глюкоза (Glu), ммоль/л	4,65±0,86
Общий белок (Tr), г/л	72,49±5,20
АГК	2,32±0,32

Примечания: АГК – отношение концентрации альбуминов к глобулинам в плазме крови (или альбумин-глобулиновый коэффициент).

3.1.3 Гематологические характеристики у лиц группы сравнения

При анализе гематологических характеристик испытуемых группы сравнения было найдено, что гематокрит, концентрация гемоглобина в крови и его средняя концентрация в эритроците, также соответствовали значениям, установленным в качестве нормы для здоровых лиц (табл. 6).

Таблица 6 – Гематологические показатели у лиц группы сравнения, $M \pm \sigma$

Показатель	$M \pm \sigma$	Норма (Тиц Н. У., 1997)
Hb, г/л	144,8±14,9	130,0-172,0
Hct, %	45,8±3,5	38,0-49,0
МСНС, г/дл	31,4±1,4	32,8-36,4

Примечания: Hb – гемоглобин; Hct – гематокрит; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

3.1.4 Гемореологические характеристики у лиц группы сравнения

(макрореологические показатели крови)

Основные макрореологические характеристики крови, полученные в исследованиях у лиц группы 1, представлены в таблице 7. Информация включает вязкость цельной крови при шести скоростях, вязкость плазмы и относительную вязкость крови (отношение вязкости цельной крови к вязкости плазмы).

Таблица 7 – Вязкость цельной крови и плазмы у лиц группы сравнения

Показатель	М	σ	m	КВ, %
$\eta_{к1}$, мПа·с	5,28	0,44	0,07	8,60
$\eta_{к2}$, мПа·с	6,19	0,46	0,07	7,44
$\eta_{к3}$, мПа·с	6,56	0,67	0,11	10,23
$\eta_{к4}$, мПа·с	7,04	0,55	0,09	7,86
$\eta_{к5}$, мПа·с	8,88	1,11	0,18	12,55
$\eta_{к6}$, мПа·с	13,60	1,40	0,24	14,98
$\eta_{п}$, мПа·с	1,95	0,08	0,02	5,70
$\eta_{отн.}$, мПа·с	2,70	0,29	0,05	9,88

Примечания: $\eta_{к1}$ - $\eta_{к6}$ – вязкость цельной крови при шести скоростях сдвига; $\eta_{п}$ – вязкость плазмы;

$\eta_{отн.}$ – относительная вязкость крови (отношение $\eta_{к1}/\eta_{п}$).

Приведенные в исследовании данные зарегистрированы при температуре 20⁰С и поэтому значительно превышают приводимые в литературе величины, полученные, обычно при 37⁰С. Если скорректировать наши данные с учетом температуры, то, например, вязкость крови при высоких скоростях сдвига составит вместо 5,28 мПа·с всего 3,02 мПа·с, что в три раза отличается от вязкости воды и соответствует приводимым в литературе данным (Селезнев С. А. и соавт., 1976).

Кровь относится к неньютоновским жидкостям и ее вязкость изменяется с переменной условий течения. Важно иметь в виду, что обычно вязкое течение крови удовлетворительно описывается уравнением жидкости степенного закона вида:

$$y = k \cdot x^{-n}, \quad (23)$$

где k – мера консистенции жидкости и n показатель степени неньютоновости крови (Reiner M., 1949) и их увеличение указывает на прирост этого свойства. В наших опытах вязкость крови, зарегистрированная при шести напряжениях сдвига, тоже удовлетворительно описывается уравнением неньютоновской жидкости степенного закона (рис. 16): $y = 7,61 \cdot x^{-0,35}$ с

достоверностью аппроксимации 94% ($R^2 = 0,94$).

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что между концентрацией эритроцитов и вязкостью крови существует высокая степень взаимосвязи. В наших опытах, проведенный корреляционный анализ показал, что между величиной вязкости крови и гематокритом имеется лишь умеренная положительная связь ($r=0,457$; $p<0,05$). Если рассчитать коэффициент детерминации ($D=r^2 \cdot 100\%$), то вклад гематокрита в вязкость цельной крови ограничивается 21%.

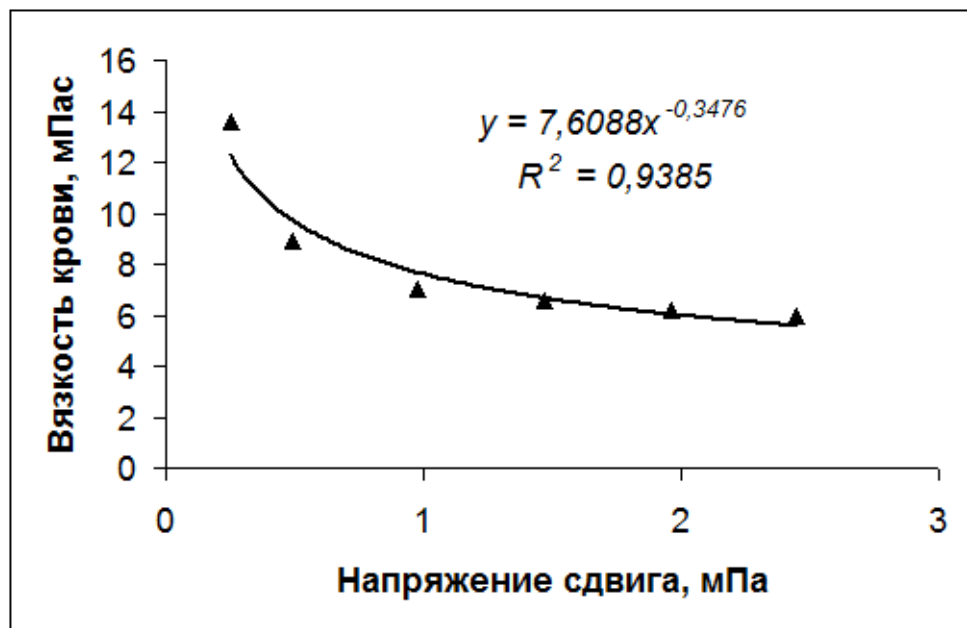


Рисунок 16 – Представление вязового течения крови при разных напряжениях сдвига (от 2,45 мПа до 0,25 мПа), которое удовлетворительно описывается моделью неньютоновской жидкости степенного закона ($y=a \cdot x^{-n}$).

Важным критерием оценки транспортных возможностей крови является индекс эффективности доставки кислорода в ткани, рассчитанный на основе отношения гематокрита (Hct) к вязкости крови, зарегистрированной при высоких скоростях сдвига (Hct/η_{kl}). В нашем исследовании у лиц группы сравнения, были рассчитаны показатели эффективности транспорта кислорода кровью при всех шести измеренных вязкостях крови (табл. 8).

Таблица 8 – Индексы эффективности доставки кислорода в ткани у лиц группы сравнения

Показатель	Группа 1, $M \pm \sigma$
Hct/η_{K1}	$7,80 \pm 0,69$
Hct/η_{K2}	$7,53 \pm 0,66$
Hct/η_{K3}	$7,07 \pm 0,65$
Hct/η_{K4}	$6,61 \pm 0,62$
Hct/η_{K5}	$5,21 \pm 0,58$
Hct/η_{K6}	$3,60 \pm 0,92$

Примечание: Hct/η_{K1-6} – индексы эффективности доставки кислорода в ткани при шести скоростях сдвига.

Из-за нарастания вязкости крови при уменьшении скоростей или напряжений сдвига этот показатель снижается (рис. 17 А, В, С), поскольку гематокрит был неизменный.

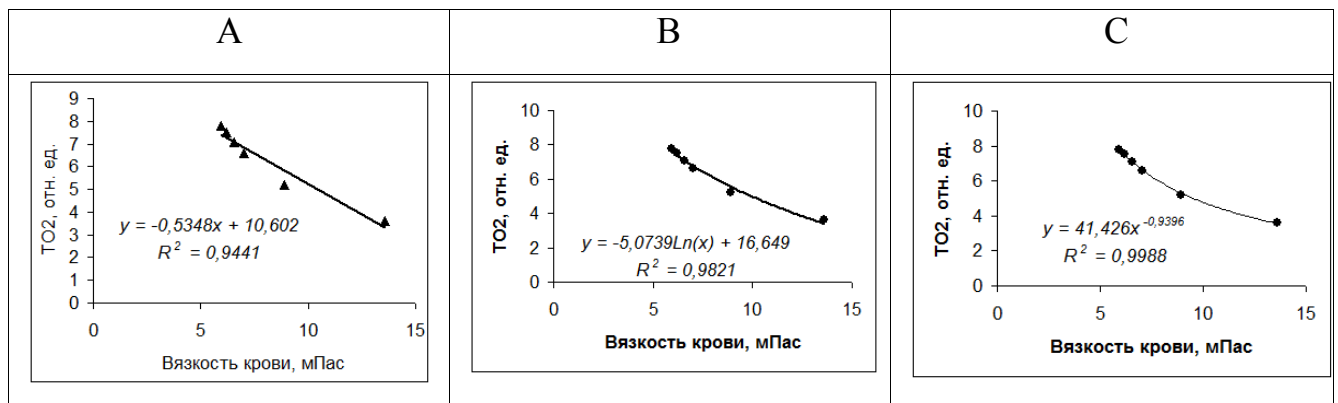


Рисунок 17 – Примеры взаимосвязи эффективности транспортной функции крови (TO_2) с величиной ее вязкости.

Обозначения: А – линейная функция; В – логарифмическая; С – степенная функция.

Как показано на рисунке 17, эффективность транспортной функции крови монотонно убывает с приростом вязкости крови. Эта взаимосвязь вполне удовлетворительно описывается линейным регрессионным соотношением. На его основании можно с вероятностью почти 95% прогнозировать снижение эффективности транспорта на 0,54 отн. ед. (около 7%) при увеличении вязкости на 1,0 мПа·с.

Вместе с тем важно заметить, что более эффективно эта взаимосвязь описывается моделью экспоненциальной и степенной функциями (рис. 17 С). Для оценки вклада вязкости плазмы в текучесть цельной крови рассчитывали ее относительную вязкость, которая составила $2,70 \pm 0,29$ мПа·с.

Выявлена корреляция между текучестью крови (величина обратная вязкости, $\phi=1/\eta$) и TO_2 ($r=0,657$; $p<0,01$). Это демонстрирует вклад реологических свойств крови в ее транспортный потенциал. Корреляционный анализ также показал, что вязкость плазмы коррелировала с величинами ДАД ($r=0,483$, $p<0,05$) и АДср ($r=0,581$, $p<0,05$).

Вязкость плазмы является вторым по значимости фактором, после гематокрита, определяющим вязкость цельной крови. Это подтверждается полученной, в исследовании лиц группы сравнения, положительной корреляцией ($r=0,516$; $p<0,05$) между вязкостью плазмы и вязкостью цельной крови ($\eta_{кб}$). Следовательно, на ее долю может приходиться до 27-30% общей вязкости цельной крови у лиц данной группы. Таким образом, две основные макрореологические характеристики гематокрит и вязкость плазмы, примерно на 50% определяют изменения вязкости цельной крови в изученных условиях (рис. 18).

Важно заметить, что значительная доля вклада в вязкость цельной крови, вероятно, связана с реализацией микрореологических свойств эритроцитов: при высоких скоростях течения с их деформируемостью, а при низких – с агрегацией. Следовательно, их регистрация и анализ позволит лучше понять механизмы изменения текучести крови и ее транспортных возможностей.

3.1.5 Гемореологические характеристики у лиц группы сравнения

(микрореологические показатели крови)

Как было предположено выше, микрореологические характеристики клеток крови могут оказать существенное влияние на текучесть крови и ее изменение. Полученные результаты оценки агрегации эритроцитов при высокосдвиговом (M_5

и M_{10}) и низкосдвиговом режиме (M_{15} и M_{10}) представлены в таблице 9.

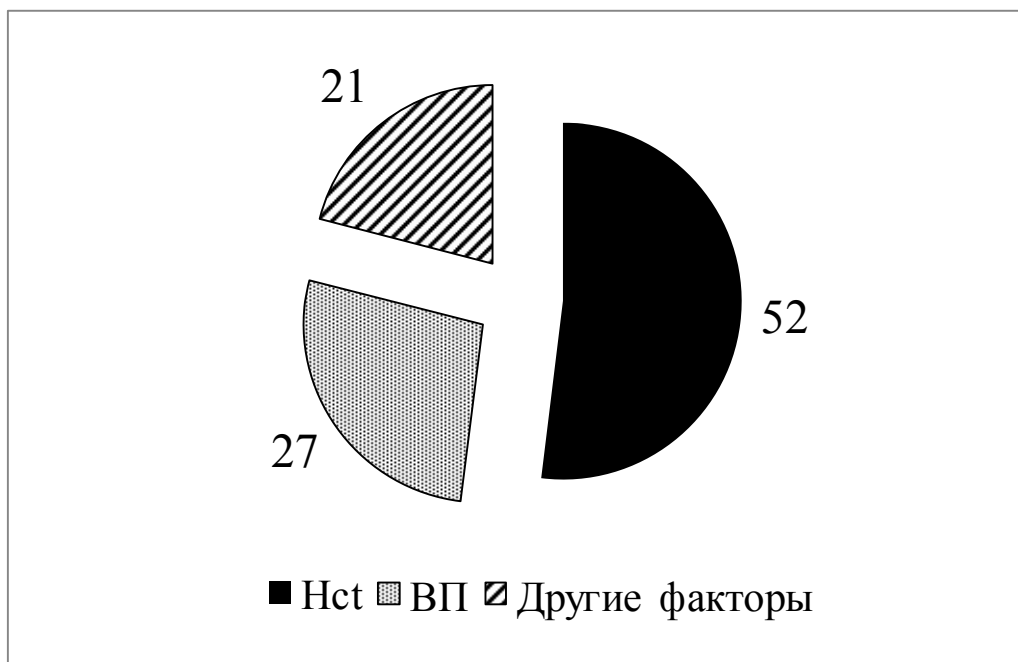


Рисунок 18 – Соотношение основных макрореологических характеристик у лиц группы сравнения.

Обозначения: *Hct* – гематокрит; *BP* – вязкость плазмы.

Индексы M , отражающие способность к агрегатообразованию в отсутствие сдвигового течения для двух интервалов времени – 5 и 10 секунд, соответственно составили $4,05 \pm 1,18$ отн. ед. и $10,77 \pm 2,39$ отн. ед. Индексы M_1 , оценивающие агрегируемость эритроцитов в условиях, когда низкосдвиговое течение способствует сближению и взаимодействию клеток – $8,84 \pm 1,52$ отн. ед. для M_{15} , и $22,61 \pm 3,48$ отн. ед. для M_{10} , соответственно (табл. 9).

Таблица 9 – Агрегация эритроцитов у лиц группы сравнения

Показатель	Группа 1, $M \pm \sigma$
M_5 , отн. ед.	$4,05 \pm 1,18$
M_{10} , отн. ед.	$10,77 \pm 2,39$
M_{15} , отн. ед.	$8,84 \pm 1,52$
M_{10} , отн. ед.	$22,61 \pm 3,48$

Примечания: M – показатель агрегации высокой скорости сдвига (600 c^{-1}); M_1 – показатель агрегации низкой скорости сдвига (3 c^{-1}).

Известно, что вклад агрегации эритроцитов в формирование величины вязкости крови более выражен при низких напряжениях сдвига. Так, корреляционный анализ показал, что индексы M_5 ($r = -0,642$; $p < 0,05$) и M_{10} ($r = -0,600$; $p < 0,05$) отрицательно связаны с величиной вязкости крови при низких скоростях сдвига.

Для оценки деформируемости эритроцитов рассчитывали индекс их ригидности (Tk) на основе измерения вязкости крови, плазмы и гематокрита (Dintenfass L., 1981). Этот индекс был равен $0,763 \pm 0,064$ отн. ед. Данная микрореологическая характеристика в целом является интегральным показателем соотношения, действующих на эритроцит деформационных факторов: вязкости суспензионной среды (плазмы) и степени концентрации клеток в объеме жидкости (гематокрит).

При нарастании ригидности клеток, их потоковая деформация в сосудистом русле в целом может быть обеспечена за счет активизации внешних деформирующих факторов таких, как: повышение артериального давления, вязкости плазмы или гематокрита. Поэтому не случайно обнаруживалась небольшая отрицательная корреляция Tk с вязкостью плазмы ($r = -0,260$), а с гематокритом она достигла статистической значимости ($r = -0,417$; $p < 0,05$).

Важно также отметить отрицательную корреляцию между Hct/η_{kl} и Tk ($r = -0,669$; $p < 0,05$), что может косвенно свидетельствовать о том, что прирост гематокрита увеличивает транспорт кислорода лишь до тех пор, пока гемоконцентрация не повлечет за собой выраженное повышение вязкости крови и, следовательно, прирост сопротивления кровотоку. Кроме того, гематокрит значимо коррелировал и с индексом деформируемости ($r = 0,513$; $p < 0,05$).

Деформируемость эритроцитов оценивали также путем регистрации вязкости суспензии эритроцитов с $Hct = 40\%$ в изотоническом растворе $NaCl$. Этот метод основывается на том, что использование суспензий со стандартным гематокритом позволяет исключить влияние концентрации эритроцитов на вязкость крови (табл. 10).

Таблица 10 – Микрореологические характеристики эритроцитов у испытуемых группы сравнения (группа 1; $M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1
η_{c1} , мПа·с	3,61±0,48
η_{c2} , мПа·с	3,70±0,45
η_{c3} , мПа·с	3,86±0,48
η_{c4} , мПа·с	4,10±0,59
η_{c5} , мПа·с	5,01±1,29
η_{c6} , мПа·с	6,80±1,59
ИУЭ, отн. ед.	0,241±0,020
Tk1, отн. ед.	0,763±0,064
Tk2, отн. ед.	0,947±0,052

Примечания: η_{c1-c6} – вязкость суспензии эритроцитов при шести скоростях сдвига; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;
Tk1 – индекс ригидности эритроцитов в цельной крови; *Tk2* – индекс ригидности эритроцитов в суспензии.

Кроме того, измерение проводятся в изотоническом растворе, где отсутствует агрегация. Если построить график зависимости величины вязкости суспензии эритроцитов в изотоническом растворе (отсутствие взаимодействия клеток), то выявляется определенное неньютоновское поведение суспензии эритроцитов данного типа. Вместе с тем, необходимо заметить, что величина неньютоновости у цельной крови выражена в большей степени (рис. 19 А и Б).

В уравнениях течения двух сравниваемых жидкостей коэффициенты консистенции (k) различаются в 1,75 раза (для крови больше), а показатели степени тоже характеристика неньютоновского поведения жидкости (Уилкинсон У. Л., 1964) – в 1,3 раза.

Следовательно, суспензия эритроцитов при течении с разными скоростями сдвига и проявляет неньютоновские качества, обусловленные потоковой деформацией, однако они менее выражены, чем у цельной крови.

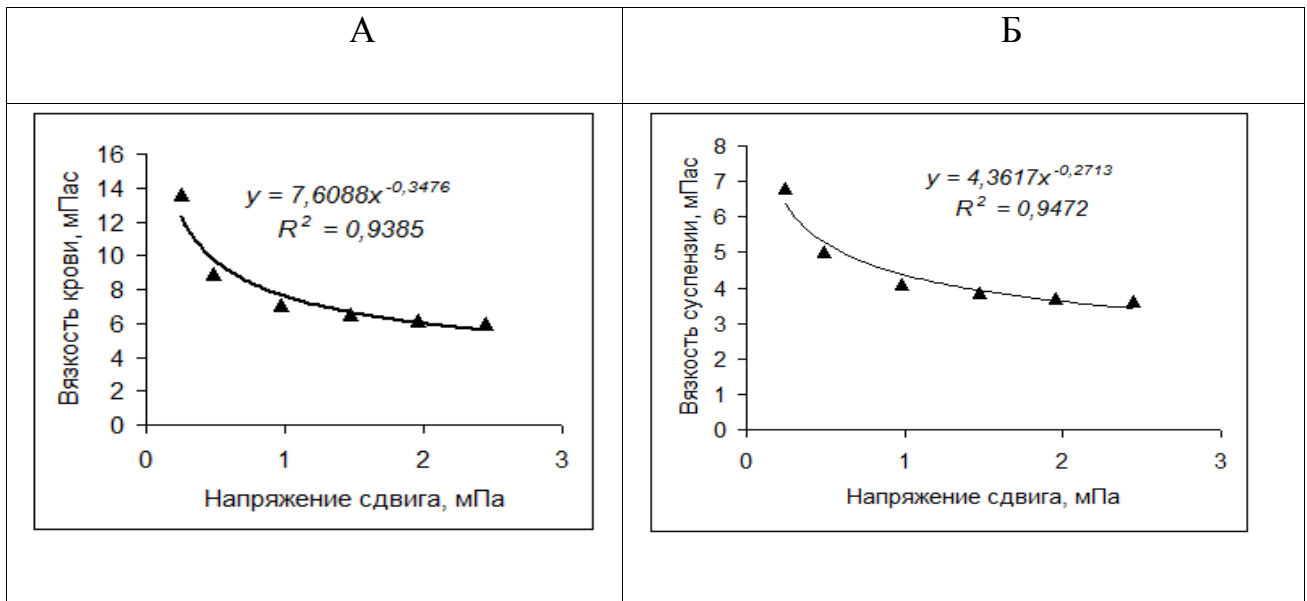


Рисунок 19 – Примеры кривых течения цельной крови (А) и суспензии эритроцитов в изотоническом растворе NaCl (Б), представленные моделями неньютоновской жидкости степенного закона.

Резюме:

У лиц группы сравнения тестирующая мышечная нагрузка вызывала значительный прирост ФПК, перфузии и разницы максимального и минимального кровотока.

Проведенное исследование показало, что у испытуемых группы сравнения гематологические и биохимические показатели крови соответствовали показателям, определенным в качестве нормы для здоровых лиц. Были получены следующие величины, основных макрореологических показателей: вязкость цельной крови при высоких и низких скоростях сдвига составила, соответственно, $5,28 \pm 0,49$ мПа·с и $13,60 \pm 3,40$ мПа·с, вязкость плазмы – $1,95 \pm 0,08$ мПа·с.

Оценку микрореологических свойств крови производили на основании регистрации показателей агрегации при высокой скорости сдвига M_5 ($4,05 \pm 1,18$ отн. ед.) и M_{10} ($10,77 \pm 2,39$ отн. ед.), а также показателя агрегации низкой скорости сдвига M_{15} ($8,84 \pm 1,52$ отн. ед.) и M_{10} ($22,61 \pm 3,48$ отн. ед.). Кроме того, были получены значения ИУЭ $0,241 \pm 0,020$ отн. ед., и ригидности эритроцитов $0,763 \pm 0,064$ отн. ед., которые позволяют судить о деформации эритроцитов.

3.2 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц с пониженным артериальным давлением

3.2.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых с пониженным артериальным давлением в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой

У испытуемых с пониженным артериальным давлением (АДср $75,6 \pm 4,3$ мм рт. ст., $n=56$), ЧСС ($64,6 \pm 13,5$ уд/мин), показатели физического развития и ряд функциональных параметров статистически значимо не отличались от значений, зарегистрированных у лиц группы 1 (табл. 11).

Что касается артериального давления, то его величины, такие как САД ($103,1 \pm 7,7$ мм рт. ст.), ДАД ($59,1 \pm 4,1$ мм рт. ст.) и ДП ($61,3 \pm 5,4$ у. е.) были достоверно ниже, чем те, что зарегистрированы в группе 1 ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Росто-весовые и функциональные показатели у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1 (сравнения)	Группа 2 (пониженное АД)
Рост, см	$174,1 \pm 9,3$	$168,3 \pm 7,6$
Вес, кг	$69,3 \pm 12,0$	$62,7 \pm 11,1$
ВМІ, кг/м ²	$22,7 \pm 3,1$	$21,6 \pm 2,9$
ЖЕЛ, мл	$4312,6 \pm 1131,0$	$3869,4 \pm 899,3$
ЖИ, мл/кг	$62,7 \pm 14,1$	$60,5 \pm 15,9$
ЧСС, уд/мин	$66,8 \pm 12,0$	$64,6 \pm 13,5$
САД, мм рт. ст.	$120,6 \pm 8,1$	$103,1 \pm 7,7^*$
ДАД, мм рт. ст.	$72,1 \pm 5,9$	$59,1 \pm 4,1^*$
АДср, мм рт. ст.	$87,6 \pm 3,7$	$75,6 \pm 4,3^*$
ДП, у. е.	$87,0 \pm 9,6$	$61,3 \pm 5,4^*$

Примечания: ВМІ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЖИ – жизненный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; ДП – двойное произведение
* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

Рисунок 20 иллюстрирует эти относительные (в %) различия с величинами группы сравнения. Они составили от 14 до 18%.

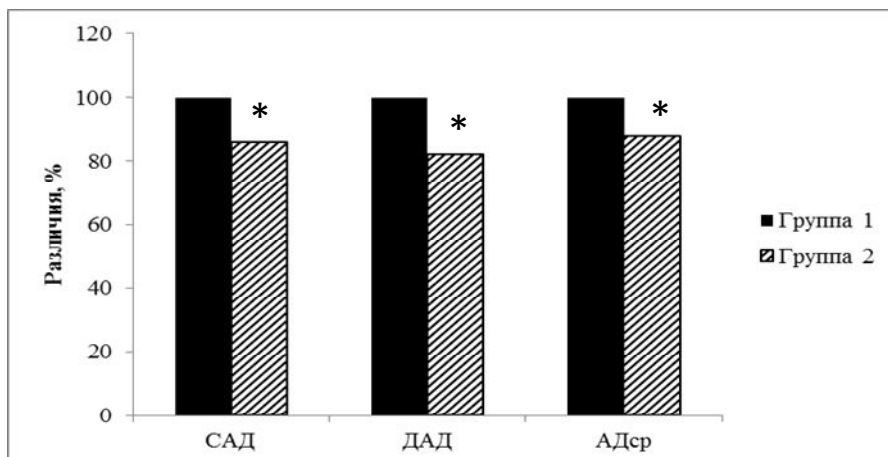


Рисунок 20 – Различия величин артериального давления между группой сравнения и группой лиц со сниженным АД (группа 2).

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

Параметры кожной микроциркуляции, зарегистрированные у лиц с пониженным АД, были сопоставимы с результатами группы 1: AVG – $8,6 \pm 2,2$ отн. ед., $\Delta \max/\min$ – $3,8 \pm 1,8$ отн. ед. (табл. 12).

Величина ФПК ($54,9 \pm 5,4$ капилляров на 1 мм^2) оказалась несколько меньше, чем в группе 1 ($56,4 \pm 8,9$ капилляров на 1 мм^2).

Таблица 12 – Показатели кожной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
AVG, отн. ед.	$8,2 \pm 2,2$	$8,6 \pm 2,2$
$\Delta \max/\min$, отн. ед.	$3,5 \pm 1,4$	$3,8 \pm 1,8$
ФПК, число капилляров в 1 мм^2	$56,4 \pm 8,9$	$54,9 \pm 5,4$

Примечания: AVG – перфузия; $\Delta \max/\min$ – разница максимального и минимального кровотока; ФПК – функциональная плотность капилляров в 1 мм^2 .

По данным конъюнктивальной биомикроскопии диаметры венул, артериол и АВС, также не различались у испытуемых рассматриваемой группы, в

сравнении с показателями микроциркуляции у испытуемых группы 1, и составляли $31,39 \pm 6,93$ отн. ед., $18,50 \pm 4,30$ отн. ед. и $0,59 \pm 0,17$ отн. ед., соответственно (табл. 13).

Таблица 13 – Показатели конъюнктивной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
D_v , отн. ед.	$33,64 \pm 10,07$	$31,39 \pm 6,93$
D_a , отн. ед.	$18,97 \pm 4,95$	$18,50 \pm 4,30$
ABC, отн. ед.	$0,58 \pm 0,11$	$0,59 \pm 0,17$

Примечания: ABC – артериоло-венулярное соотношение; D_v – диаметр венул; D_a – диаметр артериол.

Абсолютная величина аэробной работоспособности у лиц группы 2 была на 12% ниже, чем у испытуемых группы сравнения. Однако при расчете на массу тела это различие нивелировалось и статистически значимых различий анализируемых величин не было обнаружено (табл. 14).

Таблица 14 – Показатели аэробной физической работоспособности у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
PWC 170, кгм/мин	$1382,6 \pm 440,8$	$1211,7 \pm 344,5^*$
PWC 170/вес, кгм/мин/кг	$20,0 \pm 5,8$	$19,4 \pm 4,5$
МПК, л	$3,6 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,6$
МПК/кг, мл/мин/кг	$52,5 \pm 11,1$	$53,4 \pm 8,8$

Примечания: PWC_{170} – абсолютное значение работоспособности по тесту PWC_{170} ; $PWC_{170}/вес$ – относительное значение PWC_{170} ; МПК – абсолютное значение максимального потребления кислорода; МПК/кг – относительное значение МПК; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

В состоянии покоя и после выполнения тестирующей мышечной нагрузки регистрировали параметры микроциркуляции у лиц двух рассматриваемых групп.

Полученные величины кожной микроциркуляции после мышечной нагрузки по данным LDI у лиц с пониженным АД, были несколько выше, чем у испытуемых группы 1, однако различия были статистически не достоверным (табл. 15).

Таблица 15 – Показатели кожной микроциркуляции после выполнения мышечной нагрузки у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
AVG, отн. ед.	12,2±3,5	12,6±3,7
$\Delta \max/\min$, отн. ед.	4,3±1,6	4,5±1,9
ФПК, число капилляров в 1 мм ²	63,1±9,5	62,4±11,5

Примечания: *AVG* – перфузия; *$\Delta \max/\min$* – разница максимального и минимального кровотока; *ФПК* – функциональная плотность капилляров в 1 мм².

Значения ФПК после выполнения нагрузки в двух группах были также сопоставимы. Так, у лиц группы 2 ФПК составляла в среднем 62,4±11,5 капилляров в 1 мм², тогда как в группе 1 – 63,1±9,5 капилляров в 1 мм².

При анализе показателей конъюнктивальной микроциркуляции после выполнения физической нагрузки у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, не было получено статистически значимых различий (табл. 16).

Таблица 16 – Показатели конъюнктивальной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД после выполнения тестирующей нагрузки, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
D_v , отн. ед.	32,80±9,80	35,24±9,01
D_a , отн. ед.	18,90±5,07	19,86±6,02
ABC, отн. ед.	0,59±0,11	0,57±0,10

Примечания: *ABC* – артериоло-венулярное соотношение; D_v – диаметр венул; D_a – диаметр артериол.

3.2.2 Биохимические показатели крови у лиц с пониженным артериальным давлением

Основные биохимические показатели крови у лиц с пониженным АД находились в диапазоне колебаний нормальных величин (табл. 17) и достоверно не различались с показателями, полученными у лиц группы сравнения.

Таблица 17 – Биохимические показатели крови у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
Альбумин (Albu), г/л	48,68±3,53	49,20±1,96
Глобулины (Glob), г/л	24,21±3,10	24,83±3,21
Холестерин (Chol), ммоль/л	4,55±1,14	4,73±1,05
Триглицериды (Trig), ммоль/л	0,25±0,09	0,27±0,07
Глюкоза (Glu), ммоль/л	4,65±0,86	4,57±1,12
Общий белок (Tr), г/л	72,49±5,20	72,03±6,70
АГК	2,32±0,32	2,17±0,37

Примечания: АГК – отношение концентрации альбуминов к глобулинам в плазме крови (или альбумин-глобулиновый коэффициент).

3.2.3 Гематологические характеристики у лиц с пониженным артериальным давлением

Концентрация гемоглобина (135,8±8,5 г/л) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (32,08±1,63 г/дл) у лиц с пониженным АД были сопоставимы с показателями, полученными у испытуемых группы 1 (табл. 18).

Таблица 18 – Гематологические характеристики у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
Hb, г/л	144,8 $\pm$ 14,9	135,8 $\pm$ 8,5
Hct, %	45,8 $\pm$ 3,5	42,9 $\pm$ 3,1*
МСНС, г/дл	31,4 $\pm$ 1,4	32,1 $\pm$ 1,6

Примечания: *Hb* – гемоглобин; *Hct* – гематокрит; *МСНС* – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно группы 1.

В то время как гематокрит был достоверно ниже на 6% ($p < 0,05$) (рис. 21).

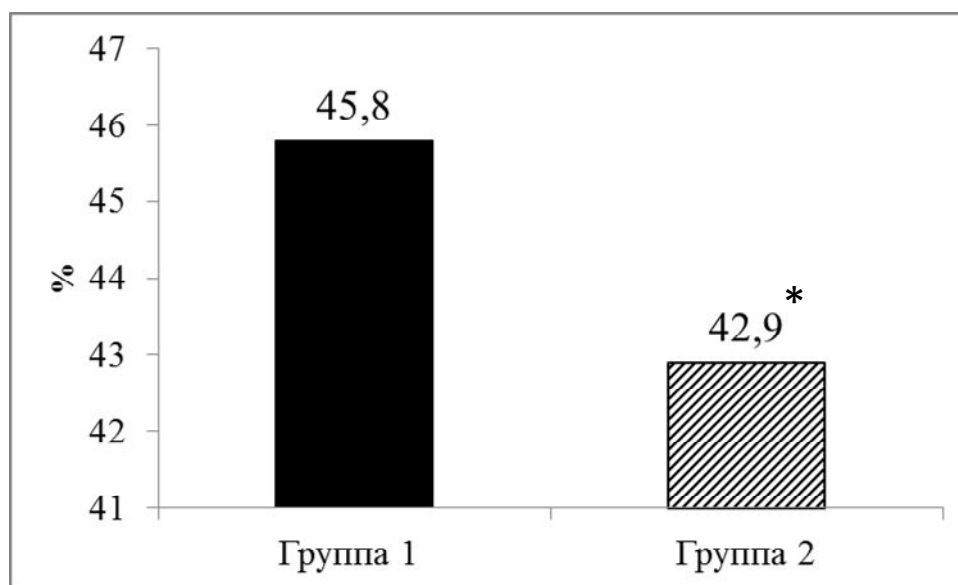


Рисунок 21 – Гематокрит у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД.

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно группы 1.

3.2.4 Гемореологические характеристики у лиц с пониженным артериальным давлением (макрореологические показатели крови)

Обработка данных регистрации параметров гемореологического профиля и их сравнительный анализ показал, что у лиц с пониженным АД вязкость цельной крови при всех рассмотренных скоростях сдвига и вязкость плазмы была существенно ниже, чем у испытуемых группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 19).

Более низкая вязкость цельной крови у лиц с пониженным артериальным давлением обусловлена как уменьшением вязкости плазмы, так и более низким гематокритом. Проведенный корреляционный анализ указывает на то, что между показателем высокосдвиговой вязкости крови ($\eta_{к1}$) и вязкостью плазмы имеется достаточно тесная положительная корреляционная связь ($r=0,717$, $p<0,05$). Имелась определенная степень взаимосвязи между $\eta_{ст}$ и вязкостью крови, но коэффициент корреляции был несколько меньше и равен $0,515$ ($p<0,05$). Расчет коэффициента детерминации показал, что на 51% вязкость цельной крови зависит от варьирования величины вязкости плазмы и на 27% от гематокрита.

Таблица 19 – Вязкость цельной крови и плазмы у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
$\eta_{к1}$, мПа·с	$5,28 \pm 0,44$	$4,82 \pm 0,37^*$
$\eta_{к2}$, мПа·с	$6,19 \pm 0,46$	$5,54 \pm 0,34^*$
$\eta_{к3}$, мПа·с	$6,56 \pm 0,67$	$5,89 \pm 0,33^*$
$\eta_{к4}$, мПа·с	$7,04 \pm 0,55$	$6,18 \pm 0,32^*$
$\eta_{к5}$, мПа·с	$8,88 \pm 1,11$	$7,53 \pm 0,44^*$
$\eta_{к6}$, мПа·с	$13,60 \pm 3,40$	$11,38 \pm 1,53^*$
$\eta_{п}$, мПа·с	$1,95 \pm 0,08$	$1,82 \pm 0,13^*$
$\eta_{отн.}$, мПа·с	$2,70 \pm 0,29$	$2,88 \pm 0,27$

Примечания: $\eta_{к1-к6}$ – вязкость цельной крови при шести скоростях сдвига; $\eta_{п}$ – вязкость плазмы; $\eta_{отн}$ – относительная вязкость крови (отношение $\eta_{к1}/\eta_{п}$);
* – различия достоверны при $p<0,05$ относительно группы 1.

В целом, на долю двух основных факторов, определяющих текучесть крови приходится 78%. При этом, если исключить влияние вязкости плазмы на текучесть цельной крови путем расчета ее относительной вязкости (табл. 19), то становится очевидной меньшая роль гематокрита в изменении вязкости цельной крови у лиц с пониженным АД.

При таком сочетании вязкости крови и гематокрита эффективность доставки кислорода в ткани у лиц с пониженным АД не отличалась статистически

достоверно от величины данного показателя у лиц группы сравнения (табл. 20). Это было связано с тем обстоятельством, что снижение гематокрита и вязкости крови у лиц группы 2 происходило на сходные величины (6 и 7%). При этом корреляционный анализ показал отрицательную связь TO_2 с вязкостью плазмы ($r=-0,495$; $p<0,05$). Кроме того, у лиц с пониженным АД, как и у испытуемых группы 1, была выявлена положительная корреляция между текучестью крови и TO_2 ($r=0,865$; $p<0,01$).

Таблица 20 – Индексы эффективности доставки кислорода в ткани у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M\pm\sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
Hct/η_{k1}	$7,80\pm0,69$	$7,99\pm0,99$
Hct/η_{k2}	$7,53\pm0,66$	$7,78\pm0,86$
Hct/η_{k3}	$7,07\pm0,65$	$7,31\pm0,70$
Hct/η_{k4}	$6,61\pm0,62$	$6,98\pm0,72$
Hct/η_{k5}	$5,21\pm0,58$	$5,62\pm0,61$
Hct/η_{k6}	$3,60\pm0,92$	$4,05\pm0,58$

Примечание: Hct/η_{k1-6} – индексы эффективности доставки кислорода в ткани при шести скоростях сдвига.

3.2.5 Микрореологические показатели эритроцитов крови у лиц с пониженным артериальным давлением (микрореологические показатели крови)

Проведенный сравнительный анализ указывает на то, что микрореологические характеристики эритроцитов у лиц с пониженным АД, несколько отличались от данных группы сравнения (табл. 21).

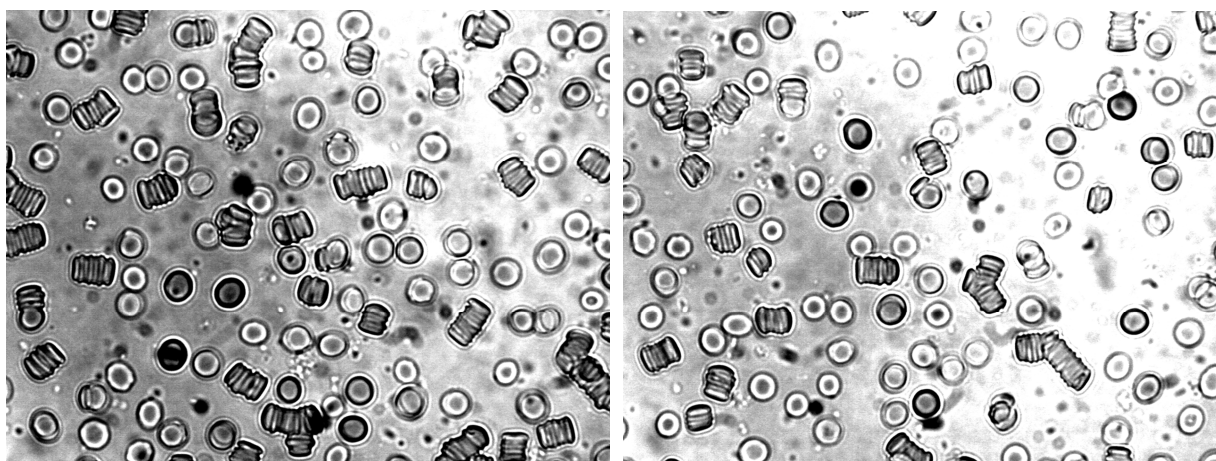
Так, агрегация эритроцитов была на 6-12% ($p<0,05$) меньше, чем у лиц группы 1 (рис. 22). Важно отметить, что была выявлена положительная корреляционная связь между показателями агрегации M_5 ($r=0,489$) и M_{10} ($r=0,514$), а также M_{15} ($r=0,454$) и M_{10} ($r=0,601$) с величиной вязкости крови, при низкой скорости сдвига (η_{k6}).

Таблица 21 – Агрегация эритроцитов у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
M_5 , отн. ед.	$4,05 \pm 1,18$	$3,63 \pm 0,79^*$
M_{10} , отн. ед.	$10,77 \pm 2,39$	$10,18 \pm 2,29$
M_{15} , отн. ед.	$8,84 \pm 1,52$	$8,26 \pm 3,04$
M_{10} , отн. ед.	$22,61 \pm 3,48$	$20,55 \pm 5,59$

Примечания: M – показатель агрегации высокой скорости сдвига (600 с^{-1}); M_{10} – показатель агрегации низкой скорости сдвига (3 с^{-1}); * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно группы 1.

Были также получены сходные показатели вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом (табл. 22) и индексы ригидности, которые составили $0,763 \pm 0,064$ отн. ед. у лиц группы сравнения и $0,798 \pm 0,062$ отн. ед. у испытуемых группы 2. Кроме того, у лиц с пониженным АД величина $\eta_{с6}$ значимо коррелировала со значением $\eta_{к6}$ ($r = 0,608$; $p < 0,05$), Tk_1 с гематокритом ($r = -0,644$; $p < 0,05$), Tk_1 с $Hct/\eta_{к1}$ ($r = -0,733$; $p < 0,05$).



А

Б

Рисунок 22 – Типичная картина агрегации эритроцитов в двух сравниваемых группах наблюдений.

Обозначения: А – агрегация у лиц в группе 1; Б – агрегация в группе 2.

Таблица 22 – Микрореологические характеристики эритроцитов у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2
η_{c1} , мПа·с	3,61±0,48	3,41±0,47
η_{c2} , мПа·с	3,70±0,45	3,66±0,81
η_{c3} , мПа·с	3,86±0,48	3,68±0,54
η_{c4} , мПа·с	4,10±0,59	3,82±0,46
η_{c5} , мПа·с	5,01±1,29	4,67±1,02
η_{c6} , мПа·с	6,80±1,59	6,85±2,96
ИУЭ, отн. ед.	0,241±0,020	0,235±0,012
Tk1, отн. ед.	0,763±0,064	0,798±0,062
Tk2, отн. ед.	0,947±0,052	0,908±0,038

Примечания: η_{c1-c6} – вязкость суспензии эритроцитов при шести скоростях сдвига; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; Tk1 – индекс ригидности эритроцитов в цельной крови; Tk2 – индекс ригидности эритроцитов в суспензии; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных группы 1.

Наряду с небольшими различиями в вязкости суспензии эритроцитов, другие показатели деформируемости эритроцитов (Tk и ИУЭ) мало отличались в двух сравниваемых группах. Как видно из данных, приведенных в таблице 22, разница составила 3-5%.

В целом комплекс макро- и микрореологических показателей крови формировал характерный профиль с выраженным снижением агрегации эритроцитов и вязкости крови при низких скоростях сдвига у лиц с относительно низким артериальным давлением (рис. 23).

Резюме:

У лиц с пониженным артериальным давлением, в состоянии покоя, регистрируемые параметры микроциркуляции были сходны со значениями, полученными в группе сравнения.

После тестирующей мышечной нагрузки, микроциркуляторные характеристики у лиц группы 2 изменялись сходным образом с динамикой этих

показателей у лиц с АД на уровне медианы. Обобщенные данные по состоянию микроциркуляции в условиях тестирующей нагрузки сгруппированы в таблице 23.

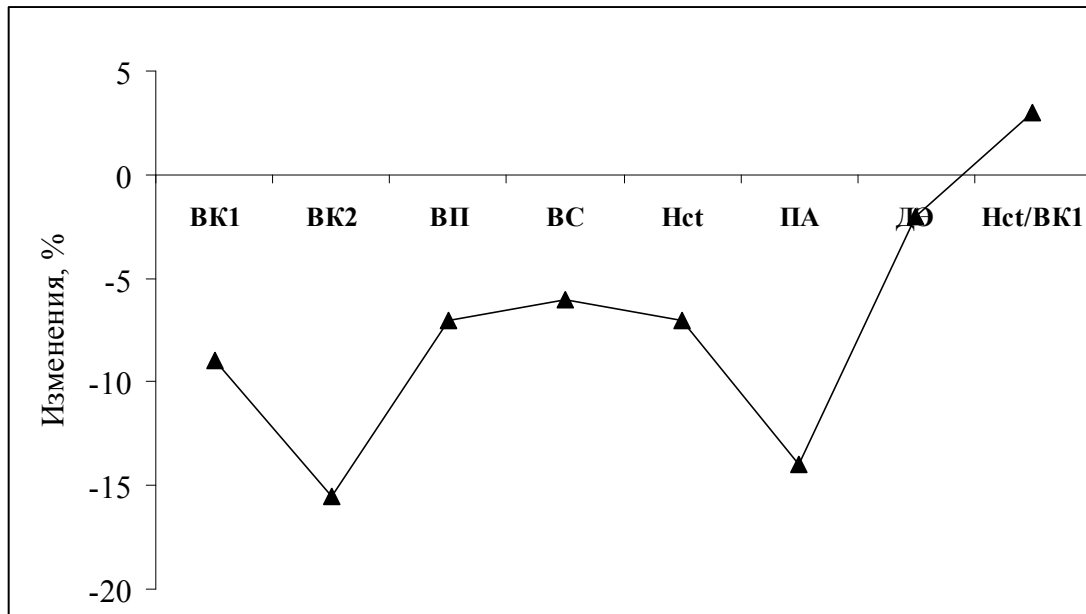


Рисунок 23 – Гемореологический профиль лиц с пониженным артериальным давлением (разница в % по сравнению с данными лиц группы 1. На рисунке принято за нулевую линию).

Обозначения: *ВК1* – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; *ВК2* – вязкость крови при низких скоростях сдвига; *ВП* – вязкость плазмы; *ВС* – вязкость суспензии; *Нсг* – гематокрит; *ПА* – показатель агрегации эритроцитов; *ДЭ* – деформация эритроцитов; *Нсг /ВК1* – индекс эффективности транспорта кислорода кровью.

Биохимические и гематологические показатели крови соответствовали показателям, установлены в качестве нормы для здоровых лиц.

Гематокрит у испытуемых с пониженным АД был меньше, чем у лиц группы 1 на 6%, а вязкость плазмы – на 7% ($p < 0,05$). Это сочеталось меньшей вязкостью крови при всех шести скоростях сдвига. При рассмотрении полученных значений относительной вязкости у испытуемых рассматриваемых групп ($2,70 \pm 0,29$ мПа·с в группе 1 и $2,88 \pm 0,27$ мПа·с в группы 2), можно заключить, что основное значение для более низкого показателя вязкости крови у лиц с пониженным давлением, имеет вязкость плазмы.

Показатели и деформируемости были сопоставимы со значениями, полученными у лиц с АД на уровне медианы, а агрегация была сниженной.

Таблица 23 – Направленность изменений показателей микроциркуляции на разных объектах наблюдения и разными методами регистрации у лиц с пониженным артериальным давлением

Объект исследования		
Конъюнктив (Биомикроскопия)	Кожа ногтевого валика (Биомикроскопия)	Кожа предплечья (Лазерная доплеровская визуализация, LDI)
ABC ↓	ФПК ↑	AVG ↑
Диаметр артериол ↑		ΔAVG ↑
Диаметр венул ↑		

3.3 Показатели микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц с повышенным артериальным давлением

3.3.1 Параметры микроциркуляции у испытуемых с повышенным артериальным давлением в состоянии покоя и после функциональной пробы с дозированной мышечной нагрузкой

В группу лиц с повышенным давлением (группа 3) были включены испытуемые (n=60), у которых величина САД составила в среднем $135,9 \pm 7,0$ мм рт. ст., а ДАД – $85,8 \pm 6,3$ мм рт. ст. Расчет АДср дал в результате величину $98,7 \pm 4,2$ мм рт. ст., что на 13% ($p < 0,05$) больше, чем у испытуемых группы сравнения (рис. 24).

Анализ показал, что эта разница в величинах артериального давления лиц группы 3 больше чем на 2σ , отличалась от величин АДср в группе сравнения ($87,6 \pm 3,7$ мм рт. ст.). По показателю ЧСС исследуемые группы различались не

существенно ($71,8 \pm 13,0$ уд/мин у лиц с группы 3 и $66,8 \pm 12,0$ уд/мин в группе сравнения), в тоже время, регистрировалась большее значение ДП ($116,6 \pm 10,9$ у.е.) у лиц с повышенным АД.

Росто-весовые и функциональные показатели в состоянии покоя у испытуемых рассматриваемой группы, представлены в таблице 24.

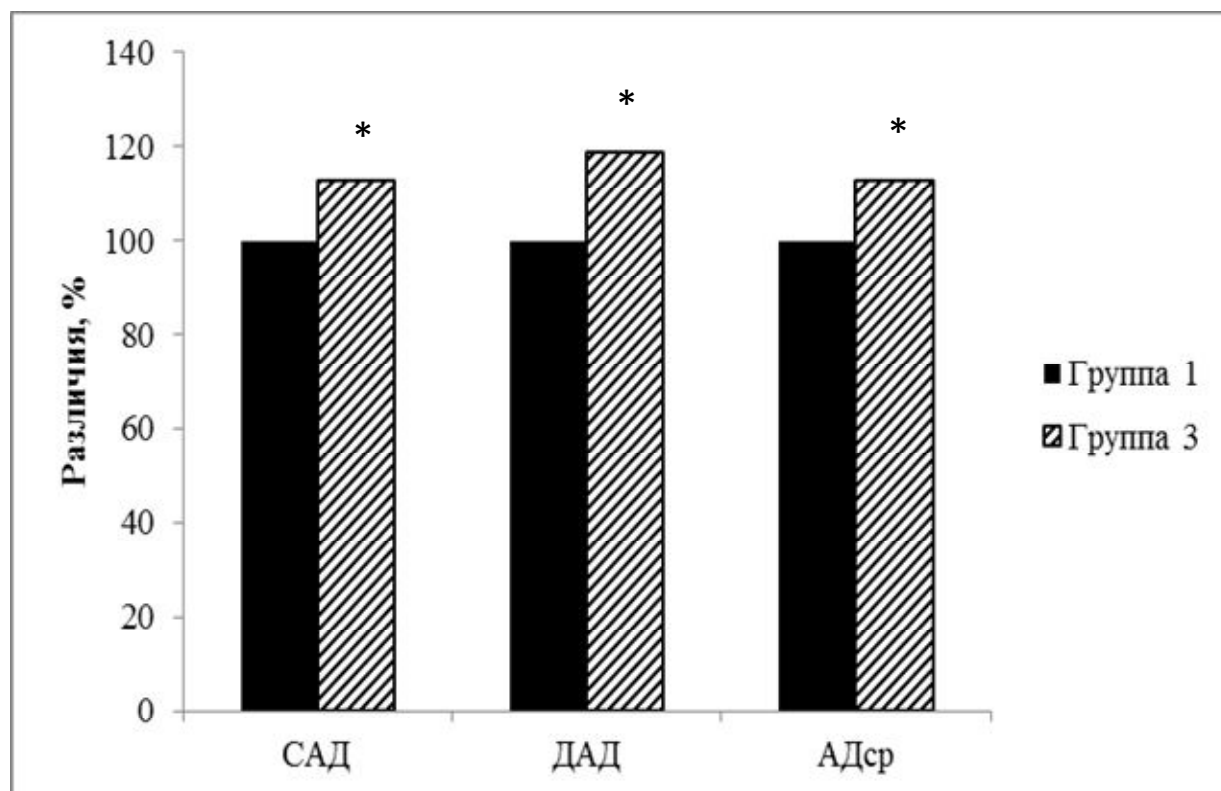


Рисунок 24 – Различия величин артериального давления между группами сравнения (группа 1) и группой лиц с повышенным АД (группа 3).

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление
* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных группы 1.

Необходимо отметить, что индекс массы тела в группе лиц с умеренно повышенным АД был на 4% больше, чем в группе 1, хотя различия не достигли статистически значимой величины.

Таблица 24 – Росто-весовые и функциональные показатели у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1 (сравнения)	Группа 3 (повышенное АД)
Рост, см	174,1 $\pm$ 9,3	176,8 $\pm$ 8,3
Вес, кг	69,3 $\pm$ 12,0	73,8 $\pm$ 11,8
ВМІ, кг/м ²	22,7 $\pm$ 3,1	23,6 $\pm$ 3,6
ЖЕЛ, мл	4312,6 $\pm$ 1131,0	4333,0 $\pm$ 1090,8
ЖИ, мл/кг	62,7 $\pm$ 14,1	59,7 $\pm$ 13,7
ЧСС, уд/мин	66,8 $\pm$ 12,0	71,8 $\pm$ 13,0
САД, мм рт. ст.	120,6 $\pm$ 8,1	135,9 $\pm$ 7,0*
ДАД, мм рт. ст.	72,1 $\pm$ 5,9	85,8 $\pm$ 6,3*
АДср, мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 3,8	98,7 $\pm$ 4,2*
ДП, у. е.	87,0 $\pm$ 9,6	116,6 $\pm$ 10,9*

Примечания: ВМІ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЖИ – жизненный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; ДП – двойное произведение; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно группы 1.

При анализе состояния микроциркуляции у лиц с повышенным артериальным давлением была найдена более низкая функциональная плотность капилляров, чем у испытуемых группы 1 (табл. 25).

Таблица 25 – Показатели кожной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
ФПК, капилляров в 1 мм ²	56,4 $\pm$ 8,9	52,1 $\pm$ 9,1*
AVG, отн. ед.	8,2 $\pm$ 2,2	7,9 $\pm$ 2,4
Δ max/min, отн. ед.	3,5 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 2,1

Примечания: AVG – перфузия; Δ max/min – разница максимального и минимального кровотока, ФПК – функциональная плотность капилляров в 1 мм², * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

В состоянии покоя разница ФПК составила 8% ($p<0,05$; рис. 25). Вместе с тем величина микрососудистой перфузии, равная $7,9\pm 2,4$ отн. ед., было меньше лишь на 4%.

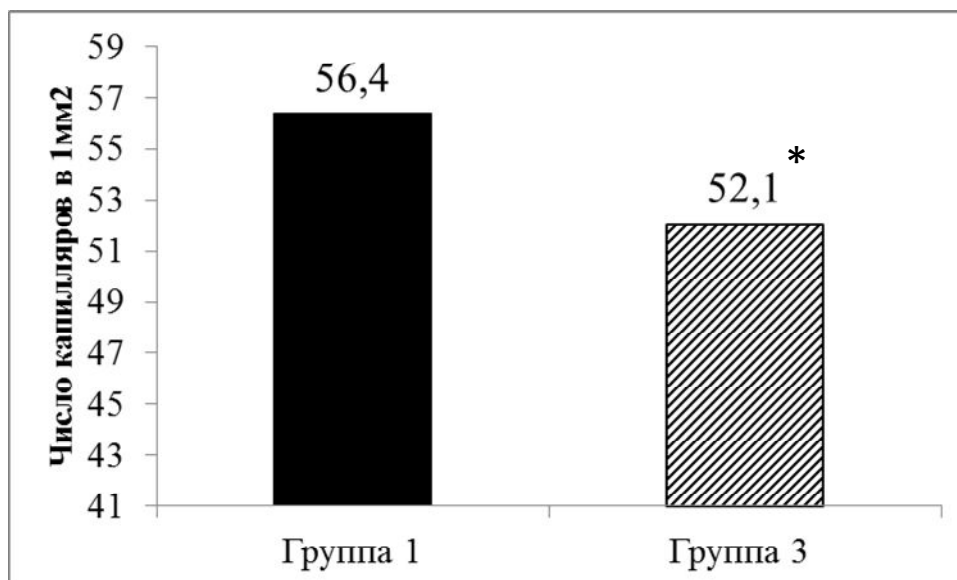


Рисунок 25 – ФПК в состоянии покоя у лиц группы сравнения (группа 1) и испытуемых с повышенным АД (группа 3).

Обозначения: * – различия достоверны при $p<0,05$ относительно показателей группы 1.

Необходимо отметить, что при анализе микрососудистого русла бульбарной конъюнктивы было обнаружено иное, чем в группе 1 соотношение диаметров артериол и венул (табл. 26).

Таблица 26 – Показатели конъюнктивальной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M\pm\sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
D_v , отн. ед.	$33,64\pm 10,07$	$35,48\pm 11,09$
D_a , отн. ед.	$18,97\pm 4,95$	$15,79\pm 7,06^*$
ABC, отн. ед.	$0,58\pm 0,11$	$0,44\pm 0,09^*$

Примечания: ABC – артериоло-венулярное соотношение; D_v – диаметр венул; D_a – диаметр артериол; * – различия достоверны при $p<0,05$ относительно показателей группы 1.

Если в группе сравнения это отношение калибров (диаметров) было примерно 1:2, то у лиц с повышенным АД – 1:3 (рис. 26). Это может быть свидетельством заметной констрикции сосудов притока.

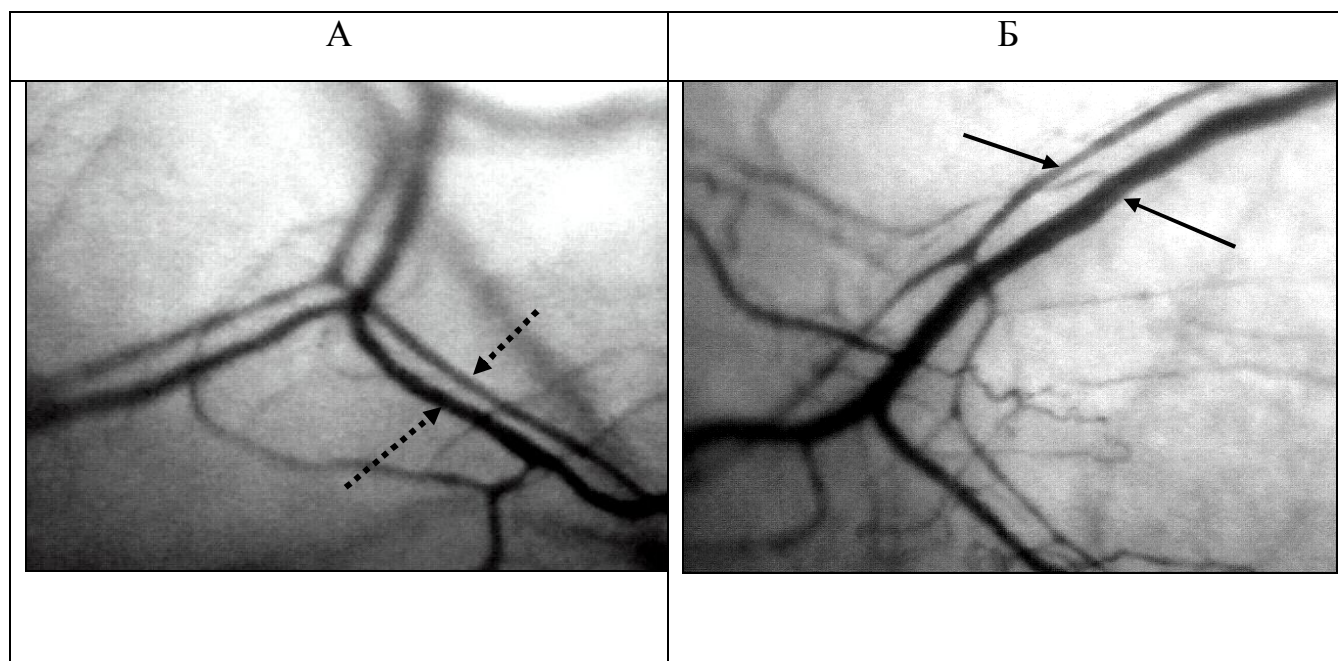


Рисунок 26 – Соотношение диаметров артериол и венул:

А – у лиц группы 1 (1:2); Б – у лиц группы 3, с повышенным АД (1:3).

Абсолютные показатели физической работоспособности по тесту PWC170 у лиц с повышенным АД были сходными с величинами, полученными при исследовании лиц группы сравнения, в то время как расчет относительного значения МПК указывает на достоверное снижение аэробного потенциала у лиц группы 3, в сравнении с испытуемыми группы 1 (табл. 27).

Тестирующая мышечная нагрузка приводила к значительному приросту таких параметров микроциркуляции, как ФПК и микрососудистая перфузия ($p < 0,05$), однако эти изменения были существенно меньшим, чем у испытуемых группы 1 (табл. 28).

Таблица 27 – Показатели физической работоспособности у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
PWC 170, кгм/мин	1382,6 $\pm$ 440,8	1298,9 $\pm$ 245,2
PWC 170/вес	20,0 $\pm$ 5,8	17,3 $\pm$ 5,2
МПК, л	3,6 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,6
МПК/кг, мл/мин/кг	52,5 $\pm$ 11,1	46,0 $\pm$ 10,4*

Примечания: PWC_{170} – абсолютное значение работоспособности по тесту PWC₁₇₀; $PWC_{170}/вес$ – относительное значение PWC₁₇₀; МПК – абсолютное значение максимального потребления кислорода; МПК/кг – относительное значение МПК; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно группы 1.

Кроме того, важно отметить незначительный прирост (около 2%) разницы максимального и минимального кровотока у испытуемых с повышенным АД, в то время как у лиц группы 1, этот показатель достоверно увеличивался после физической нагрузки на 23%.

Таблица 28 – Показатели кожной микроциркуляции после выполнения мышечной нагрузки у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
AVG, отн. ед.	12,2 $\pm$ 3,5	9,9 $\pm$ 3,3*
$\Delta \max/\min$, отн. ед.	4,3 $\pm$ 1,6	4,2 $\pm$ 2,6
ФПК, число капилляров в 1 мм ²	63,1 $\pm$ 9,5	57,0 $\pm$ 8,5*

Примечания: AVG – перфузия; $\Delta \max/\min$ – разница максимального и минимального кровотока, ФПК – функциональная плотность капилляров в 1 мм²
* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

Сравнение показателей ФПК у испытуемых двух групп указывает на то, что после нагрузки у лиц с повышенным АД рассматриваемый показатель был на 10% ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (рис. 27).

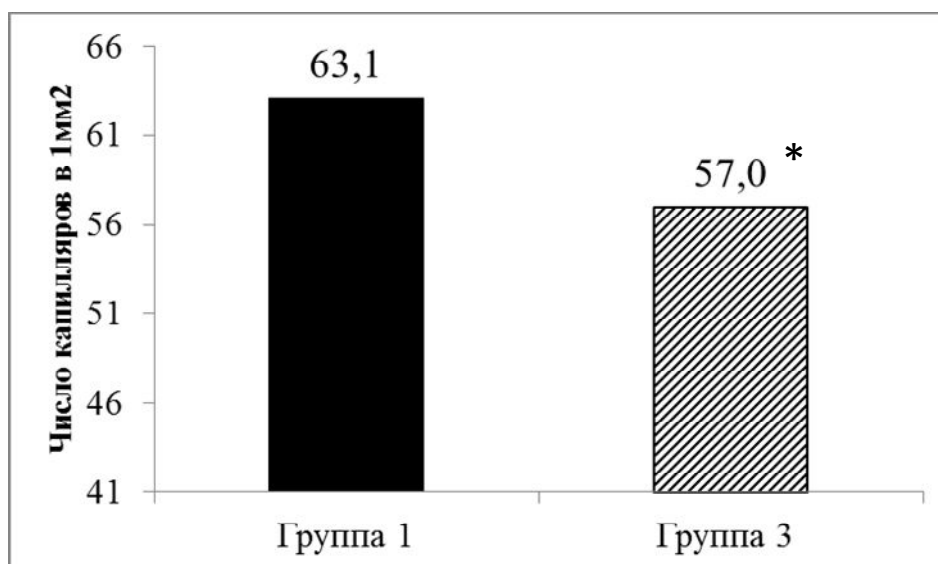


Рисунок 27 – Изменения ФПК после выполнения физической нагрузки у лиц группы группа 1 и испытуемых с повышенным АД (группа 3).

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$, относительно данных группы 1.

Микрососудистая перфузия у лиц группы 3 после нагрузки составляла всего $9,9 \pm 3,3$ отн. единицы, что на 19% меньше, чем в группе 1, где данный показатель был равен $12,2 \pm 3,5$ отн. ед. (рис. 28).

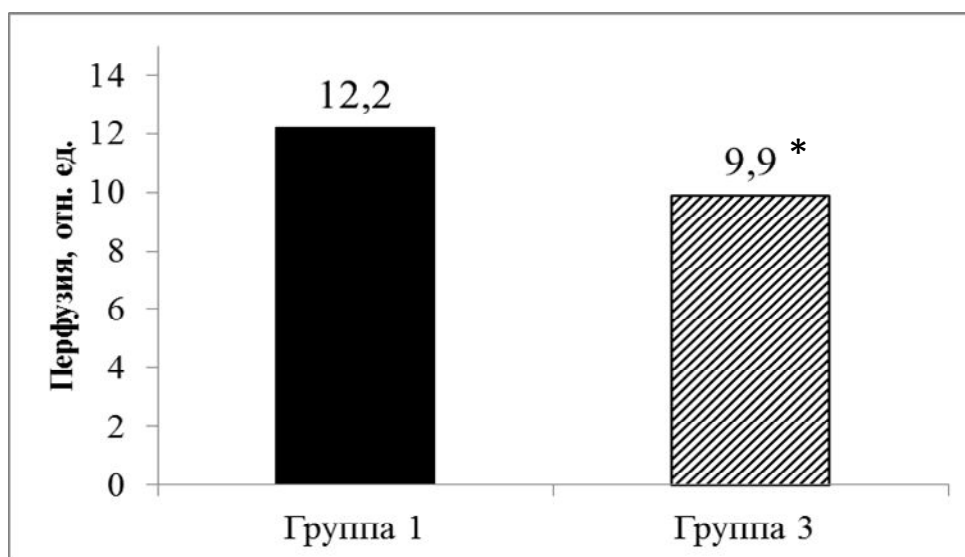


Рисунок 28 – Перфузия после физической нагрузки у лиц группы сравнения (группа 1) и испытуемых с повышенным АД (группа 3).

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$, относительно показателей группы 1.

По данным конъюнктивальной биомикроскопии, у лиц рассматриваемой

группы, характеристики микрососудистого русла, после выполнения физической нагрузки, практически не изменялись, по сравнению с их уровнем до нагрузки. Важно отметить, что у испытуемых группы 3 был выявлен больший диаметр венул (на 9%, $p < 0,05$), чем у испытуемых группы сравнения. При этом средний диаметр артериол оказался достоверно меньшим (табл. 29).

Таблица 29 – Показатели конъюнктивной микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД после проведения пробы с физической нагрузкой, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
D_v , отн. ед.	$32,80 \pm 9,80$	$35,69 \pm 11,59^*$
D_a , отн. ед.	$18,90 \pm 5,07$	$15,80 \pm 5,49^*$
ABC, отн. ед.	$0,59 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,09^*$

Примечания: ABC – артериоло-венулярное соотношение; D_v – диаметр венул; D_a – диаметр артериол; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

3.3.2 Биохимические показатели крови у лиц с повышенным артериальным давлением

По основным биохимическим показателям крови, различия между лицами с повышенным АД и группы 1 были разными: от минимальных, например, концентрация белка плазмы, до значительных – по триглицеридам, где разница составила 16% (табл. 30).

Важно заметить, что прирост концентрации последнего, вероятно, не связан с перераспределением жидкости в сосудистом русле, так как концентрации белка и глюкозы, напротив, имели некоторые тенденции к снижению.

Таблица 30 – Биохимические показатели крови у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
Альбумин (Albu), г/л	48,68 $\pm$ 3,53	48,51 $\pm$ 1,50
Глобулины (Glob), г/л	24,21 $\pm$ 3,10	24,04 $\pm$ 3,86
Холестерин (Chol), ммоль/л	4,55 $\pm$ 1,14	4,51 $\pm$ 0,91
Триглицериды (Trig), ммоль/л	0,25 $\pm$ 0,09	0,29 $\pm$ 0,06
Глюкоза (Glu), ммоль/л	4,65 $\pm$ 0,86	4,49 $\pm$ 0,91
Общий белок (Tr), г/л	72,49 $\pm$ 5,20	71,94 $\pm$ 4,45
АГК	2,32 $\pm$ 0,32	2,12 $\pm$ 0,50

Примечания: АГК – отношение концентрации альбуминов к глобулинам в плазме крови (или альбумин-глобулиновый коэффициент).

3.3.3 Гематологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением

У лиц с повышенным АД концентрация гемоглобина (138,3 $\pm$ 10,3 г/л), гематокрит (46,8 $\pm$ 4,7%) и средняя концентрация гемоглобина в крови (30,40 $\pm$ 4,40 г/дл) статистически достоверно не отличались от значений, имеющих у лиц группы 1 (табл. 31).

Таблица 31 – Гематологические характеристики у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
Hb, г/л	144,8 $\pm$ 14,9	138,3 $\pm$ 10,3
Hct, %	45,8 $\pm$ 3,5	46,8 $\pm$ 4,7
МСНС, г/дл	31,40 $\pm$ 1,40	30,40 $\pm$ 4,40

Примечания: Hb – гемоглобин; Hct – гематокрит; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

3.3.4 Гемореологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением (макрореологические показатели крови)

При исследовании макрореологических показателей крови у лиц группы 3,

были получены более высокие значения вязкости цельной крови, чем у лиц группы 1 (табл. 32). Корреляционный анализ позволил выявить положительную взаимосвязь η_{cl} и вязкости крови при высоких скоростях сдвига ($r=0,467$, $p<0,05$). Это отмечалось во всех трех группах наблюдений. Необходимо отметить также, положительную корреляцию между величиной ДАД и вязкостью крови при низких скоростях сдвига ($r=0,552$, $p<0,05$).

Вязкость плазмы часто рассматривают в качестве одного из основных факторов повышения вязкости крови и риска развития сердечно-сосудистых нарушений. В наших опытах у лиц с повышенным АД, вязкость плазмы составила $2,09\pm 0,18$ мПа·с, что на 7% выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

Таблица 32 – Вязкость цельной крови и плазмы у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M\pm\sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
η_{k1} , мПа·с	$5,28\pm 0,44$	$6,03\pm 0,54^*$
η_{k2} , мПа·с	$6,19\pm 0,46$	$6,79\pm 0,72^*$
η_{k3} , мПа·с	$6,56\pm 0,67$	$7,49\pm 0,67^*$
η_{k4} , мПа·с	$7,04\pm 0,55$	$7,87\pm 0,89^*$
η_{k5} , мПа·с	$8,88\pm 1,11$	$10,32\pm 0,82^*$
η_{k6} , мПа·с	$13,60\pm 3,40$	$15,89\pm 2,41^*$
$\eta_{п}$, мПа·с	$1,95\pm 0,15$	$2,09\pm 0,18^*$
$\eta_{отн.}$, мПа·с	$2,70\pm 0,29$	$2,90\pm 0,42^*$

Примечания: η_{k1-k6} – вязкость цельной крови при шести скоростях сдвига; $\eta_{п}$ – вязкость плазмы; $\eta_{отн.}$ – относительная вязкость крови (отношение $\eta_{k1}/\eta_{п}$);
* – различия достоверны при $p<0,05$ относительно показателей группы 1.

На существенную роль ВП в приросте вязкости цельной крови указывала достоверно большая величина относительной вязкости крови у лиц группы 3 (табл. 32).

Индексы эффективности доставки кислорода в ткани у лиц с повышенным АД в сравнении с показателями, полученными у испытуемых группы 1, представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Индексы эффективности доставки кислорода в ткани у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
Hct/η_{k1}	$7,80 \pm 0,69$	$6,97 \pm 0,92^*$
Hct/η_{k2}	$7,53 \pm 0,66$	$6,74 \pm 0,81^*$
Hct/η_{k3}	$7,07 \pm 0,65$	$6,22 \pm 0,83^*$
Hct/η_{k4}	$6,61 \pm 0,62$	$5,93 \pm 0,82^*$
Hct/η_{k5}	$5,21 \pm 0,58$	$4,82 \pm 0,73^*$
Hct/η_{k6}	$3,60 \pm 0,92$	$3,18 \pm 0,78^*$

Примечание: Hct/η_{k1-6} – индексы эффективности доставки кислорода в ткани при шести скоростях сдвига; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

Из приведенных данных видно, что у лиц с повышенным АД реологическая эффективность транспорта кислорода (показатель Hct/η) была снижена по сравнению с таковыми у лиц группы 1.

3.3.5 Гемореологические характеристики у лиц с повышенным артериальным давлением (микрореологические показатели крови)

Одна из микрореологических характеристик эритроцитов – их агрегация, была на 31% больше у лиц группы 3, чем в испытуемых группы сравнения (табл. 34, $p < 0,05$).

Таблица 34 – Агрегация эритроцитов у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
M_5 , отн. ед.	$4,05 \pm 1,18$	$5,26 \pm 1,52^*$
M_{10} , отн. ед.	$10,77 \pm 2,39$	$14,06 \pm 3,30^*$
M_{15} , отн. ед.	$8,84 \pm 1,52$	$10,00 \pm 2,10^*$
M_{10} , отн. ед.	$22,61 \pm 3,48$	$26,06 \pm 6,52^*$

Примечания: M – показатель агрегации высокой скорости сдвига (600 с^{-1});

Ml – показатель агрегации низкой скорости сдвига (3 с^{-1});

* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

Все четыре индекса агрегации свидетельствовали о том, что эта микрореологическая характеристика была достоверно большей у лиц группы 3 (рис. 29).

Индекс ригидности эритроцитов у лиц с повышенным АД был несколько больше и отрицательно коррелировал с вязкостью плазмы ($r = -0,886$, $p < 0,05$) и Hct/η_{kl} ($r = -0,919$; $p < 0,01$), а с гематокритом – положительно ($r = 0,567$, $p < 0,05$). В целом анализ полученных данных регистрации ригидности и деформируемости эритроцитов у лиц группы 3 показал, что она была статистически достоверно снижена по сравнению величинами этих характеристик у лиц группы 1 на 7-8% (табл. 35, $p < 0,05$).

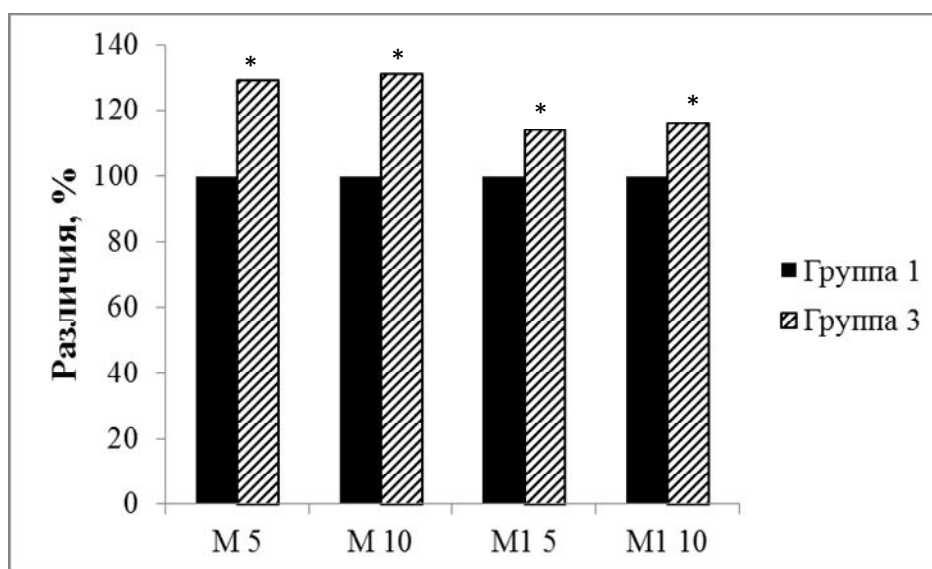


Рисунок 29 – Различия в величинах агрегации эритроцитов у лиц группы сравнения (группа 1) и повышенным артериальным давлением (группа 3).

Обозначения: * – $p < 0,05$, относительно данных группы сравнения M_5 , M_{10} , M_{15} и M_{110} – индексы агрегации, полученные на агрегометре Myrenne M1 (соответственно: M_5 , M_{10} , M_{15} и M_{110}).

Более высокий уровень агрегации эритроцитов у лиц группы 3 иллюстрирует рисунок 30.

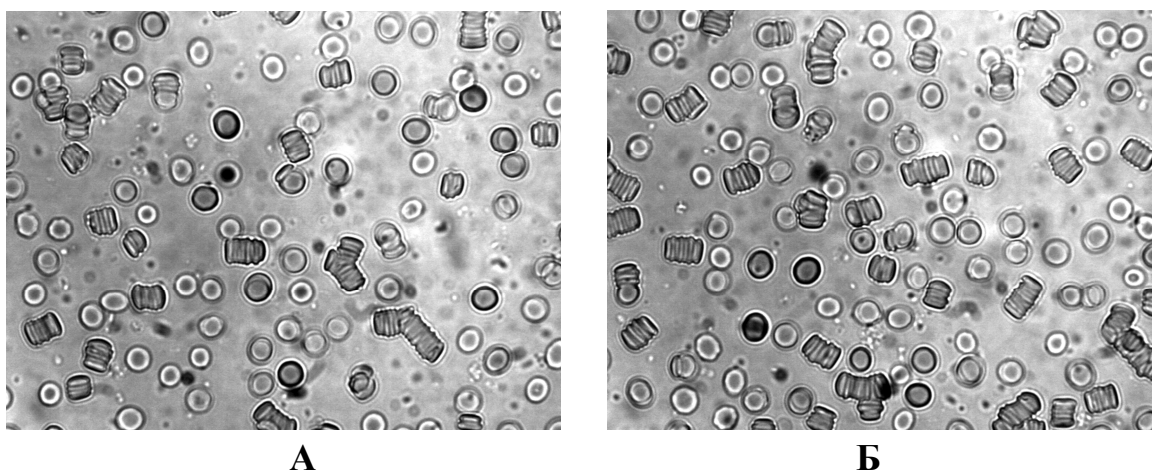


Рисунок 30 – Картина агрегации эритроцитов в двух сравниваемых группах: **А** – группа 1; **Б** – группа 3.

Это особенно заметно по трем ключевым характеристикам этого микромеханического свойства эритроцитов: индекса удлинения эритроцитов, показателя их ригидности (Tk , рассчитанный для суспензии клеток) и вязкости суспензии, при высоких скоростях сдвига (рис. 31).

Таблица 35 – Микрореологические характеристики эритроцитов у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 3
η_{c1} , мПа·с	$3,61 \pm 0,48$	$3,86 \pm 0,54^*$
η_{c2} , мПа·с	$3,70 \pm 0,45$	$3,95 \pm 0,38$
η_{c3} , мПа·с	$3,86 \pm 0,48$	$4,13 \pm 0,54$
η_{c4} , мПа·с	$4,10 \pm 0,59$	$4,82 \pm 0,60$
η_{c5} , мПа·с	$5,01 \pm 1,29$	$6,16 \pm 0,78$
η_{c6} , мПа·с	$6,80 \pm 1,59$	$7,36 \pm 0,46$
ИУЭ, отн. ед.	$0,241 \pm 0,020$	$0,230 \pm 0,017^*$
$Tk1$, отн. ед.	$0,763 \pm 0,064$	$0,774 \pm 0,092$
$Tk2$, отн. ед.	$0,947 \pm 0,052$	$1,023 \pm 0,068^*$

Примечания: $\eta_{c1}-\eta_{c6}$ – вязкость суспензии эритроцитов при шести скоростях сдвига; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

$Tk1$ – индекс ригидности эритроцитов в цельной крови; $Tk2$ – индекс ригидности эритроцитов для их суспензии (с Нст=40%); * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных группы сравнения.

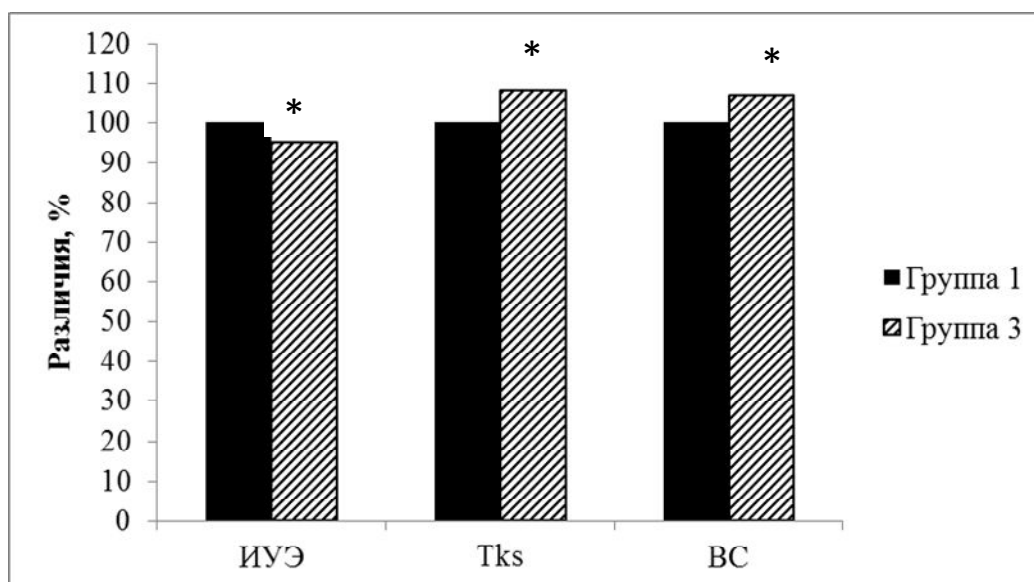


Рисунок 31 – Различия в величинах деформации эритроцитов у лиц группы сравнения (группа 1) и с повышенным артериальным давлением (группа 3).
Обозначения: * – $p < 0,05$, относительно данных группы контроля, ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; Tks – индекс ригидности эритроцитов (суспензии); ВС – вязкость суспензии эритроцитов ($Hct=40\%$).

Комплекс реологических показателей формирует характерный гемореологический профиль для лиц с повышенным артериальным давлением (рис. 32). Важно заметить, что показанные пики на рисунке соответствуют выраженному приросту агрегации эритроцитов с параллельным нарастанием вязкости крови при относительно низких скоростях сдвига.

Резюме:

У лиц с повышенным артериальным давлением ФПК в состоянии покоя меньше, чем у испытуемых группы сравнения на 8% ($p < 0,05$).

Выполнение дозированной мышечной нагрузки приводило к существенно меньшему приросту микроциркуляции, чем у лиц с величиной артериального давления на уровне медианы: ФПК и AVG-перфузия на 9% и 25%, соответственно, а в группе сравнения – на 12% и 49%. После нагрузки у лиц с повышенным АД перфузия и ФПК оставались достоверно меньше, чем у испытуемых группы 1.

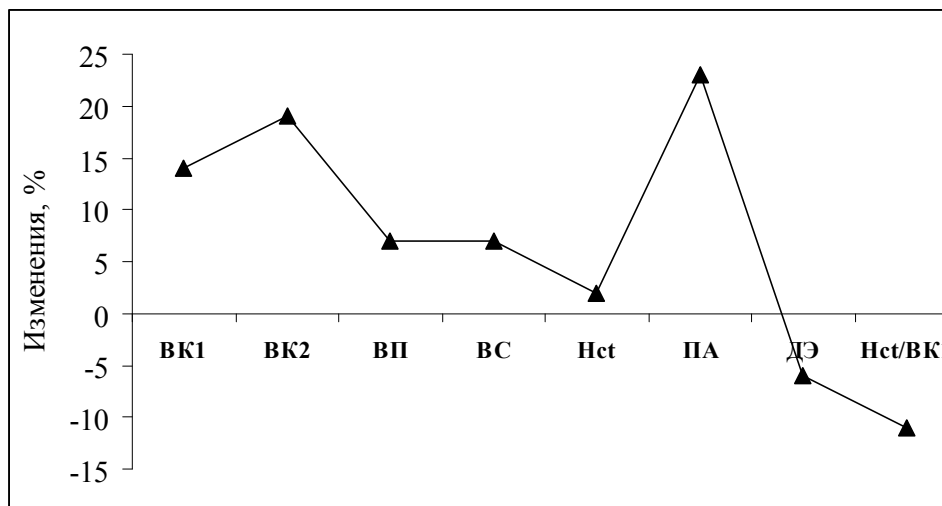


Рисунок 32 – Гемореологический профиль лиц с повышенным артериальным давлением (разница в % по сравнению с данными лиц группы сравнения. На рисунке принято за нулевую линию).

Обозначения: *ВК1* – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; *ВК2* – вязкость крови при низких скоростях сдвига; *ВП* – вязкость плазмы; *ВС* – вязкость суспензии; *Hct* – гематокрит; *ПА* – показатель агрегации эритроцитов; *ДЭ* – деформация эритроцитов; *Hct/ВК1* – индекс эффективности транспорта кислорода кровью.

Величины гематокрита и вязкости плазмы у лиц с повышенным АД были больше, чем в группе 1. Эти различия сочетались с достоверно более высокой вязкостью цельной крови у первых как при высоких, так и при низких скоростях сдвига. Микрореологическая часть гемореологического профиля характеризовалась, у лиц с повышенным АД, заметно большей агрегацией эритроцитов по всем четырем индексам и более низкой деформируемостью и текучестью эритроцитов. Весь этот комплекс макро- и микрореологических изменений сочетался у лиц с повышенным АД с более низким транспортным потенциалом крови, который был на 11% ниже, чем в группе сравнения.

Обобщенные данные по состоянию микроциркуляции в условиях тестирующей нагрузки сгруппированы в таблице 36.

Таблица 36 – Направленность изменений показателей микроциркуляции на разных объектах наблюдения и разными методами регистрации у лиц с повышенным артериальным давлением

Объект исследования		
Конъюнктура (Биомикроскопия)	Ногтевой валик (Биомикроскопия)	Предплечья (Лазерная доплеровская визуализация, LDI)
ABC – 0	ФПК – ↑	AVG – ↑
Диаметр артериол – 0	–	Δ AVG – 0
Диаметр венул – 0	–	

3.4 Анализ молекулярных механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов

Среди всех факторов, влияющих на изменения текучести цельной крови и ее транспортного потенциала, только микрореологические свойства эритроцитов могут подвергаться регуляторной адаптивной перестройке. Кроме того, на уровне микрососудов и особенно обменных капилляров эти механизмы становятся важными самостоятельными факторами управления микроциркуляцией и тканевой перфузией. В физиологических условиях такие биологически активные соединения, как сигнальные молекулы, могут прямо действовать на чувствительные сайты мембран зрелых эритроцитов, что может привести к изменению клеточных свойств. Для эритроцитов это может быть изменение их микрореологических характеристик, объема клетки и транспортных возможностей. Выше было показано, что при разном уровне артериального давления наблюдается достоверная разница в микрореологических характеристиках эритроцитов. Следовательно, можно предположить, что срочный клеточный ответ или результат длительного воздействия осуществляется при прямом воздействии сигнальных молекул на эритроциты, которые для этого

имеют механизмы приема, трансдукции и усиления сигналов (Miles D., Kolch W., 2000; Minetti G. et al., 2004; Manno S. et al., 2005).

3.4.1 Влияние инсулина на микрореологические показатели эритроцитов

В предварительных опытах не было найдено статистически значимых различий в изменениях микрореологических характеристик под влиянием целого ряда биологически активных соединений у лиц с разным уровнем артериального давления. С учетом данного обстоятельства, дальнейшее исследование микрореологических эффектов биологически активных соединений – регуляторов клеточных микрореологических свойств, проводили на популяции эритроцитов лиц группы с величинами АД на уровне медианы.

Анализ гормональных воздействий был начат с исследования роли инсулина в изменениях микрореологии эритроцитов. Было выявлено, что деформируемость клеток достоверно повышалась, при заметном снижении их агрегации (табл. 37).

Таблица 37 – Изменение микрореологических свойств эритроцитов под влиянием инсулина, ($M \pm \sigma$, $n=16$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Инсулин 0,1 μ M
η_c , мПа·с	$3,56 \pm 0,07$	$3,22 \pm 0,08^*$
ИУЭ, отн. ед.	$0,212 \pm 0,014$	$0,246 \pm 0,011^*$
M_5 , отн. ед.	$6,32 \pm 0,74$	$4,29 \pm 0,28^*$

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов (Hct=40%) при напряжении сдвига $1,96 \text{ Н} \cdot \text{м}^{-2}$; M_5 – показатель агрегации (Myrenne агрегометр, ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

* – означает, что различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей контроля.

Комплекс изменений свидетельствовал об этом: вязкость суспензии эритроцитов уменьшилась, при инкубации их с инсулином на 10% ($p < 0,05$), а

ИУЭ увеличился на 16% ($p<0,05$) по сравнению с контролем (табл. 37). В этих условиях наблюдалось выраженное снижение агрегации эритроцитов, которое составило 32% ($p<0,05$).

Таким образом, инсулин имеет прямое влияние на микрореологические свойства эритроцитов – на их деформируемость и агрегацию (рис. 33). Снижение вязкости суспензии эритроцитов свидетельствовало о том, что транспортные возможности их возрастали.

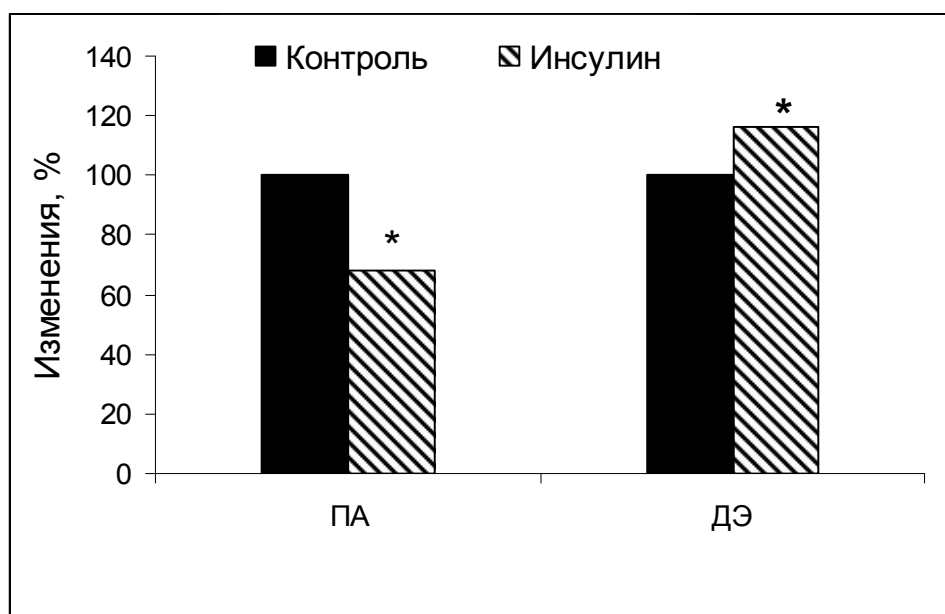


Рисунок 33 – Изменения микрореологических свойств эритроцитов (в % относительно контроля) при инкубации клеток с инсулином ($0,1\mu\text{M}$).

Обозначения: ДЭ – деформируемость эритроцитов; ПА – показатель агрегации; * – $p<0,05$, относительно данных контроля.

3.4.2 Влияние катехоламинов на микрореологические свойства эритроцитов

Повышение активности организма, например, при стрессе, мышечной нагрузке, происходит при мобилизации катехоламинов и нейромедиаторов симпатического отдела автономной нервной системы. Они поступают в общий кровоток и становятся доступными клеткам крови, в том числе эритроцитам. Последние имеют оба типа адренорецепторов – альфа- и бета-адренорецепторы (Sundquist J. et al., 1992; Horga J. F. et al., 2000). Поэтому можно предположить,

что, например, адреналин, окажет прямое воздействие на микрореологию эритроцитов. Действительно, было найдено, что после инкубации с адреналином в микромолярной концентрации деформируемость эритроцитов увеличивалась на 8-10% (по двум индексам, табл. 38). Тогда как их агрегация возросла более существенно, на 26% по сравнению контролем ($p<0,05$).

Таблица 38 – Изменения микрореологических характеристик под влиянием адреналина, ($M\pm\sigma$, $n=18$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Адреналин 1,0 μ M
η_c , мПа·с	$3,55\pm0,02$	$3,21\pm0,01^*$
ИУЭ, отн. ед.	$0,209\pm0,015$	$0,226\pm0,012^*$
M_5 , отн. ед.	$6,98\pm0,44$	$8,79\pm0,76^*$

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

*– различия достоверны при $p<0,05$ относительно контроля.

Исследование микрореологических свойств эритроцитов в условиях их инкубации с норадреналином в такой же концентрации как адреналина показало, что этот нейротрансмиттер выражено увеличивал агрегацию эритроцитов, но относительно мало повлиял на их деформируемость (табл. 39).

Таблица 39 – Изменения микрореологических характеристик под влиянием норадреналина, ($M\pm\sigma$, $n=20$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Норадреналин 1,0 μ M
η_c , мПа·с	$3,62\pm0,12$	$3,69\pm0,11$
ИУЭ, отн. ед.	$0,209\pm0,015$	$0,218\pm0,012$
M_5 , отн. ед.	$6,12\pm0,34$	$9,82\pm0,46^{**}$

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

**– различия достоверны при $p<0,01$ относительно данных контроля.

Прирост агрегации составил 61% ($p < 0,01$), а деформируемость изменялась в среднем всего лишь на 4% (табл. 39).

Известно, что адреналин связывается как альфа- так и бета-адренорецепторами (АР) клеток (Эллиот В., Эллиот Д., 2002). С учетом этого обстоятельства можно полагать, что избирательное стимулирование одного типа адренорецепторов приведет к более однозначным ответам, чем при воздействии адреналина и норадреналина, которые могут связываться с рецепторами обоого типа. Для проверки этого предположения клетки сначала инкубировали с агонистом альфа-1-адренорецепторов фенилэфрином. Оказалось, что это соединение сильно стимулирует прирост агрегации эритроцитов. Ее увеличение составило 52% и было статистически достоверным ($p < 0,01$; табл. 40).

Таблица 40 – Изменение микрореологии эритроцитов при их инкубации с фенилэфрином (концентрация 1,0 μM , $M \pm \sigma$, $n=18$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Фенилэфрин, 1,0 μM
η_c , мПа·с	3,28 $\pm$ 0,11	3,25 $\pm$ 0,10
ИУЭ, отн. ед.	0,210 $\pm$ 0,024	0,204 $\pm$ 0,026
M_5 , отн. ед.	5,20 $\pm$ 0,22	7,88 $\pm$ 0,39**

Примечания: M_5 – показатель агрегации; η_c – вязкость суспензии эритроцитов; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; ** – различия достоверны при $p < 0,01$ относительно данных контроля.

Как видно из данных, приведенных в таблице 40, фенилэфрин в избранной концентрации (1,0 μM) не изменял существенно деформируемость эритроцитов. Основные показатели: ИУЭ и вязкость суспензии эритроцитов практически не изменялись после инкубации с этим препаратом. Различия с контролем не превышали 1-3% (табл. 40).

Мембрана зрелых эритроцитов содержит оба подтипа бета-адренорецепторов (бета-1- и бета-2-адренорецепторы; Bree F. et al., 1984). При этом бета-2-АР экспонировано на мембране эритроцитов в два раза больше, чем

подтипа бета-1-АР. С учетом вышесказанного, данный тип рецепторов стимулировали их агонистом – метапротеренолом. После инкубации с препаратом было получено снижение вязкости суспензий эритроцитов на 10% ($p < 0,01$) по сравнению с ее величиной в контроле (без препарата). Примерно на такую же величину увеличился ИУЭ, его прирост составил 12% ($p < 0,05$). Что касается агрегации, то ее величина хотя и снизилась на 6% по отношению к контролю, однако не была статистически достоверно (табл. 41).

Таблица 41 – Изменение микрореологических показателей под влиянием метапротеренола, ($M \pm \sigma$, $n=18$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Метапротеренол, 1,0 μ M
η_c , мПа·с	$3,48 \pm 0,12$	$3,12 \pm 0,13^{**}$
ИУЭ, отн. ед.	$0,222 \pm 0,012$	$0,249 \pm 0,011^*$
M_5 , отн. ед.	$6,20 \pm 0,66$	$5,86 \pm 0,84$

Примечания: M_5 – показатель агрегации; η_c – вязкость суспензии эритроцитов; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

*– различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных контроля;

**– различия достоверны при $p < 0,01$ относительно данных контроля.

Большую деформируемость отдельных эритроцитов (степень их удлинения в проточной микрокамере) после их инкубации с бета-агонистом метапротеренолом иллюстрирует рисунок 34.

3.4.3 Изменение микрореологических свойств эритроцитов под влиянием ацетилхолина – агониста мускариновых рецепторов

Результатом инкубации суспензий эритроцитов с агонистом М-рецепторов – ацетилхолином, относительно контроля наблюдалось снижение агрегации эритроцитов и увеличение их деформируемости (табл. 42).

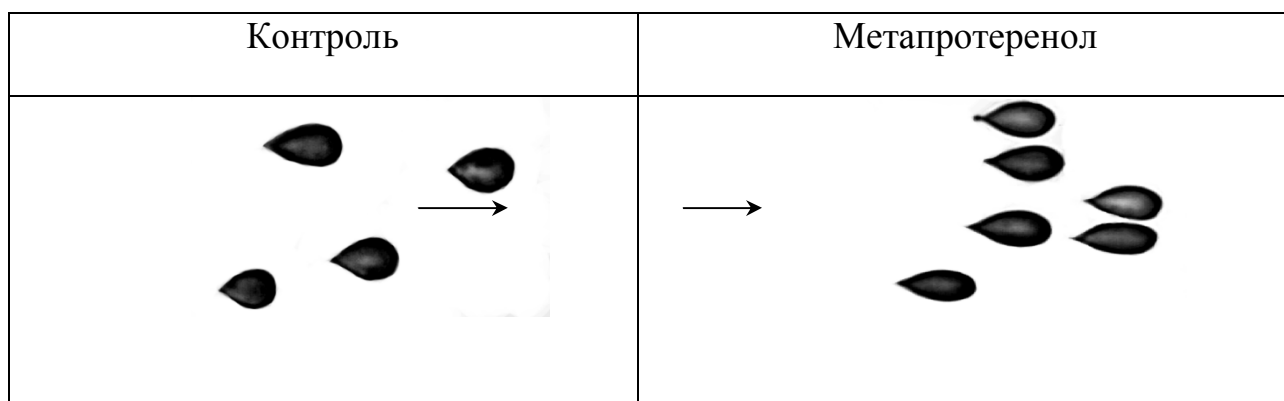


Рисунок 34 – Прирост деформируемости эритроцитов после их инкубации с бета-агонистом метапротеренолом, по данным регистрации степени удлинения клеток в проточной микрокамере (Микрофото, объектив 40х, цифровой окуляр, модель DCM-900).

Инкубация эритроцитов с ацетилхолином сопровождалась достоверным снижением агрегации эритроцитов на 17%. В этих условиях их деформируемость характеризовалась лишь небольшим приростом. Так, ИУЭ увеличился на 7%, а вязкость суспензии снизилась на 5% по сравнению с контролем. Вместе с тем эти небольшие изменения деформируемости эритроцитов под влиянием ацетилхолина были статистически достоверными (табл. 42).

Таблица 42 – Изменение показателей деформируемости и текучести эритроцитов под влиянием инкубации с ацетилхолином – агонистом М – холинорецепторов, ($M \pm \sigma$; $n=16$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Ацетилхолин, 1,0 μ M
η_c , мПа·с	$3,34 \pm 0,32$	$3,17 \pm 0,05^*$
ИУЭ, отн. ед.	$0,243 \pm 0,009$	$0,259 \pm 0,008^*$
M_5 , отн. ед.	$6,44 \pm 0,32$	$5,35 \pm 0,26^{**}$

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных контроля; ** – различия достоверны при $p < 0,01$ относительно данных контроля.

3.4.4 Роль простагландинов в изменении микрореологических характеристик эритроцитов

Рецепторы простагландинов группы E и простациклина сопряжены с аденилатциклазой (Sprague R. S. et al., 2002) и, следовательно, можно ожидать, что эти паракринные агенты, являющиеся вазодилататорами, окажут существенное влияние и на микрореологию эритроцитов. Действительно, при инкубации эритроцитов с простагландином E₁ сильно снизилась их агрегация (на 24%, $p < 0,05$), а деформируемость, напротив – достоверно возросла на 21% ($p < 0,01$; табл. 43). Простагландин группы F (ПГФ₂) являются мощными стимуляторами входа кальция в клетки поэтому его эффекты могут быть сходными с действием фенилэфрина.

Результаты исследования показали, что действительно ПГФ₂ выражено стимулировал агрегацию эритроцитов, на 77% ($p < 0,01$), тогда как их деформируемость несколько снизилась, на 7% ($p < 0,05$; табл. 43).

Таблица 43 – Изменение микрореологических характеристик под влиянием инкубации с простагландином E₁ (ПГЕ₁) и F₂ (ПГФ₂) ($M \pm \sigma$; $n=18$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	ПГЕ ₁ , 0,1 μ M	ПГФ ₂ , 0,1 μ M
η_c , мПа·с	3,59 $\pm$ 0,12	3,11 $\pm$ 0,11*	3,74 $\pm$ 0,14
ИУЭ, отн. ед.	0,228 $\pm$ 0,019	0,276 $\pm$ 0,015*	0,212 $\pm$ 0,019*
M ₅ , отн. ед.	7,02 $\pm$ 0,32	5,35 $\pm$ 0,26*	12,43 $\pm$ 0,26**

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M₅ – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

* – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных контроля; ** – различия достоверны при $p < 0,01$ относительно данных контроля.

3.4.5 Влияние донора оксида азота спермина на микрореологические свойства эритроцитов

Данные микрореологических исследований эритроцитов после их инкубации со спермином сгруппированы в таблице 44. Как видно из приведенных

показателей, деформируемость эритроцитов (ИУЭ) достоверно повышалась в этих условиях на 9% ($p<0,05$).

Таблица 44 – Изменение микрореологических показателей эритроцитов под влиянием инкубации со спермином – донором оксида азота ($M\pm\sigma$; $n=16$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Спермин, 1,0 μ M
η_c , мПа·с	$3,51\pm0,21$	$3,38\pm0,24$
ИУЭ, отн. ед.	$0,216\pm0,009$	$0,236\pm0,010^*$
M_5 , отн.ед.	$7,44\pm0,39$	$5,65\pm0,43^*$

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

*– различия достоверны при $p<0,05$ относительно данных контроля.

Вместе с тем более существенно спермин повлиял на агрегацию эритроцитов. Под его влиянием она снижалась с $7,44\pm0,39$ отн. ед. на 24% ($p<0,05$).

3.4.6 Исследование содержания аденозинтрифосфата (АТФ) у лиц с разным уровнем артериального давления

Измерение концентрации АТФ в эритроцитах лиц с артериальным давлением на уровне медианы показало, что она в среднем составила $294,0\pm18,5$ ммоль/л. Более высокий уровень этого показателя был обнаружен у лиц с относительно низким диастолическим давлением (ДАД менее 65 мм рт. ст.). Здесь концентрация АТФ в клетках в среднем равнялась $352,6\pm18,4$ ммоль/л, что на 20% ($p<0,01$) выше, чем в группе сравнения. При относительно повышенном диастолическом АД (ДАД более 80 мм рт. ст.), концентрация АТФ в эритроцитах была самая низкая и составляла $221,3\pm19,1$ ммоль/л. Это на 25% ($p<0,01$) ниже чем концентрация АТФ у лиц со средней величиной ДАД ($70,0\pm1,4$ мм рт. ст.). Необходимо заметить, что выделение трех подгрупп лиц с разной величиной

диастолического давления сделано на основе статистической разницы величин ДАД между группами (рис. 35).

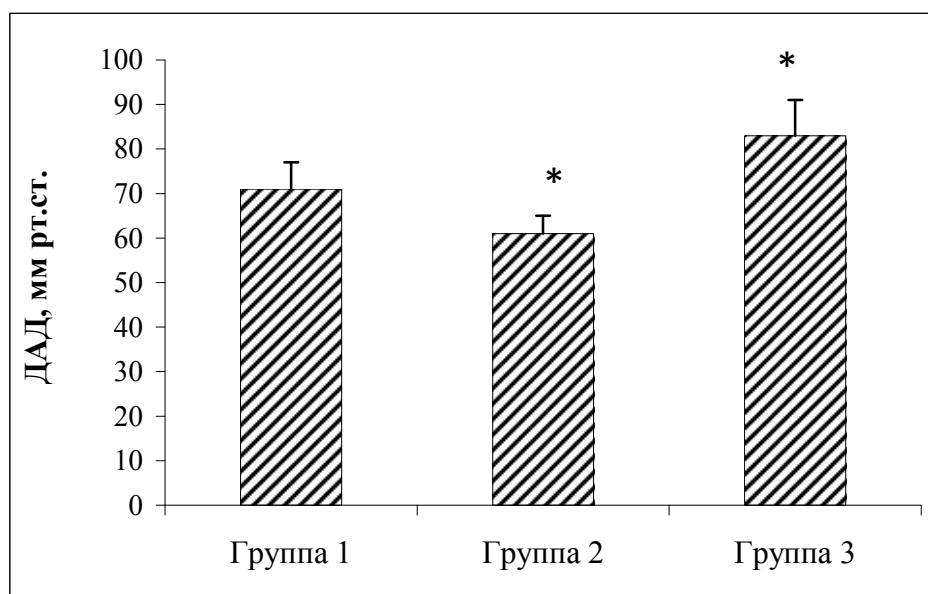


Рисунок 35 – Разница величины диастолического артериального давления (ДАД) в трех сравниваемых группах;

*– различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных группы 1.

Таким образом, у лиц с относительно низким диастолическим артериальным давлением (но в пределах нормы) отмечалась самая высокая концентрация АТФ в эритроцитах, тогда как при самых больших величинах ДАД, напротив – выявили низкое содержание АТФ в клетках (рис. 36).

Кроме того, было установлено, что между концентрацией АТФ в эритроцитах и величиной ДАД имела отрицательная корреляция. При этом в группе сравнения коэффициент корреляции составил $-0,402$; у лиц с относительно низким ДАД $r = -0,438$, а в группе 3 (относительно высокое ДАД), $r = -0,750$. Еще более высокие коэффициенты корреляции в этой группе были обнаружены между САД и АТФ ($r = -0,898$).

При сопоставлении микрореологических характеристик и концентраций АТФ в них, было установлено, что во всех трех группах наблюдений имела положительная корреляция аденозинтрифосфата и ИУЭ. При этом умеренная корреляция была найдена только для групп 1 ($r = 0,582$; $p < 0,05$) и 2 ($r = 0,490$;

$p < 0,05$), у лиц третьей группы коэффициент корреляции был равен всего 0,300 ($p > 0,05$).

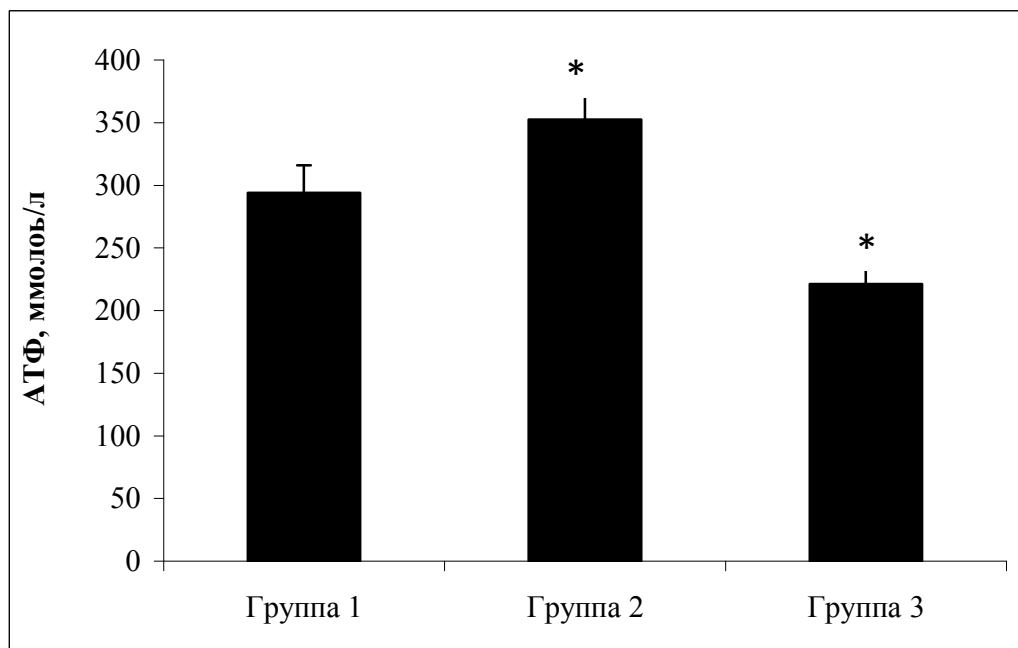


Рисунок 36 – Величины концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах лиц с разной величиной диастолического артериального давления; *– различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных группы 1.

3.4.7 Изменение микрореологических характеристик эритроцитов под влиянием продуктов метаболизма АТФ

Известно, что в процессе экзоцитоза АТФ поступает из эритроцитов в плазму крови, где происходит деградация этой молекулы до АДФ и аденозина. Последние могут быть лигандами не только для рецепторов эндотелиальных клеток, но и связываться с соответствующими мембранными рецепторами зрелых эритроцитов. Последнее обстоятельство позволяет предполагать, что эритроциты в этом случае могут изменить свои микрореологические свойства.

Для проверки этого предположения эритроциты инкубировали с аденозином и АДФ, с последующей регистрацией их микрореологических характеристик. Как видно из данных, приведенных в таблице 45, вязкость суспензии эритроцитов снижалась на 6% ($p < 0,05$) при инкубации с аденозином, что сочеталось с заметным приростом деформируемости индивидуальных клеток

на 9% ($p<0,05$). Следовательно, в целом, потоковая деформация эритроцитов умеренно возрастает при действии на клетки аденозина.

Таблица 45 – Изменение микрореологических показателей эритроцитов под влиянием инкубации с аденозином, ($M\pm\sigma$; $n=16$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	Аденозин, 10,0 μ M
η_c , мПа·с	3,73 $\pm$ 0,36	3,50 $\pm$ 0,22*
ИУЭ, отн. ед.	0,218 $\pm$ 0,011	0,237 $\pm$ 0,010*
M_5 , отн.ед.	7,06 $\pm$ 0,33	5,46 $\pm$ 0,35*

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

* – различия достоверны при $p<0,05$ относительно данных контроля.

Аденозин существенно и положительно повлиял на агрегацию эритроцитов. Она достоверно снизилась после инкубации с ним, на 23% (табл. 45).

Другой продукт распада АТФ – аденозиндифосфат повлиял на микрореологию эритроцитов сходным с аденозином образом. Так вязкость суспензии снизилась на сопоставимую величину: на 5% ($p<0,05$). При этом индекс удлинения эритроцитов увеличился под влиянием АДФ на 7% (табл. 46).

Таблица 46 – Изменение микрореологических показателей эритроцитов под влиянием инкубации с АДФ, ($M\pm\sigma$; $n=16$)

Показатель	Изотонический раствор NaCl	АДФ, 10,0 μ M
η_c , мПа·с	3,56 $\pm$ 0,28	3,38 $\pm$ 0,24*
ИУЭ, отн. ед.	0,214 $\pm$ 0,012	0,229 $\pm$ 0,009*
M_5 , отн.ед.	6,78 $\pm$ 0,24	6,16 $\pm$ 0,20*

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;

* – различия достоверны при $p<0,05$ относительно данных контроля.

Агрегация эритроцитов под влиянием АДФ снизилась, однако менее заметно, по сравнению с аденозином, всего на 9% (рис. 37), однако статистически достоверно ($p < 0,05$).

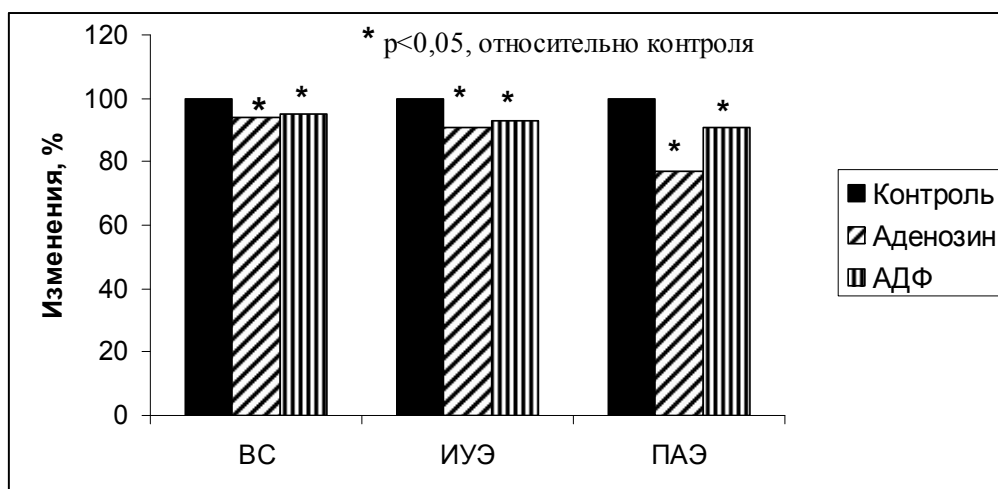


Рисунок 37 – Изменение микрореологических характеристик эритроцитов (в % к контролю) под влияние инкубации с аденозином (10,0 μM) и АДФ (10,0 μM).

Обозначения: ВС – вязкость суспензии эритроцитов; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; ПАЭ – показатель агрегации эритроцитов; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных контроля.

Таким образом, *in vitro* опыты показали, что продукты метаболизма АТФ, такие как аденозин и АДФ, попадая в суспензионную среду эритроцитов (в плазму крови) могут оказать регуляторное влияние на микрореологическое поведение эритроцитов, и в том числе, оптимизировать их деформируемость и снизить агрегируемость. Все это в комплексе обеспечить более эффективную перфузию тканей.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важным интегральным показателем функционального состояния организма и степени его адаптации к разным факторам среды является уровень его аэробного потенциала или величина физической работоспособности. Показателем этой работоспособности организма является величина максимального потребления кислорода (МПК) (Карпман В.Л., 2012). МПК можно рассматривать как интегральный критерий эффективности адаптивного потенциала организма (Карпман В. Л. и соавт., 1988; Аулик И. В., 1990; Белоцерковский, З. Б., 2009; Солодков А. С., 2014).

При анализе комплекса гематологических, гемореологических и микроциркуляторных показателей у лиц с величиной артериального давления на уровне медианы, было установлено, что они соответствовали нормальным значениям и адекватно изменялись при тестирующей физической нагрузке. Полученный комплекс характеристик обеспечивал лицам группы с величиной АД на уровне медианы МПК, рассчитанное на килограмм массы тела, равное, в среднем $52,5 \pm 11,1$ мл/мин/кг (рис. 38). Эта величина аэробного потенциала организма достаточно высокая и может обеспечить эффективную адаптацию к физическим нагрузкам (Белоцерковский З. Б., Любина Б. Г., 2012).

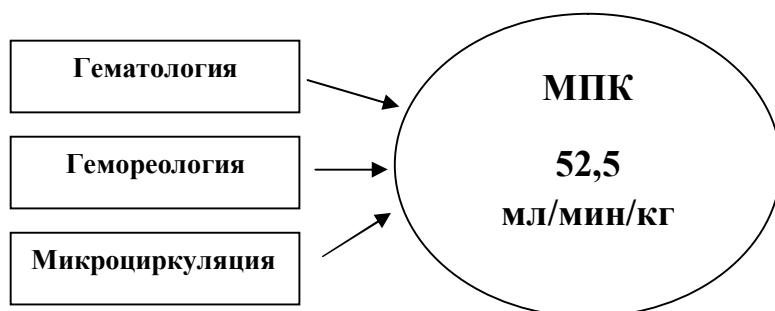


Рисунок 38 – Схема соотношения гематологических, гемореологических и микроциркуляторных характеристик с максимальным потреблением кислорода у лиц группы 1 (величина АД на уровне медианы).

Достаточно высокий уровень МПК, определенный на основе нагрузочного тестирования, сочетался со статистически достоверным приростом числа функционирующих капилляров и величиной микрососудистой перфузии. Последняя возрастала под влиянием нагрузки на 49% по сравнению с уровнем покоя.

При анализе полученных результатов было установлено, что гемореологические характеристики умеренно коррелировали с величинами артериального давления. Так, вязкость плазмы имела положительную взаимосвязь с величиной диастолического ($r=0,483$, $p<0,05$) и среднего давления ($r=0,581$, $p<0,05$), а текучесть цельной крови (величина обратная вязкости) заметно коррелировала с показателем эффективности транспорта кислорода ($r=0,657$, $p<0,05$). О важной роли деформируемости эритроцитов в транспорте O_2 свидетельствует отрицательная корреляция индекса ригидности эритроцитов и показателя эффективности транспорта кислорода ($r = -0,669$, $p<0,05$).

При анализе комплекса функциональных характеристик организма у лиц с пониженным артериальным давлением было установлено, что у них меньшие, чем в группе 1 величины АД, тем не менее, сочетались со сходной величиной МПК. Результаты исследования свидетельствуют о том, что снижение одних характеристик могло быть компенсировано приростом других (табл. 47). О возможности компенсации одних функциональных параметров изменением других характеристик функций могут свидетельствовать отрицательные корреляции между величинами артериального давления и вязкостью плазмы, крови и гематокрита:

- 1) ДАД – ВК1, $r = -0,330$;
- 2) ДАД – ВК6, $r = -0,353$;
- 3) АДср. – ВП, $r = -0,391$;
- 4) ДАД – Нсг, $r = -0,306$.

При этом снижение тонуса сосудов и возможное уменьшение перфузионного давления (Фолков Б., Нил Э., 1976) вероятно, компенсируется более выраженной текучестью крови (London M., 1997). Об этом

свидетельствовали не только низкие величины вязкости крови, плазмы и гематокрита, но и наличие указанных выше отрицательных корреляций артериального давления и ряда реологических характеристик крови. О наличии связи диастолического давления и вязкости крови указывали и другие авторы (Dintenfass L., 1981; Ajmani R., 1997).

Таблица 47 – Различия (в %) функциональных показателей между лицами группы с пониженным артериальным давлением и группы сравнения (АД на уровне медианы)

Показатель	Усредненные данные групп показателей функций	Отдельные показатели
МПК/кг	+ 2	МПК/кг +2
Гематологические показатели	– 3	Hct – 6 Hb – 6 МСНС +2
Показатели АД	– 16	САД – 15 ДАД – 18 АДср – 14
Макрореологические характеристики крови	– 11	ВК ₁ – 9 ВК ₆ – 16 ВП – 7
Микрореологические характеристики эритроцитов	– 6	ПАЭ – 10 ВС – 6 ИУЭ – 3
Показатели микроциркуляции до нагрузки	+ 2	ФПК – 3 AVG + 5 ABC + 3
Показатели микроциркуляции после нагрузки	0	ФПК – 1 AVG + 3 ABC – 3

Известно, что текучесть крови как величина обратная ее вязкости, главным образом зависит от гематокрита и вязкости плазмы (Левтов В. А. и соавт., 1982; Галенок В. А. и соавт., 1987; Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009; Stoltz J. F. et al.,

1995). Анализ параметров гемореологического профиля у лиц с пониженным АД показал, что в отличие от группы сравнения, текучесть цельной крови и ее транспортный потенциал в большей степени зависит не от гематокрита, а от вязкости плазмы. Об этом свидетельствовал и корреляционный анализ. Из которого следует, что между вязкостью крови и плазмы имеется достаточно тесная положительная корреляционная связь ($r=0,717$, $p<0,05$), тогда как с гематокритом вязкость крови коррелировала менее выражено ($r=0,515$; $p<0,05$). Следовательно, можно заключить, что на 51% вязкость цельной крови зависит от варьирования величины вязкости плазмы и на 27% от гематокрита. Более существенная роль в изменении внутрисосудистой текучести цельной крови вязкости плазмы у лиц с относительно низким давлением имеет и регуляторное значение для тонуса артериол и, следовательно, для величины артериального давления. Известна важная сосудорегулирующая роль вязкости плазмы (Tsai A. G. et al., 2005; Martini J. et al., 2006; Cabrales T., Tsai A. G., 2006; Salazar Vázquez B. Y. et al. 2009). В целом, на долю двух основных факторов, определяющих текучесть крови, приходится 78% и становится очевидной меньшая роль гематокрита в изменении вязкости цельной крови у лиц с пониженным АД (рис. 39). Тогда как для лиц группы сравнения была характерна выраженная зависимость вязкости крови от концентрации эритроцитов.

Таким образом, в условиях снижения артериального тонуса происходит значительно больший вклад вязкости плазмы в изменения текучести цельной крови. И это не случайно, поскольку известна важная роль вязкости крови и особенно плазмы в регуляции тонуса артериол (Tsai A. G. et al., 2005; Cabrales P. et al., 2006; Salazar Vázquez B. Y. et al., 2011). Оптимальная вязкость плазмы обеспечивает необходимую величину напряжения сдвига на стенке сосудов и тем самым способствует выделению эндотелиальными клетками оксида азота для последующей регуляторной вазодилатации (Tsai A. G., Intaglietta M., 2001; Villela N. R. et al., 2009).

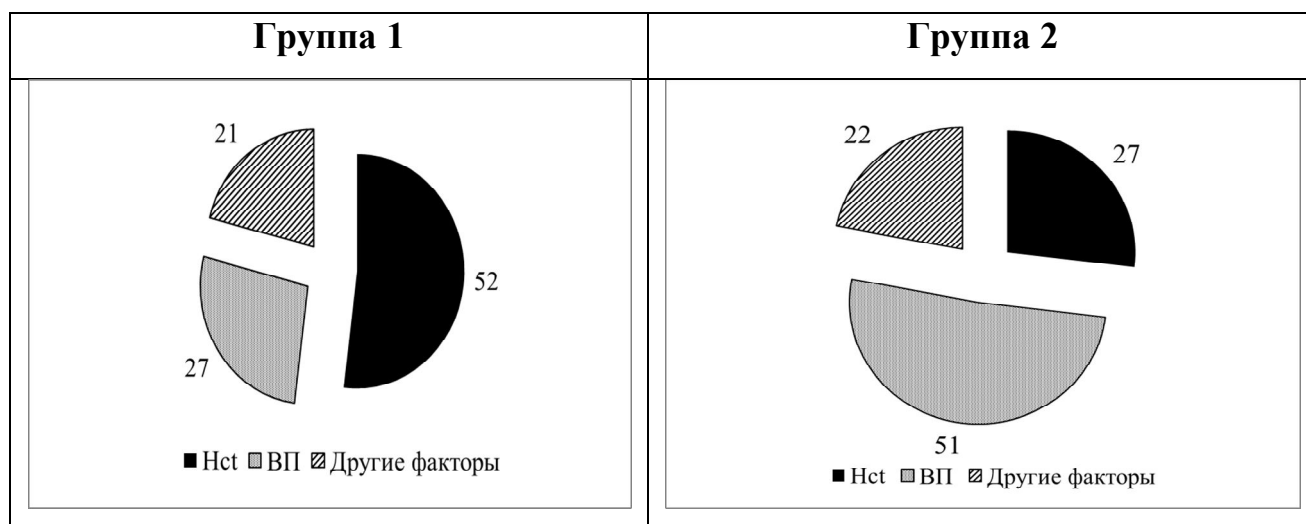


Рисунок 39 – Распределение (в %) основных макрореологических факторов, определяющих вязкость цельной крови в двух группах наблюдений.

Обозначения: *Hct* – гематокрит; *ВП* – вязкость плазмы.

Кроме того, при анализе течения крови в системе сосудов микроциркуляции плазму крови рассматривают в качестве смазывающего слоя между движущимися клетками и стенкой сосуда (Левтов В. А. и соавт., 1982; Gaetgens P., 1987). Толщина этого пристеночного слоя плазмы возрастает при повышении скорости течения, усилении агрегатообразования и увеличении напряжения сдвига (Каро К. и соавт., 1981; Pries A. R., Secomb T. W., 2003; Cokelet G., Meiselman H., 2007). Умеренное снижение вязкости плазмы (на 7%) может позитивно сказаться на повышении скорости течения крови в путях микроциркуляции (Левтов В. А. и соавт., 1982) и, следовательно, на оптимизации перфузии ткани.

Макрореологические характеристики у лиц с пониженным АД несколько отличались от таковых в группе сравнения. Особенно это касалось агрегации эритроцитов. Она оказалась на 10% меньше, чем у лиц с АД на уровне медианы. Это снижение было параллельным выраженному уменьшению вязкости крови при низких скоростях сдвига и подтверждало взаимосвязь этих характеристик положительной корреляцией. Известно, что агрегация эритроцитов оказывает существенное влияние на текучесть крови при низких скоростях сдвига (Тихомирова И. А. и соавт., 2011; Ajmani R. 1997; Baskurt O. et al., 2007). Это нашло свое подтверждение, в том, что выявлена группа положительных

корреляций между показателями агрегации М5 ($r=0,489$) и М10 ($r=0,514$), а также М15 ($r=0,454$) и М110 ($r=0,601$) с величиной вязкости крови при низкой скорости сдвига.

Если на уровне крупных сосудов можно прогнозировать заметно большую текучесть цельной крови у лиц группы 2, по сравнению с группой 1, то этого нельзя сказать о микрореологическом уровне. С другой стороны, известно, что эффективность деформационного пассажа эритроцитов через пути микроциркуляции зависит от взаимодействия двух групп факторов: внешних деформирующих и внутренних способностей самих клеток к деформации (Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009; Maeda N. et al., 1983; Kon K. et al., 1987). Что касается внешних факторов (среднее динамическое АД, вязкость плазмы и гематокрит), то их величины были меньшими, чем в группе сравнения в среднем на 9%. Тогда как, собственная деформируемость эритроцитов изменилась не более чем на 5%. Следовательно, у лиц группы 2 был дефицит деформирующих факторов некомпенсированный их собственной способностью к деформации (рис. 40).

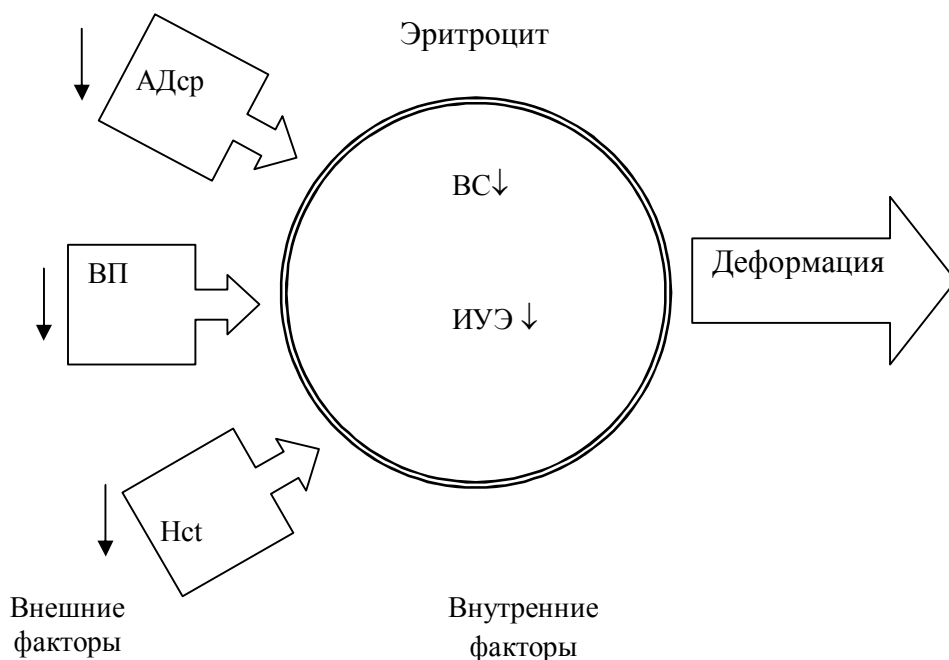


Рисунок 40 – Схема, иллюстрирующая соотношение внешних, деформирующих эритроцит факторов (*АДср*, *ВП*, *Нсг*) и внутренних деформационных свойств самой клетки – ее деформируемости (*ВС*, *ИУЭ*, *Тк*) у лиц с пониженным артериальным давлением.

Интегральный показатель адаптированности организма – величина максимального потребления кислорода (Карпман В. Л., 2012) у лиц с повышенным артериальным давлением была на 12% меньше, чем в группе сравнения (группа 1). Это сочеталось с разницей артериального давления (усреднено по трем показателям) на 15% (табл. 48). При этом МПК отрицательно коррелировало с величиной систолического артериального давления ($r = -0,488$, $p < 0,05$) и несколько более выражено с ДАД ($r = -0,582$, $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что в условиях повышенного АД транспорт кислорода и его утилизация тканями ухудшены. К этому снижению аэробного потенциала организма лиц группы 3 могли привести некоторые негативные изменения микроциркуляции и гемореологии. В частности, отрицательная корреляция между МПК и вязкостью крови ($r = -0,512$, $p < 0,05$) служит подтверждением этому. При этом гематологические характеристики, определяющие кислородную емкость крови (Галенок В. А. и др., 1987; Lowe G. D., 1988), практически не изменялись (Hb, Hct и MCHC), их разница с группой 1 не превышала 2%.

Повышенное давление у лиц группы 3 сочеталось с такими изменениями гемореологического профиля, при которых проявляется снижение текучести крови, как на уровне макро- так и микроциркуляции. В том числе, отмечалась более высокая вязкость крови из-за прироста вязкости плазмы. Последняя положительно коррелировала с величиной диастолического давления ($r = 0,496$; $p < 0,05$) и с АДср ($r = 0,581$; $p < 0,05$). Кроме того, выявлена корреляция ДАД с вязкостью крови при низких скоростях сдвига ($r = 0,552$; $p < 0,05$).

Что касается микроциркуляции, то функциональная плотность капилляров умеренно снижена, вместе с уменьшением микрососудистой перфузии. При этом ФПК коррелировала с гематокритом ($r = -0,735$; $p < 0,05$) и вязкостью цельной крови ($r = -0,679$; $p < 0,05$). Следовательно, нарастание вязкости крови находится в отрицательной взаимосвязи с плотностью капилляров и микрососудистой перфузией. Известно, что умеренное повышение вязкости цельной крови, плазмы или гематокрита может положительно сказаться на числе функционирующих капилляров (Késmárky G., 2008; Salazar Vázquez B. Y. et al., 2009).

Таблица 48 – Различия (в %) функциональных показателей между лицами группы с повышенным артериальным давлением относительно группы сравнения (АД на уровне медианы)

Показатель	Усредненные данные групп показателей функций	Отдельные показатели
МПК/кг	– 12	МПК/кг –12
Гематологические показатели	– 2	Hct + 2 Hb – 5 МСНС – 3
Показатели АД	+15	САД +13 ДАД + 19 АДср +13
Макрореологические характеристики крови	+ 13	ВК1 + 14 ВК6 +17 ВП + 7
Микрореологические характеристики эритроцитов	+ 11	ПАЭ + 30 ВС + 7 ИУЭ – 5
Показатели микроциркуляции до нагрузки	– 12	ФПК – 8 AVG – 4 ABC – 24
Показатели микроциркуляции после нагрузки	– 18	ФПК – 10 AVG – 19 ABC – 25

Однако в условиях нарушения сосудистого тонуса, вероятно, резервов открытия дополнительных капилляров недостаточно. Об этом могут свидетельствовать и результаты пробы с тестирующей физической нагрузкой. По данным лазерной доплеровской визуализации прирост микрососудистой перфузии составил только 25%, тогда как в группе 1 и группе 2, он был в два раза больше (рис. 41).

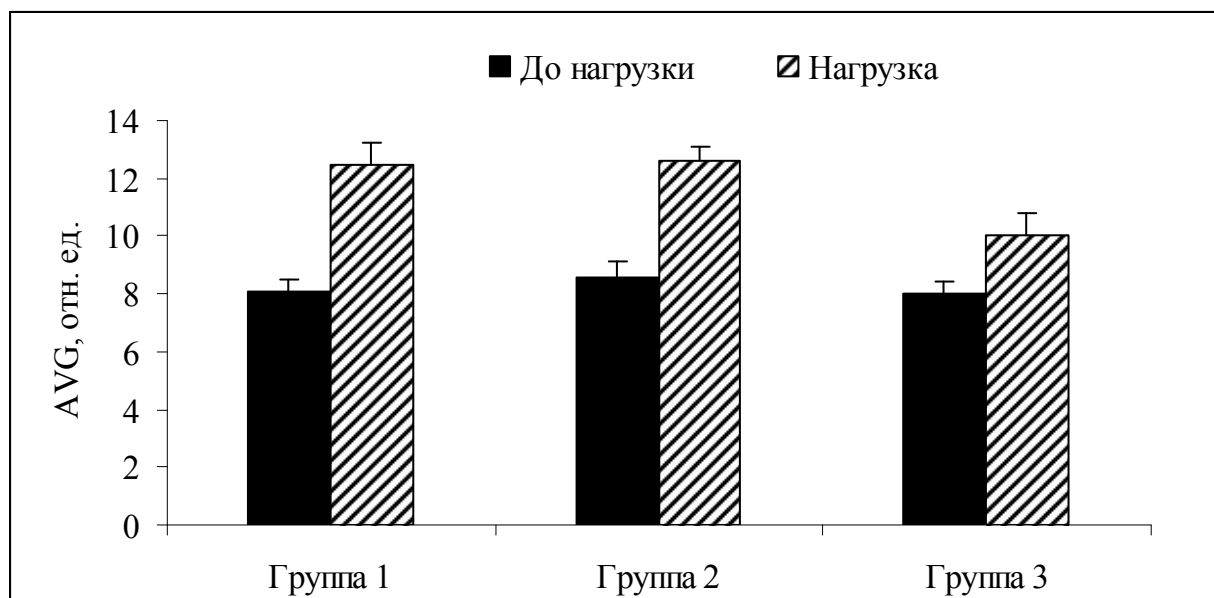


Рисунок 41 – Сравнение величины микрососудистой перфузии после выполнения тестирующей физической нагрузки у лиц трех групп наблюдения.

Обозначения: *AVG* – показатель микрососудистой перфузии, полученный методом лазерной доплеровской визуализации (LDI метод).

Если сравнить характер и выраженность различий гемореологии и микроциркуляции в двух группах: с пониженным и повышенным артериальным давлением, относительно группы 1, то становится очевидным, что изменения основных параметров гемореологического профиля у лиц с повышенным давлением более существенны и имеют негативную направленность (рис. 42). Они вероятно и определяют снижение аэробного потенциала организма и могут быть причиной изменений микроциркуляции, ее внутрисосудистого компонента (прирост агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости).

Анализ микрореологической части гемореологического профиля показал, что у лиц с повышенным артериальным давлением было такое соотношение внешних деформирующих факторов (повышенное АД, прирост вязкости плазмы и немного увеличенный гематокрит) и собственной способности эритроцитов к деформации (увеличение ригидности, вязкости суспензии и снижение ИУЭ).

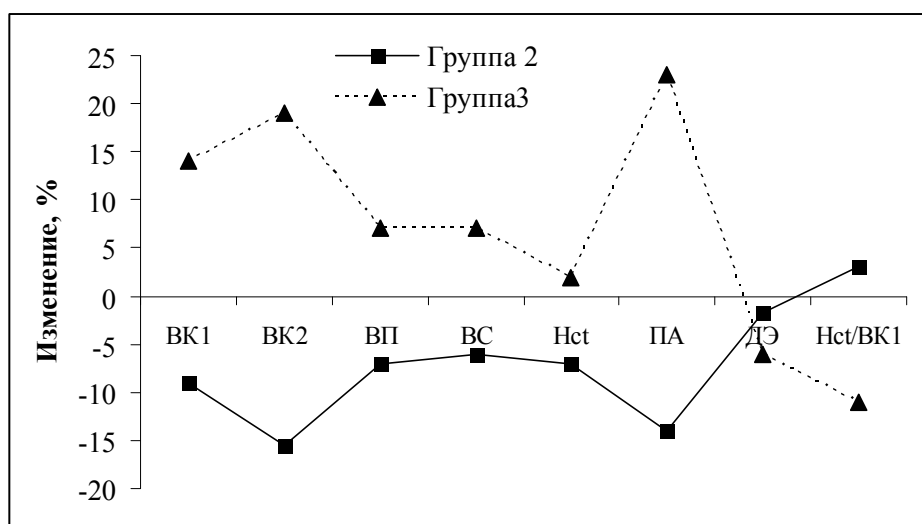


Рисунок 42 – Гемореологические профили лиц двух групп наблюдения: с пониженным артериальным давлением (группа 2) и повышенным АД (группа 3).

Обозначения: *ВК1* – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; *ВК2* – вязкость крови при низких скоростях сдвига; *ВП* – вязкость плазмы; *ВС* – вязкость суспензии; *Hct* – гематокрит; *ПА* – показатель агрегации эритроцитов; *ДЭ* – деформация эритроцитов; *Hct/ВК1* – индекс эффективности транспорта кислорода кровью.

Действительно, умеренно повышенная вязкость суспензионной среды эффективно передает сдвиговое напряжение на эритроциты (Каро К. и соавт., 1981; Баталова Е. А., 2010; Kon K. et al., 1983; Nash G. B., Meiselman H. J., 1991). Поэтому прирост среднего АД как движущей силы, может быть более эффективно передан через плазму, вязкость которой умеренно повышена (рис. 43). Реализация этих механизмов может компенсировать сниженную собственную деформируемость эритроцитов лиц группы 3. Это служит подтверждением большего вклада реологического компонента в общее сопротивление кровотоку у лиц с умеренно повышенным артериальным давлением. А наличие отрицательной корреляции между ФПК и относительной вязкостью ($r = -0,657$; $p < 0,05$) вместе со снижением плотности капилляров у лиц группы 3 указывало на возможный вклад реологических и микрососудистых характеристик в формирование паттерна повышенного артериального давления. Возникает вопрос о координации микрореологических – внутрисосудистых и микрососудистых параметров.

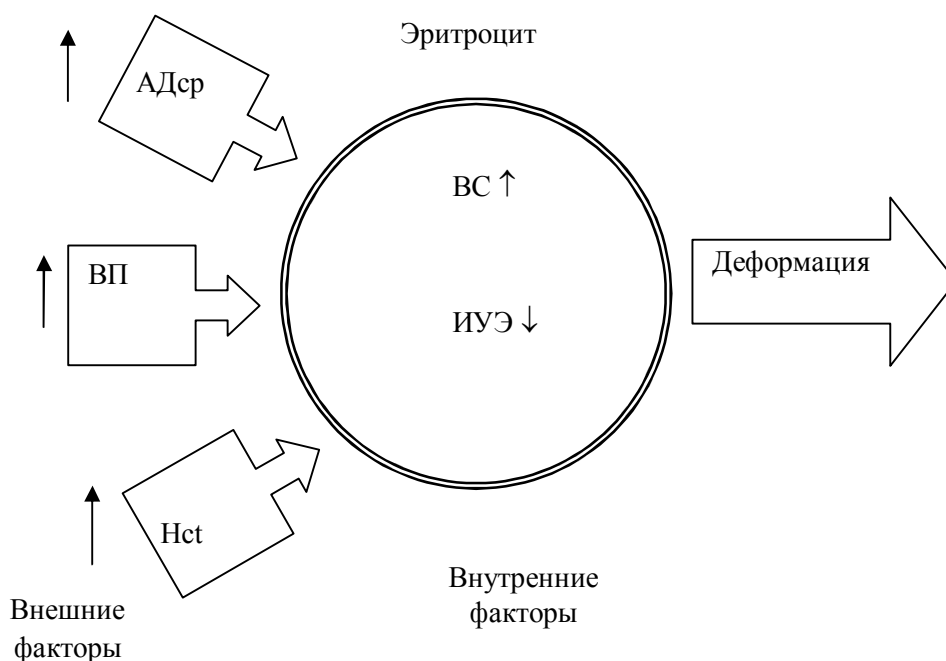


Рисунок 43 – Схема, иллюстрирующая соотношение внешних, деформирующих эритроцит факторов (АДср, ВП, Нсг) и внутренних деформационных свойств самой клетки – ее деформируемости (ВС, ИУЭ, Тк) у лиц с повышенным артериальным давлением.

Полученные результаты исследования позволяют выделить несколько регуляторных путей, в которых инициатором микрососудистых ответов может быть первичное изменение гемореологических характеристик.

Первое – это участие вязкости плазмы в регуляции микрососудистой перфузии. Из данных литературы известно, что умеренное повышение вязкости плазмы может запускать регуляторный каскад, который включает прирост напряжения сдвига на стенке сосуда с последующей продукцией NO и вазодилатацией артериол (Tsai A. G., Intaglietta M., 2001; Villela N. R. et al., 2009; Salazar Vázquez B. Y. et al., 2011). Умеренное повышение вязкости плазмы у лиц с относительно высоким АД могло бы запустить этот механизм, однако опыты показали, что функциональная плотность капилляров и микрососудистая перфузия как в покое, так и при мышечной нагрузке, были меньшими в данной группе наблюдений. Следовательно, роль вязкости плазмы как регулятора тонуса артериол в данных условиях была несущественной. Вероятнее всего мог быть

активным *второй*, гемореологический путь регуляции. У лиц группы 3 выявлено достоверно меньшее содержание АТФ в эритроцитах. Известно, что в условиях механического стресса и гипоксии эритроциты выделяют аденозинтрифосфат, который в плазме распадается на АДФ и аденозин (Ellis C. G. et al., 2012). Последние соединения могут стать лигандами для пуриnergических рецепторов эндотелиальных клеток (типа P2Y). Активация этих рецепторов стимулирует выделение NO клетками эндотелия (Adderley S. P. et al. 2010). Эти сигнальные молекулы диффундируют в направлении гладкомышечных клеток артериол, приводя к их релаксации (Ellsworth M. L. et al., 1995). Снижение потенциала выделения этой сигнальной молекулы (АТФ) из-за уменьшения содержания в эритроцитах может быть причиной повышения тонуса артериол и мелких артерий и снижения микрососудистой перфузии, зарегистрированной у лиц данной группы (рис. 44). Поскольку наблюдали именно два параллельно существующих явления: 1) снижение концентрации АТФ в эритроцитах и 2) комплекс микрососудистых изменений, включающий уменьшение ФПК, микрососудистой перфузии (в том числе и при мышечной нагрузке) и уменьшение относительного калибра артериол (по сравнению с венами).

Другой линией доказательств возможного участия АТФ в регуляции сосудистого тонуса является наличие корреляций между содержанием АТФ в эритроцитах и уровнем АД. Так, у лиц с относительно низким АД и самой высокой концентрацией АТФ в эритроцитах, коэффициент корреляции (между АТФ и ДАД был равен $r=-0,438$, а с САД $r=-0,411$). Тогда как у лиц группы 3 были найдены более высокие коэффициенты корреляции: так между САД и АТФ, $r=-0,898$, а ДАД и АТФ, $r=-0,750$. Эти отрицательные корреляции могут свидетельствовать о том, что снижение АТФ в эритроцитах лиц с повышенным артериальным давлением уменьшает их регуляторный потенциал для резистивных сосудов. С другой стороны, у лиц с пониженным АД имелись более выраженные положительные взаимосвязи между АТФ и ФПК, по сравнению с другими группами (табл. 49).

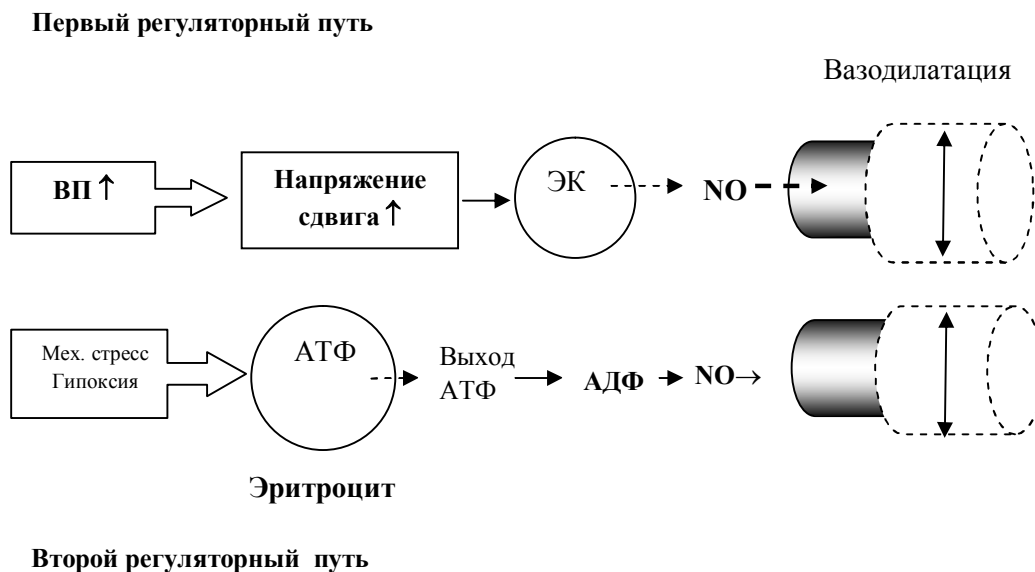


Рисунок 44 – Два регуляторных пути, сочетающие участие гемореологических и микрососудистых характеристик.

Обозначения: *ВП* – вязкость плазмы; *ЭК* – эндотелиальная клетка; *NO* – оксид азота; *АТФ* – аденозинтрифосфат; *АДФ* – аденозиндифосфат.

Возможно, что снижение системного артериального давления у лиц группы 2 связано с несколькими механизмами, и в том числе с участием эритроцитов (высокая концентрация регуляторных молекул АТФ в эритроцитах) в адаптивных реакциях микрососудистого русла (Ellsworth M. L. et al., 1995; Reglin B. et al., 2009) и через этот уровень интеграции, воздействие на системное артериальное давление.

Таблица 49 – Коэффициенты корреляции между функциональной плотностью капилляров (ФПК) и содержанием АТФ в эритроцитах: в состоянии покоя и при действии тестирующей нагрузки

Корреляции	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФПК – АТФ (в покое)	0,432	0,536	0,413
ФПК – АТФ (после нагрузки)	0,511	0,800	0,482

Известно, что выделенный из эритроцитов аденозинтрифосфат может повлиять и на сами клетки (аутокринная петля). Эритроциты имеют пуринергические (типа P2Y₁₃) и аденозиновые рецепторы (Olearczyk J. J. et al., 2004; Sprague R., 2007) и продукты деградации АТФ: АДФ и аденозин, могут активировать эти рецепторы и запускать внутриклеточный молекулярный каскад, конечным звеном которого является фосфорилирование ключевых белков мембранного цитоскелета и прирост деформируемости клетки в целом (Manno S. et al., 2005; Mohandas N., Gallagher P. G. 2008; De Oliveira S. et al., 2008).

Действительно, была выявлена положительная корреляция между содержанием АТФ в эритроцитах и индексом их удлинения ($r = 0,582$; $p < 0,05$). При этом умеренная корреляция была найдена только для групп 1 и 2, у лиц третьей группы коэффициент корреляции был равен всего 0,300 ($p > 0,05$).

Полученные результаты исследования и литературные данные позволяют заключить, что эритроциты активно участвуют в регуляции микроциркуляции. Это их «внешняя» регуляторная функция. Однако на уровне обменных капилляров требуется эффективный деформационный поток самих эритроцитов, поскольку, во-первых, диаметр эритроцитов, как правило, больше калибра капилляров и, во-вторых, у капилляров отсутствуют мышечные элементы в стенке и их резерв дилатации не превышает 6-8% (Куприянов В. В. и соавт., 1975; Fung Y., 1966; Honig C., Odoroff C., 1980; Secomb T. W., 1987). Следовательно, улучшить перфузию капилляров и оксигенацию тканей можно за счет позитивного изменения (прироста) деформируемости эритроцитов и снижения их агрегации. Другими словами, необходимо повысить эффективность внутрисосудистого фактора микрокровотока. Такая «срочная» адаптация формы клетки к конструктивным особенностям сосудистой системы должна реализовываться, по крайней мере, в двух ее отделах: на уровне легочных капилляров и в системных микрососудах.

Следовательно, эритроциты должны быть в этих сосудистых регионах *пластичными* и легко деформируемыми, а в кровотоке с большими напряжениями сдвига (аорта, полости сердца, магистральные артерии) – мембрана клеток должна

быть *стабильной* и не допускать ее фрагментации (Mohandas N., Gallagher P. G. 2008). Для решение этих задач зрелые эритроциты сохранили многие элементы молекулярных сигнальных каскадов – рецепторы, ферменты и ионные каналы, активация которых приводит к изменениям микрореологических свойств эритроцитов (Minetti G. et al., 2004; Manno S. et al., 2005; Muravyov A. V., Tikhomirova I. A., 2014).

Одной из задач исследования было изучение микрореологических ответов эритроцитов на химические соединения, служащие в организме в качестве первых посредников при активации рецепторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов. Для этого эритроциты инкубировали с рядом биологически активных веществ и регистрировали их микрореологические свойства.

Для обеспечения энергией всех процессов в эритроцитах и в том числе, для синтеза АТФ, необходимо поступление глюкозы в клетку. Для адекватного поступления глюкозы в клетки и, в том числе, в эритроциты необходимо участие инсулина (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989). Транспорт глюкозы в эритроциты осуществляется при помощи специального транспортера GLUT-1, встроенного в плазматическую мембрану (Lee A. D. et al., 1997). Однако кроме участия в метаболизме глюкозы клетками, инсулин может влиять на другие клеточные функции и в том числе, на микрореологию эритроцитов (Булаева С. В. и соавт., 2007; Datta-Roy A. et al., 1985). Сам инсулин может связываться с рецепторами зрелых человеческих эритроцитов (Harrison M. L., 1994). При инкубации эритроцитов с этим гормоном наблюдали достоверное снижение вязкости суспензий эритроцитов на 10% и прирост их деформируемости на 16% ($p < 0,05$). Что касается агрегации эритроцитов, то она уменьшалась под влиянием инсулина почти на треть (на 32%, $p < 0,05$). Один из механизмов влияния инсулина на микрореологические свойства эритроцитов может быть связан с его способностью активировать протенинкиназу C (ПКС-зета), имеющуюся в человеческих эритроцитах (Ceolotto G. et al., 1999; Sauvage M. et al., 2000). Было показано, что ее стимулирование фоболовым эфиром сочеталось с умеренным приростом деформируемости эритроцитов (Маймистова А. А. и соавт., 2010; de Oliveira S. et

al., 2008). Далее сигнальный каскад включает трансмембранные белки (полоса 3) и белки цитоскелета: полоса 4.1 и полоса 4.9, аддуцин, анкирин, актин и спектрин (Semplicini A. et al., 1996). При этом фосфорилирование ключевых белков по серин-триониновым (полоса 4.1) или тирозиновым (полоса 3) остаткам сопровождается повышением пластичности мембраны и деформируемости эритроцитов в целом (Ling E. et al., 1988; Manno S. et al., 2005; Nunomura W, Takakuwa Y., 2006).

Инсулин управляет ассимилятивными процессами в клетках и способствует накоплению вещества и энергии в них, с другой стороны, катехоламины (агонисты адренорецепторов) регулируют другую сторону метаболического процесса – диссимиляцию и стимулируют выделение энергии клетками (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Эллиот В., Эллиот Д., 2002). Хорошо известно, что на эритроцитах человека имеются функционально активные α - и β -адренорецепторы (Манухин Б. М., 1968; Bree F. et al., 1984; Sundquist J. et al., 1992; Norga J. F. et al., 2000). Следовательно, можно предполагать изменения основных функций этих клеток при связывании рецептором соответствующего лиганда (например, агониста адренорецепторов). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что адреналин умеренно повышал деформируемость эритроцитов (8%, $p < 0,05$), и на 26% ($p < 0,05$) их агрегацию. Такие изменения микрореологии эритроцитов под влиянием адреналина наблюдали и другие авторы (Тихомирова И. А. и соавт., 2006; Hilario S. et al., 1999).

Адреналин связывается как с альфа- так и бета-адренорецепторами (Lee A. D. et al., 1997). Для исследования роли указанных подтипов адренорецепторов в изменениях микрореологических характеристик эритроцитов были применены их соответствующие агонисты. При инкубации клеток с агонистом альфа-1-адренорецепторов фенилэфрином (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989) наблюдали выраженный прирост агрегации эритроцитов (52%, $p < 0,01$). Тогда как он мало повлиял на их деформируемость, изменения не превышали 3% и не были статистически достоверными. Таким же эффектом обладал и норадреналин – он существенно, на 61% ($p < 0,01$) увеличивал агрегацию

эритроцитов, но мало влиял на их деформируемость. Известно, что в отличие от адреналина, норадреналин преимущественно связывается альфа-адренорецепторами (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Ткачук В. А., 1998). Альфа-1-адренорецептор ассоциирован с кальциевым каналом и при его активации происходит усиление входа Ca^{2+} внутрь клетки (Christophersen P., Bennekou P., 1991; Bennekou P., 1993; Guimarães S., Moura D., 2001). Поэтому наблюдаемый прирост агрегации эритроцитов, при их инкубации с фенилэфрином, обусловлен именно этим механизмом. Это подтверждают опыты с инкубацией эритроцитов с кальциевым ионофором (A23187), с CaCl_2 и простагландином $\text{F}_{2\alpha}$ (Муравьев А. В., Тихомирова И. А., 2014). С другой стороны, блокирование входа кальция в эритроциты или его связывание в среде инкубации с помощью ЭГТА сопровождалось выраженным снижением агрегации (Муравьев А. В. и соавт., 2014).

На мембране эритроцитов человека имеются оба подтипа β -адренорецепторов (бета-АР) (Horga J. F. et al., 2000). Необходимо заметить, что бета-2-АР экспонировано на мембране почти в два раза больше, чем бета-1-АР подтип (Bree F. et al., 1984). С учетом этого обстоятельства клетки инкубировали с агонистом бета-2-АР метапротеренолом. При инкубации эритроцитов с этим препаратом их агрегация, хотя немного снизилась, однако изменения не превышали 6% и не были статистически достоверными. Другая микрореологическая характеристика – деформируемость, достоверно повышалась при действии метапротеренола. Прирост ИУЭ составил 12% ($p < 0,05$). Сигнальный путь, который начинается с активации бета-адренорецепторов, с последующей стимуляцией аденилатциклазы (АЦ) повышением концентрации циклического АМФ и активацией протеинкиназы А (ПКА) (Morris S. A., Bilezikian J. P., 1983; Stadel J. M. et al., 1983). ПКА может фосфорилировать полосу 4.1 мембраны эритроцита (Boivin P. et al., 1981; Ling E. et al., 1988) и главный элемент цитоскелета клетки – спектрин (Eder P. S. et al., 1986; Ling E. et al., 1988; Manno S. et al., 1995). Это сопровождается диссоциацией «тройного комплекса – полоса 4.1 – спектрин – гликофорин С» мембраны (рис. 45) и повышением ее пластичности,

а также деформируемости клетки в целом (Manno S. et al., 2005; Nunomura W., Takakuwa Y., 2006; Muravyov A. V., Tikhomirova I. A., 2013).

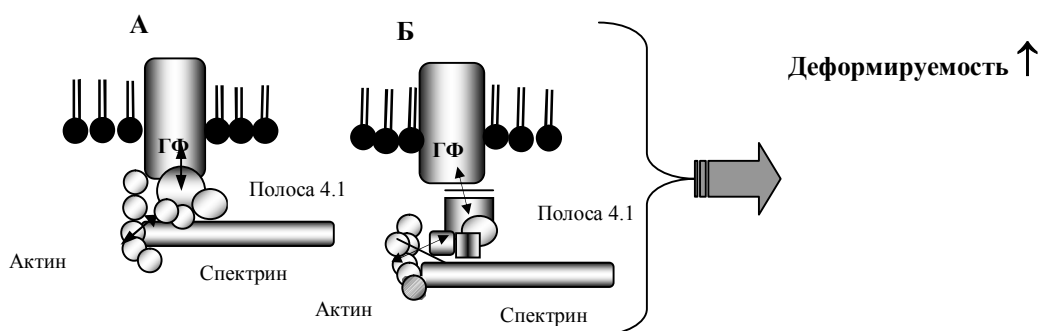


Рисунок 45 – Схема, иллюстрирующая диссоциацию тройного комплекса: «спектрин – актин – полоса 4.1 – гликофорин С» мембраны эритроцита при фосфорилировании полосы 4.1 протеинкиназой С (ПКС) по сериновым и трионинным остаткам.

Обозначения: А – дефосфорилированное состояние полосы 4.1; Б – фосфорилированное состояние полосы 4.1; ГФ – интегральный белок мембраны эритроцита гликофорин С.

Данные исследования роли метаболических гормонов (инсулина и адреналина) в регуляции микрореологии эритроцитов свидетельствуют о том, что оба повышают деформируемость клеток, что важно, как в состоянии покоя (инсулин), так и в условиях стресса и мышечных напряжений (адреналин). Тогда как агрегация эритроцитов изменялась по-разному: инсулин снижал ее, а адреналин – повышал. Наличие на мембранах эритроцитов подтипов альфа- и бета-адренорецепторов обеспечивает адреналину большую вариативность влияний на микрореологию эритроцитов чем инсулину.

Таким образом, способность отвечать на внеклеточные стимулы путем активации рецепторов разного типа позволяет адаптировать микрореологическое поведение эритроцитов под текущие метаболические нужды клеточных микрорайонов и запросы всего организма путем изменения эффективности транспорта кислорода эритроцитами.

В организме ацетилхолин часто вызывает противоположные адреналину (или норадреналину) функциональные ответы. Это проявилось и в отношении агрегации эритроцитов. При инкубации эритроцитов с этим соединением наблюдали снижение агрегации на 17% ($p < 0,01$) относительно контроля. Тогда как деформируемость изменялась мало (на 5-7%), но вместе с тем также как при инкубации с адреналином, эластичность мембран эритроцитов немного нарастала. Ацетилхолин действует на мускариновые рецепторы мембраны эритроцитов (Gnagey A. L. et al., 1999) повышает проницаемость мембран для Ca^{2+} . Это ведет к увеличению содержания цГМФ в клетке (Tang L. C., 1986). Вместе с тем эффекты цГМФ в клетках не всегда противоположны цАМФ (Ткачук В. А., 1983). Следовательно, можно полагать, что под влиянием ацетилхолина внутриклеточный сигнальный путь включает активацию Gs белков и в конечном итоге, фосфорилирование ключевых белков мембраны, активность которых необходима для срочного изменения микрореологии эритроцитов.

Эритроциты продуцируют АТФ, который по анионному каналу – белку полосы 3 поступает в плазму (Ellsworth M. L. 1995; Sprague R. S. et al., 2002). При этом во внеклеточной среде аденозинтрифосфат под действием эктонуклеотидаз быстро диссоциирует до АДФ, АМФ и аденозина (Зиганшина А. П. и соавт., 2012). Эти продукты метаболизма АТФ (аденозин и АДФ) становятся важными элементами молекулярных сигнальных путей для клеточного окружения (Bergfeld G. R., Forrester T., 1992; Burnstock G., 2000; Olearczyk J. J. et al., 2004).

Активация аденозиновых рецепторов запускает каскад, включающий: Gs-белки, аденилатциклазу, цАМФ и протеинкиназу (типа PKA) (Vaziri C., Downes C. P., 1992). Сравнение эффектов аденозина и АДФ на микрореологию эритроцитов показало, что при сходных концентрациях этих соединений снижающий агрегацию эффект аденозина были более выраженными, чем АДФ. Таким образом, можно заключить, что инкубация эритроцитов *in vitro* с аденозином и АДФ снижает агрегацию эритроцитов и немного положительно влияли на их деформируемость. Важно заметить, что эритроциты имеют пуринергические рецепторы P2Y₁₃, в качестве лигандов для них могут быть АТФ

и АДФ (Wang L., 2005; Sprague R. S. et al., 2010). Следовательно, может реализоваться петля отрицательной обратной связи, регулирующей выход АТФ из эритроцитов во внеклеточное пространство (Sprague R. S. et al., 2001). Кроме того, как было показано выше, активация указанных рецепторов ведет к позитивным сдвигам микрореологических характеристик эритроцитов. В этом случае, вероятно, наблюдается двойной позитивный регуляторный эффект: 1) регуляция тонуса артериол (их вазодилатация) и 2) комплекс микрореологических изменений эритроцитов, ведущих к их более эффективному прохождению через пути микроциркуляции (рис. 46).



Рисунок 46 – Схема, иллюстрирующая два регуляторных эффекта экзоцитоза АТФ: 1) Вазодилатация артериол; 2) Позитивное изменение микрореологических свойств эритроцитов.

Эритроциты участвуют в обмене оксида азота (Bor-Kukukatay M. et al., 2003; Kass D. A. et al., 2007). В этом случае NO может служить сигнальными молекулами и эндотелиальным клеткам и самим эритроцитам. Это подтверждалось тем, что достоверно снижалась агрегация и повышалась деформируемость эритроцитов при их инкубации со спермином – донором оксида азота. Механизм микрореологических эффектов NO обычно ассоциирован с

активацией цГМФ и снижением уровня внутриклеточного кальция. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в эритроцитах сопровождается снижением их агрегации и приростом пластичности (Oonishi T. et al., 1997; Муравьев А. В., Тихомирова И. А., 2014). Кроме того, оксид азота ингибирует высвобождение аденозинтрифосфата из эритроцитов посредством инактивации гетеротримерного Gi-белка (Olearczyk J. et al., 2004).

Примером паракринных регуляторных воздействий на микрореологию эритроцитов могут служить опыты с простагландинами. Так например, простагландины группы E и простациклин стимулируют аденилциклазу, через Gs-белки и положительно влияют на микрореологию эритроцитов (Sprague R. S. et al., 2002). Действительно, при инкубации эритроцитов с простагландином E_1 сильно снизилась их агрегация (на 24%, $p < 0,05$), а деформируемость, напротив – достоверно возросла на 21% ($p < 0,01$). С другой стороны, представители другой группы простагландинов – группы F (ПГФ_2) являются мощными стимуляторами входа кальция в клетки, поэтому его эффекты могут быть сходными с действием фенилэфрина. Результаты исследования показали, что действительно, ПГФ_2 выражено стимулировал агрегацию эритроцитов, на 77% ($p < 0,01$), тогда как их деформируемость несколько снизилась, на 7% ($p < 0,05$).

Таким образом, биологически активные соединения: гормоны, стимуляторы мембранных ионных каналов, паракринные агенты, влияющие на сосудистый тонус, оказывают заметное влияние на микрореологические характеристики эритроцитов и в случае положительного эффекта, способствуют более эффективной капиллярной перфузии, транспорту и доставке кислорода в ткани.

ВЫВОДЫ

1. У лиц, отличающихся низкими величинами артериального давления, не выявлено снижения аэробного потенциала организма, различий в основных показателях микроциркуляции в покое и при тестирующей нагрузке, а также не было найдено разницы реологической эффективности транспорта кислорода и деформируемости эритроцитов.

2. Гемореологический профиль лиц с пониженным АД характеризовался уменьшенной вязкостью цельной крови за счет снижения вязкости плазмы и агрегации эритроцитов. Эти макро- и микрореологические характеристики выражено коррелировали между собой, а также и с показателями АД.

3. У лиц с повышенным АД наблюдалось уменьшение плотности капилляров и микрососудистой перфузии, как в состоянии покоя, так и при тестирующей физической нагрузке. При этом сниженная величина МПК отрицательно коррелировала с показателями АД. Гемореологический профиль лиц с повышенным АД характеризовался относительно высокой вязкостью крови, плазмы, суспензии эритроцитов и их агрегации, при достоверно сниженном показателе эффективности транспортной функции крови. Это сочеталось с отрицательной корреляцией вязкости крови и функциональной плотности капилляров.

4. У лиц с пониженным АД отмечалась самая высокая концентрация АТФ в эритроцитах, тогда как при его самых больших величинах, напротив, выявили низкое содержание АТФ в клетках. Было установлено, что между концентрацией АТФ в эритроцитах и величиной ДАД имела отрицательная корреляция, при этом у лиц с повышенным АД коэффициент корреляции был наибольшим и составил $-0,750$. Кроме того, при сопоставлении микрореологических характеристик и концентраций АТФ в них было установлено, что во всех трех группах наблюдений имела положительная корреляция АТФ и деформируемости эритроцитов.

5. При стимулировании альфа-адренорецепторов и под влиянием простагландина $\Phi_{2\alpha}$ происходит нарастание агрегации эритроцитов тогда как

другие вазоактивные вещества: донор оксида азота спермин, простагландин E_1 , аденозин, ацетилхолин способствовали снижению этой микрореологической характеристики. Биологические активные соединения, регулирующие сосудистый тонус, проявляют прямое воздействие на деформируемость и текучесть суспензий эритроцитов. В наибольшей степени она повышалась после инкубации с простагландином E_1 , инсулином и метапротеренолом и в меньшей степени под влиянием адреналина, спермина и аденозина. Препараты с альфа-адренергической активностью норадреналин, фенилэфрин существенно не повлияли на деформируемость эритроцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Н. П. Особенности реологии крови у больных хронической постэмболической легочной гипертензией / Н. П. Александрова, А. И. Кириленко, Е. Б. Петухов и соавт. // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 6. – С. 70–73.
2. Алексеев, О. В. Физиология кровеносной системы кожи. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / О. В. Алексеев; науч. ред. А. М. Чернух, Е. П. Фролов. – М. : Медицина, 1982. – С. 59–76.
3. Андрианова, И. Г. Физиология системы крови / И. Г. Андрианова. – Ленинград : Наука, 1968. – 245 с.
4. Аулик, И. В. Определение физической работоспособности в клинике спорта / И. В. Аулик. – М. : Медицина, 1990. – 192 с.
5. Афанасьев, В. В. Спортивная метрология / В. В. Афанасьев, А. В. Муравьев, И. А. Осетров, П. В. Михайлов. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2009. – 242 с.
6. Баталова, Е. А. Роль концентрации эритроцитов в изменениях текучести цельной крови и ее транспортного потенциала / Е. А. Баталова, А. В. Муравьев, П. В. Михайлов // Ярославский Педагогический Вестник (серия «Физико-математические и естественные науки»). – 2010. – № 1. – С. 95–101.
7. Белоцерковский, З. Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов (норма и атипичные изменения в нормальных и измененных условиях адаптации к физическим нагрузкам) / З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина. – М.: Советский спорт, 2012. – 548 с.
8. Белоцерковский, З. Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов / З. Б. Белоцерковский. – М.: Советский спорт, 2009. – 348 с.
9. Булаева, С. В. Анализ действия гормонов и их синтетических аналогов на микрореологические свойства эритроцитов / С. В. Булаева, А. А.

Маймистова, М. В. Замышяева и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – № 2(22). – С. 18–23.

10. Галенок, В. А. Гемореология при нарушениях углеводного обмена / В.А. Галенок, Е. В. Гостинская, В. Е. Диккер. – Новосибирск : Наука, 1987. – 258 с.

11. Дембо, А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины / А. Г. Дембо. – М. : Физкультура и спорт, 1980. – 295 с.

12. Джонсон, П. Периферическое кровообращение / П. Джонсон; пер. с англ. Л. Василец, Г. Копылова, Т. Кузнецова, Н. Соколова, науч. ред. Г. И. Косицкий. – М. : Медицина, 1982. – 440 с.

13. Зиганшина, А. П. Перспективы использования агонистов и антагонистов P2-рецепторов в офтальмологической практике / А. П. Зиганшина, Б. А. Зиганшин, А. Н. Самойлов и соавт. // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 511–512.

14. Ивенс, И. Механика и термодинамика биологических мембран / И. Ивенс, Р. Скейлак; пер. с англ. Ю. А. Ермакова, науч. ред. В. С. Маркин, С. А. Регирер. – М. : Мир, 1982. – 304 с.

15. Каро, К. Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид; пер. с англ. Е. В. Лукошкова, А. Н. Рогоза, науч. ред. С. А. Регирер, В. М. Хаютина. – М. : Мир, 1981. – 624 с.

16. Карпман, В. Л. Кардиогемодинамика и физическая работоспособность у спортсменов: сборник / В. Л. Карпман, авт-сост. Р. А. Меркулова. – М. : Советский спорт, 2012. – 186 с.

17. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 234 с.

18. Китаева, Н. Д. Микрореологические нарушения эритроцитов у больных гипертонической болезнью / Н. Д. Китаева, В. А. Шабанов, Г. Я. Левин, В. А. Кострова // Кардиология. – 1991. – № 1. – С. 51 – 53.

19. Козлов, В. И. Гистофизиология системы микроциркуляции / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – № 3(7). – С. 79–85.
20. Козлов, В. И. Микроциркуляция при мышечной деятельности / В. И. Козлов, И. О. Тупицин. – М. : ФиС. – 1982. – 135 с.
21. Криштоп, В. В. Основы системной гемореологии / В. В. Криштоп, О. А. Пахрова, А. И. Стрельникова. – Иваново : ПресСто, 2015. – 127 с.
22. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
23. Левин, В. Н. Реологические особенности крови при долговременной и срочной адаптации к мышечным нагрузкам / В. Н. Левин, А. В. Муравьев // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1985. – Т. 99, № 2. – С. 142–144.
24. Левин, Г. Я. Микроциркуляция при ожоговом шоке. Клинические аспекты нарушений микроциркуляции и реологии крови / Г. Я. Левин, С. Б. Кораблев, А. П. Модин и соавт. – Горький : Изд-во Горьк. Мед. ин-т им. С. М. Кирова, 1984. – 234 с.
25. Левтов, В. А. Реология крови / В. А. Левтов, С. А. Регирер, Н. Х. Шадрина. – М. : Медицина, 1982. – 272 с.
26. Маймистова, А. А. Изменение агрегации и деформируемости эритроцитов при активации внутриклеточных сигнальных путей / А. А. Маймистова, В. Б. Кошелев, С. В. Булаева и соавт. // Ярославский Педагогический Вестник (серия «Физико-математические и естественные науки»). – 2010. – № 3. – С. 71–74.
27. Малышев, В. Д. Гемореологические нарушения и их патогенетическое значение в анестезиологии / В. Д. Малышев, А. П. Плесков // Анестезиология и реаниматология. – 1992. – № 2. – С. 72–76.
28. Манухин, Б. Н. Физиология адренорецепторов / Б. Н. Манухин, науч. ред. Т. М. Турпаев. – Ленинград : Наука, 1968. – С. 234–244.
29. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.

30. Муравьев, А. В. Гемореологические профили пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с синдромом гипервязкости / А. В. Муравьев, В. В. Якусевич, Л. Г. Зайцев и соавт. // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 113–117.

31. Муравьев, А. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.

32. Муравьев, А. В. Новый капиллярный полуавтоматический вискозиметр / А. В. Муравьев, В. Е. Туров, И. В. Колбаско // Мат. международн. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». – Ярославль. – 2005. – С. 28.

33. Муравьев, А. В. Роль внутриклеточных сигнальных систем в изменениях микрореологических свойств эритроцитов / А. В. Муравьев, С. Г. Михайлова, И. А. Тихомирова // Биологические мембраны. – 2014. – Т. 31, № 4. – С. 270–277.

34. Муравьев, А. В. Роль микрореологических свойств эритроцитов в неньютоновском поведении цельной крови / А. В. Муравьев, И. А. Тихомирова, А. А. Маймистова и др. // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 4 (50). – С. 96–104.

35. Мясников, А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А. Л. Мясников. – М. : Медицина, 1965. – 456 с.

36. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 1 (25). – С. 5–19.

37. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

38. Селезнев, С. А. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии / С. А. Селезнев, С. М. Вашетина, Г. С. Мазуркевич. – Ленинград : Медицина, 1976. – 207 с.

39. Соколова, И. А., Кошелев, В. Б. Синдром повышенной вязкости крови / И. А. Соколова, В. Б. Кошелев // Технологии живых систем. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 78–81.
40. Солодков, А. С. Физическая работоспособность спортсменов и общие принципы её коррекции (часть 1) / А. С. Солодков // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. – 2014. – № 3 (109). – С. 148-158.
41. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс / Дж. Теппермен, Х. Теппермен; пер. с англ. В. И. Кандрора, науч. ред. Я. И. Ажипы. – М. : Мир, 1989. – 653 с.
42. Тихомирова, И. А. Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Гусева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 63–68.
43. Тихомирова, И. А. Микроциркуляция и реология крови при нарушениях кровообращения / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко и соавт. – Ярославль : Изд-во «Канцлер», 2011. – 103 с.
44. Тихомирова, И. А. Оценка гемореологического статуса и состояния микроциркуляции здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертонией / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2009. – № 3 (31). – С. 37–42.
45. Тиц, Н. У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц / М. : Лабинформ, 1997. – 960 с.
46. Ткаченко, Б. И. Венозное кровообращение / Б. И. Ткаченко. – М. : Медицина. – 1979. – 224 с.
47. Ткачук, В. А. Введение в молекулярную эндокринологию / В. А. Ткачук – М. : Изд-во МГУ, 1983. – 256 с.
48. Ткачук, В. А. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в клетках крови и сосудов / В. А. Ткачук // Рос. физиол. журнал им. И.М Сеченова. – 1998. – Т. 84. – № 10. – С. 1006–1018.

49. Уилкинсон, У. Л. Неньютоновские жидкости / У. Л. Уилкинсон; науч. ред. А. В. Лыкова. – М. : Мир, 1964. – 216 с.
50. Фирсов, Н. Н. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию / Н. Н. Фирсов, П. Х. Джанашия. – М. : Изд-во ГОУ ВПО «РГМУ», 2004. – 280 с.
51. Фолков, Б. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил; пер. с англ. Н. М. Верич. – М. : Медицина, 1976. – 462 с.
52. Чернух, А. М. Воспаление / А. М. Чернух. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.
53. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – М. : Медицина. – 1975. – 455 с.
54. Шабанов, В. А. Изменения гемореологии при артериальной гипертензии / В. А. Шабанов, Г. Я. Левин, Е. В. Терехина // Реологические исследования в медицине. – 1997. – № 1. – С. 84–93.
55. Эллиот, В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 446 с.
56. Якусевич, В. В. Синдром гипервязкости при артериальной гипертензии и его лечение тренталом / В. В. Якусевич, А. В. Муравьев, Л. Г. Зайцев // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 7. – С. 53.
57. Adderley, S. P. Identification of cytosolic phosphodiesterases in the erythrocyte: a possible role for PDE5/ S. P. Adderley, K. M. Thuet, A. H. Stephenson et al. // Med. Sci. Monit. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 241–247.
58. Adderley, S. P. Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes / S. P. Adderley, R. S. Sprague, A. H. Stephenson et al. // Pharmacol. Rep. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 475–482.
59. Ajmani, R. S. Hypertension and hemorheology / R. S. Ajmani // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1997. – Vol. 17. – № 6. – P. 397–420.
60. Alexy, T. Rheologic behavior of sickle and normal red blood cell mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy / T. Alexy, E. Pais, J. K. Armstrong et al. // Transfusion. – 2006. – Vol. 46, № 6. – P. 912–918.

61. Alonso, C. Time-dependent rheological behavior of blood at low shear in narrow vertical tubes / C. Alonso, A. R. Pries, P. Gahtgens // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265, № 2 Pt 2. – P. 553–561.
62. Alt, E. Platelet aggregation and blood rheology in severe sepsis/septic shock: relation to the sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score / E. Alt, B. R. Amann-Vesti, C. Madl et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 107–115.
63. Barshtein, G. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis // G. Barshtein, R. Ben-Ami, S. Yedgar // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 743–752.
64. Baskurt, O. K. Blood rheology and hemodynamics / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 435–450.
65. Baskurt, O. K. Cellular determinants of low shear blood viscosity / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // *Biorheology.* – 1997. – Vol. 34, № 3. – P. 235–247.
66. Baskurt, O. K. Handbook of hemorheology and hemodynamics / O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, H. J. Meiselman. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – 468 p.
67. Baskurt, O. K. Hemodynamic effects of red blood cell aggregation / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // *Indian J. Exp. Biol.* – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 25–31.
68. Baskurt, O. K. Hemorheological parameters as determinants of myocardial tissue hematocrit values / O. K. Baskurt, O. Yalcin, F. Gungor et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 1-2. – P. 45–50.
69. Baskurt, O. K. Hemorheology and vascular control mechanisms / O. K. Baskurt, O. Yalcin, H. J. Meiselman // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 30, № 3-4. – P. 169–178.
70. Baskurt, O. K. In vivo correlates of altered blood rheology / O. K. Baskurt // *Biorheology.* – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 629–638.

71. Bazanovas, A. N. Erythrocyte: A systems model of the control of aggregation and deformability / A. N. Bazanovas, A. I. Evstifeev, S. F. Khaiboullina et al. // *Biosystems*. – 2015. – Vol. 131. – P. 1–8.
72. Bennekou, P. The voltage-gated non-selective cation channel from human red cells is sensitive to acetylcholine / P. Bennekou // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1993. – Vol. 1147, № 1. – P. 165–167.
73. Bergfeld, G. R. Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia / G. R. Bergfeld, T. Forrester // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – Vol. 26, № 1. – P. 40–47.
74. Berliner, A. S. Combined leukocyte and erythrocyte aggregation in the peripheral venous blood during sepsis. An indication of commonly shared adhesive protein(s) / A. S. Berliner, I. Shapira, O. Rogowski et al. // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 27–31.
75. Bishop, J. J. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules / J. J. Bishop, P. R. Nance, A. S. Popel et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 1. – P. 222–236.
76. Bishop, J. J. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules / J. J. Bishop, P. R. Nance, A. S. Popel et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 1. – P. 113–120.
77. Boisseau, M. R. Red cell aggregation and microcirculation / M. R. Boisseau, M. F. Roudaut, A. Taccoen // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1995. – Vol. 15. – P. 428.
78. Boivin, P. In vitro phosphorylation of the red blood cell cytoskeleton complex by cyclic AMP-dependent protein kinase from erythrocyte membrane / P. Boivin, M. Garbarz, D. Dhermy, C. Galand // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1981. – Vol. 21. – P. 1–6.
79. Bor-Kucukatay, M. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability / M. Bor-Kucukatay, R. B. Wenby, H. J. Meiselman, O. K. Baskurt // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 5. – P. 1577–1584.

80. Boudier, H. A. Hypertension and microcirculation / H. A. Boudier // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2002. – Vol. 95, № 6. – P. 17–22.
81. Bree, F. Beta adrenoceptors of human red blood cells, determination of their subtypes / F. Bree, I. Gault, P. d'Athis, J. P. Tillement // Biochem. Pharmacol. – 1984. – Vol. 33, № 24. – P. 4045–4050.
82. Brun, J. F. Exercise hemorheology: Moving from old simplistic paradigms to a more complex picture / J. F. Brun, E. Varlet-Marie, A. J. Romain et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2013. – Vol. 55, № 1. – P. 15–27.
83. Brun, J. F. Hemorheological alterations related to training and overtraining / J. F. Brun, E. Varlet-Marie, P. Connes et al. // Biorheology. – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 95–115.
84. Brun, J. F. Longitudinal study of relationships between red cell aggregation at rest and lactate response to exercise after training in young gymnasts / J. F. Brun, J. F. Monnier, A. Charpiat et al. // Clin. Hemorheol. – 1995. – Vol. 15. – P. 147–156.
85. Burnstock, G. P2X receptors in sensory neurons / G. Burnstock // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 476–488.
86. Cabel, M. Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle / M. Cabel, H. J. Meiselman, A. S. Popel, P. C. Johnson // Heart and Circul. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 1020–1032.
87. Cabrales, M. Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during extreme anemic conditions / M. Cabrales, A. G. Tsai // Am. J. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – 2445–2452.
88. Cabrales, P. Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity / P. Cabrales, J. Martini, M. Intaglietta, A. G. Tsai // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291, № 2. – P. 581–590.
89. Cabrales, P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia / P. Cabrales // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. 1206–1215.

90. Cabrales, P. Microvascular pressure and functional capillary density in extreme hemodilution with low- and high-viscosity dextran and a low-viscosity Hb-based O₂ carrier / P. Cabrales, A. G. Tsai, M. Intaglietta // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 1. – P. 363–373.
91. Catalano, M. Skin blood flow during vasoconstrictive and vasodilative stimuli in essential hypertension patients: a laser doppler flowmetry study / M. Catalano, S. Schioppa, G. Sampietro // *Int. J. Microcirc.* – 1997. – Vol. 17, № 2. – P. 80–85.
92. Ceolotto, G. Effect of protein kinase C and insulin on Na⁺/H⁺ exchange in red blood cells of essential hypertensives / G. Ceolotto, M. Sartori, M. Felice // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 321–327.
93. Charm, S. E. Blood flow and microcirculation / S. E. Charm, G. S. Kurland. – New York : John Wiley and Sons LTD, 1974. – 243 p.
94. Chien, S. Blood rheology in myocardial infarction and hypertension / S. Chien // *Biorheology.* – 1986. – Vol. 23. – P. 757–762.
95. Chien, S. Correlation of hemodynamics in macro- and microcirculation / S. Chien, H. Lipowsky // *Microvasc. Res.* – 1981. – Vol. 21. – P. 265–269.
96. Chien, S. Molecular basis of red cell membrane rheology. Part 1. / S. Chien, L. P. Sung // *Biorheology.* – 1990. – Vol. 27, № 3-4. – P. 327–344.
97. Cho, Y-I. Hemorheology and Microvascular / Y-I. Cho, D. J. Cho // *Korean Circ. J.* – 2011. – Vol. 41, № 6. – P. 287–295.
98. Christophersen, P. Evidence for a voltage-gated, non-selective cation channel in the human red cell membrane / P. Christophersen, P. Bennekou // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1065, № 1. – P. 103–106.
99. Cicco, G. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirrelli // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 169–177.
100. Cicco, G. The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems / G. Cicco, S. Cicco // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 662. – P. 33–39.

101. Clegg, L. E. Systems biology of the microvasculature / L. E. Clegg, F. Mac Gabhann // *Integr. Biol. (Camb)*. – 2015. Vol. 7, № 5. – P. 498–512.
102. Clifford, P. S. Local control of blood flow / P. S. Clifford // *Adv. Physiol. Educ.* – 2011. – Vol. 35. – P. 5–15.
103. Cokelet, G. B. Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions / G. B. Cokelet, H. J. Meiselman // *Science*. – 1968. – Vol. 162. – P. 275–277.
104. Cokelet, G. Macro- and microrheological properties of blood. In: *Handbook of Hemorrheology and Hemodynamics* / G. Cokelet, H. Meiselman. Eds. : O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, H. J. Meiselman. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – P. 45–82.
105. Cokelet, G. R. Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates / G. R. Cokelet, H. L. Goldsmith // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 68, № 1. – P. 1–17.
106. Connes, P. Exercise hemorrheology: classical data, recent findings and unresolved issues / P. Connes, M. J. Simmonds, J. F. Brun, O. K. Baskurt // *Clin. Hemorrheol. Microcirc.* – 2013. – Vol. 53, № 1-2. – P. 187–199.
107. Cook, N. S. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular diseases / N. S. Cook, D. Ubben // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1990. – № 11. – P. 444–451.
108. Copley, A. L. Apparent viscosity and wall adherence of blood systems. Flow properties of blood and other biological systems / A. L. Copley. – London : Pergamin Press, 1960. – P. 97–117.
109. Cortinovis, A. Capillary blood viscosity in microcirculation / A. Cortinovis, A. Crippa, R. Cavalli et al. // *Clin. Hemorrheol. Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 1-2. – P. 183 – 192.
110. Das, B. Redblood cell velocity profiles in skeletal muscle venules at low flow rates are described by the Casson model / B. Das, J. J. Bishop, S. Kim et al. // *Clin. Hemorrheol. Microcirc.* – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 217–233.

111. Datta–Roy, A. Control of erythrocyte membrane microviscosity by insulin / A. Datta–Roy, T. R. Ray, A. K. Sinha // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 44, № 1. – P. 187–190.
112. De Hert, S. Physiology of hemodynamic homeostasis / S. De Hert // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 409–419.
113. De Oliveira, S. Modulation of erythrocyte deformability by PKC activity / S. De Oliveira, A. S. Silva-Herdade, C. Saldanha // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 2008. – Vol. 39. – P. 363–373.
114. Desplanches, D. Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness / D. Desplanches // *Int. J. Sports. Med.* – 1997. – Vol. 18. – P. 259–264.
115. Devereux, R. B. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension / R. B. Devereux, J. I. M. Drayer, S. Chien // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54, № 6. – P. 592–595.
116. Dintenfass, L. Blood viscosity factors in evaluation of submaximal work output and cardiac activity in men / L. Dintenfass, B. Lake // *Angiology.* – 1977. – Vol. 28. – P. 788–793.
117. Dintenfass, L. Clinical applications of haemorheology. The Rheology of blood, blood vessels and associated tissues / L. Dintenfass. – New York : Oxford Press, 1981. – P. 22–50.
118. Dintenfass, L. Red cell aggregation in cardiovascular diseases and crucial role of inversion phenomenon / L. Dintenfass // *Angiology.* – 1985. – Vol. 36. – P. 315–326.
119. Dormandy, J. A. Haemorheological aspects of thrombosis / J. A. Dormandy // *Br. J. Haematol.* – 1980. – Vol. 45. – № 4. – P. 519–522.
120. Driessen, G. K. Flow behaviour of rigid red blood cells in the microcirculation / G. K. Driessen, T. M. Fischer, C. W. Haest // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1984. – Vol. 3. – P. 197–210.
121. Dupire, J. Full dynamics of a red blood cell in shear flow / J. Dupire, M. Socol, A. Viallat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109, № 51. – P. 20808–20813.

122. Dutta-Roy, A. K. Interaction of receptors for prostaglandin E₁/prostacyclin and insulin in human erythrocytes and platelets / A. K. Dutta-Roy, N. N. Kahn, A. K. Sinha // *Life Sci.* – 1991. – Vol. 49, № 16. – P. 1129–1139.
123. Eder, P. S. Phosphorylation reduces the affinity of protein 4.1 for spectrin / P.S. Eder, C.J. Soong, M. Tao // *Biochemistry.* – 1986. – Vol. 25, № 7. – P. 1764–1770.
124. Ellis, C. G. The microcirculation as a functional system / C. G. Ellis, J. Jagger, M. Sharpe // *Critical Care.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 3–8.
125. Ellis, C. G. What is the efficiency of ATP signaling from erythrocytes to regulate distribution of O₂ supply within the microvasculature? / C. G. Ellis, S. Milkovich, D. Goldman // *Microcirculation.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 440–450.
126. Ellsworth, M. L. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone / M. L. Ellsworth, C. G. Ellis, D. Goldman et al. // *Physiology.* – 2009. – № 24. – P. 107–116.
127. Ellsworth, M. L. The erythrocyte as a regulator of vascular tone / M. L. Ellsworth, T. Forrester, C. G. Ellis, H. H. Dietrich // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 2155–2161.
128. Ernst, E. Blood rheology in athletes // E. Ernst, A. Matrai // *J. Sports Med. and Phus. Fitness.* – 1985. – Vol. 4. – P. 207–212.
129. Ernst, E. Discriminatory function of hemorheological variables in peripheral arterial disease / E. Ernst, A. Matrai // *Vasa.* – 1988. – Vol. 17, № 2. – P. 98–101.
130. Evans, V. G. Hypertension / V. G. Evans, G. A. Rose // *British Medical bulletin.* – 1971. – Vol. 27. – P. 32–42.
131. Feihl, F. Hypertension: a disease of the microcirculation? / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber, B. I. Levy // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1012–1017.
132. Forconi, S. Do hemorheological laboratory assays have any clinical relevance? / S. Forconi, M. Guerrini // *Clin. Hemorheol.* – 1996. – Vol. 16, № 1. – P. 17–21.

133. Foresto, P. Hemorheological alterations in hypertensive patients / P. Foresto, M. D'Arrigo, F. Filippini et al. // *Medicina (B Aires)*. – 2005. – Vol. 65, № 2. – P. 121–125.

134. Fowkes, F G. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years / F. G. Fowkes, G. D. Lowe, A. Rumley et al. // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14, № 5. – P. 597–601.

135. Fujita, Y. Comparative effects of hypotension due to isoflurane, nitroglycerin, and adenosine on subendocardial microcirculation: observation of the in situ beating swine heart under critical stenosis / Y. Fujita, H. Habazettl, C. O. Corso et al. // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 87, № 2. – P. 343–353.

136. Fung, Y. V. Elastic Environment of the capillary bed / Y. V. Fung, B. W. Zweifach, M. Intaglietta // *Circ. Res.* – 1966. – Vol. 19. – P. 441–461.

137. Gaehtgens, P. Blood rheology and blood flow in the circulation – current knowledge and concepts / P. Gaehtgens // *Rev. Port. Hemorreol.* – 1987. – Vol. 1. – P. 5–16.

138. Gaehtgens, P. Distribution of flow and red cell flux in the microcirculation / P. Gaehtgens // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 1981. – Vol. 156. – P. 83–87.

139. George, A. Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells: The role of protein kinase C, Rac GTPases, and reactive oxygen species / A. George, S. Pushkaran, L. N. Li et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2010. – Vol. 45. – P. 41–45.

140. Gillen, C. M. Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol / C. M. Gillen, R. Lee, G. W. Mack et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 71. – P. 1914–1920.

141. Gnagey, A. L. Site-directed mutagenesis reveals two epitopes involved in the subtype selectivity of the allosteric interactions of gallamine at muscarinic acetylcholine receptors / A. L. Gnagey, M. Seidenberg, J. Ellis // *Mol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 56, № 6. – P. 1245–1253.

142. Goldsmith, H. L. Effect of red blood cell and their aggregates on platelets and white cells in flowing blood / H. L. Goldsmith, D. N. Bell, S. Spain, F. A. McIntosh // *Biorheology*. – 1999. – Vol. 36, № 5-6. – P. 461–468.
143. Granger, D. N. Inflammation and the Microcirculation / D. N. Granger, E. Senchenkova. – San Rafael : Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 98 p.
144. Guimarães, S. Vascular adrenoceptors: an update / S. Guimarães, D. Moura // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 319–356.
145. Guo, Q. Microfluidic analysis of red blood cell deformability / Q. Guo, S. P. Duffy, K. Matthews // *J. Biomech.* – 2014. – Vol. 47, № 8. – P. 1767–1776.
146. Hamlin, S. K. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics / S. K. Hamlin, P. S. Benedik // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 337–344.
147. Harbi, P. Body mapping of human cutaneous microcirculatory perfusion using a real-time laser Doppler imager / P. Harbi, T. Thacher // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2013. – Vol. 10. – № 2. – P. 187–190.
148. Harris, I. The viscosity of blood in high blood pressure / I. Harris, G. McLoughlin // *Am. J. Med.* – 1980. – Vol. 23. – P. 451–464.
149. Harrison, M. L. Phosphorylation of human erythrocyte band 3 by endogenous p72syk / M. L. Harrison, C. C. Isaacson, D. L. Burg et. al. // *J. Biol. Chem.* 1994. – Vol. 269, № 2. – P. 955–999.
150. Hightower, C. M. Integration of cardiovascular regulation by the blood/endothelium cell-free layer / C. M. Hightower, B. Y. Salazar Vázquez, S. Woo Park // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 458–470.
151. Hilario, S. The effect of adrenaline upon human erythrocyte properties. Sex-related differences? / S. Hilario, C. Saldanha, J. Martins-Suva // *Biorheology*. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P. 124.
152. Honig, C. R. Capillary recruitment in exercise : rate extent uniforming and relation to blood flow / C. R. Honig, Ch. Odoroff, J. Trierson // *Amer. J. Physiol.* – 1980. – Vol. 238, № 1. – P. 3–42.

153. Horga, J. F. A beta-2-adrenergic receptor activates adenilate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentrations / J. F. Horga, J. Gisbert, J. C. De Agustin et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2000. – № 3. – P. 223–228.
154. Hu, D. Blood vessel adaptation with fluctuations in capillary flow distribution / D. Hu, D. Cai, A. V. Rangan // *PLoS. One.* – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 1–13.
155. Hudlicka, O. The microcirculation in skeletal muscle. In *Myology, Basic and Clinical*, 3rd edition / O. Hudlicka, M. D. Brown, S. Egginton; Eds.: A. Engel, C. Franzini-Armstrong. – New York : Mc-Graw-Hill, 2004. – P. 511–533.
156. Jae, S. Y. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men / S. Y. Jae, S. Kurl, J. A. Laukkanen // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 245–250.
157. Johnson, P. C. Overview of the microcirculation. In: *Handbook of Physiology: Microcirculation* / P. C. Johnson; Eds. : R. F. Tuma, W. N. Duran, R. Ley. – Amsterdam : Elsevier, 2008. – P. 6–20.
158. Johnson, P. C. The importance of red blood cell aggregation in vivo – the “pro” view / P. C. Johnson // *Biorheology.* – 1995. – Vol. 32, № 2-3. – P. 105–106.
159. Joyner, M. J. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs / M. J. Joyner, D. P. Casey // *Physiological Reviews.* – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 549–601.
160. Jung, F. Microcirculation in hypertensive patients / F. Jung, G. Pindur, P. Ohlmann // *Biorheology.* – 2013. – Vol. 50, № 5-6. – P. 241–55.
161. Justo, D. Increased erythrocyte aggregation in men with coronary artery disease and erectile dysfunction / D. Justo, N. Mashav, Y. Arbel et al. // *Int. J. Impot. Res.* – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 192–197.
162. Kass, D. A. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation / D. A. Kass, H. C. Champion, J. A. Beavo // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 101, № 11. – P. 1084–1095.

163. Katanov, D. Microvascular blood flow resistance: Role of red blood cell migration and dispersion / D. Katanov, G. Gompper, D. A. Fedosov // *Microvasc. Res.* – 2015. – Vol. 99. – P. 57–66.
164. Kaul, D. K. In vivo studies of sickle red blood cells / D. K. Kaul, M. E. Fabry // *Microcirculation.* – 2004. – Vol. 11. – P. 153–165.
165. Kesmarky, G. Plasma viscosity: a forgotten variable / G. Kesmarky, P. Kenyeres, M. Rabai, K. Toth // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 39, № 1-4. – P. 243–246.
166. Kieseewetter, H. Variance, factors of influence and clinical relevance of plasma viscosity / H. Kieseewetter, F. Jung, E. Wenzel, G. Muller // *Biomed. Tech. (Berl).* – 1991. – Vol. 36, № 10. – P. 241–247.
167. Kim, S. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules / S. Kim, A. S. Popel, M. Intaglietta, P. C. Johnson / *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 2. – P. 584–590.
168. Kim, S. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle / S. Kim, A. S. Popel, M. Intaglietta, P. C. Johnson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 3. – P. 941–947.
169. Kishi, K. Hypothermia attenuates the vasodilatory response of pial arterioles to hemorrhagic hypotension in the cat / K. Kishi, M. Kawaguchi, K. Kurehara et al. // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 91, № 1. – P. 140–144.
170. Klein, W. Hypertension and haemorheology / W. Klein, B. Eber, J. Dusleag // *Wien. Med. Wochenschr.* – 1995. – Vol. 145, № 15-16. – P. 355–357.
171. Knebel, S. M. Synergistic effects of prostacyclin analogs and phosphodiesterase inhibitors on cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation and adenosine 3'5' triphosphate release from human erythrocytes / S. M. Knebel, M. M. Elrick, E. A. Bowles et al. // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2013. – Vol. 238, № 9. – P. 1069–1074.

172. Koenig, W. Is increased plasma viscosity a risk factor for high blood pressure? / W. Koenig, M. Sund, E. Ernst // *Angiology*. – 1989. – Vol. 40, № 3. – P. 153–163.

173. Koller, A. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation / A. Koller, G. Kaley // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. 862–868.

174. Kon, K. Erythrocyte deformation in shear flow: influences of internal viscosity, membrane stiffness, and hematocrit / K. Kon, N. Maeda, T. Shiga // *Blood*. 1987. – Vol. 69. – P. 727–734.

175. Kwaan, H. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities / H. Kwaan, J. Wang // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2003. – Vol. 29. – P. 451–458.

176. Lake-Bakaar, G. Hagen-Poiseuille's law: The link between cirrhosis, liver stiffness, portal hypertension and hepatic decompensation / G. Lake-Bakaar, A. Muneeb, A. Evenson et al. // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 28–32.

177. Lee, A. D. Effects of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake and GLUT-4 phosphorylation in muscle / A. D. Lee, P. A. Hansen, J. Schluter // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273 (3 Pt 1). – P. 1082–1087.

178. Lee, B. K. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes / B. K. Lee, A. Durairaj, A. Mehra et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 39, № 1-4. – P. 43–51.

179. Letcher, R. Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects / R. Letcher, M. Pickering, S. Chen // *Clin. Cardiol.* – 1981. – Vol. 4. – P. 179–182.

180. Letcher, R. L. Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension / R. L. Letcher, S. Chien, T. G. Pickering, J. H. Laragh // *Hypertension*. – 1983. – Vol. 5, № 5. – P. 757–762.

181. Leutenegger, M. Real-time full field laser Doppler imaging / M. Leutenegger, E. Martin-Williams, P. Harbi et al. // *Biomed. Opt. Express*. – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 1470–1477.

182. Levy, B. I. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B. I. Levy, G. Ambrosio, A. R. Pries, H. A. Struijker-Boudier // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 6. – P. 735–740.
183. Ling, E. Modulation of red cell band 4.1 function by cAMP-dependent kinase and protein kinase C phosphorylation / E. Ling, Y. N. Danilov, C. M. Cohen // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 15. – P. 2209–2216.
184. Lipowsky, H. H. Blood rheology aspects of the microcirculation In *Hand book of hemorheology and hemodynamics* / H. H. Lipowsky Eds. : O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, H. J. Meiselman. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – P. 307–321.
185. Lipowsky, H. H. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability / H. H. Lipowsky, L. E. Cram, W. Justice, M. J. Eppihimer // *Microvasc. Res.* – 1993. – Vol. 46, № 1. – P. 43–64.
186. Lipowsky, H. H. In vivo measurements of "apparent viscosity" and microvessel hematocrit in the mesentery of the cat / H. H. Lipowsky, S. Usami, S. Chien // *Microvasc. Res.* – 1980. – Vol. 19, № 3. – P. 297–319.
187. Lipowsky, H. H. Microvascular rheology and hemodynamics / H. H. Lipowsky // *Microcirculation*. – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 5–15.
188. Lipowsky, H. H. The distribution of blood rheological parameters in the microvasculature of cat mesentery / H. H. Lipowsky, S. Kovalcheck, B. W. Zweifach // *Circ. Res.* – 1978. – Vol. 43, № 5. – P. 738–749.
189. London, M. The role of blood rheology in regulating blood pressure / M. London // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1997. – Vol. 17. – P. 93–106.
190. Lowe, G. D. Blood rheology in vitro and in vivo / G. D. Lowe // *Baillieres Clin. Haematol.* – 1987. – Vol. 1, № 3. – P. 597–636.
191. Lowe, G. D. O. *Clinical Blood Rheology* / G. D. O. Lowe. – Florida : CRC Press, Inc. Boca Raton, 1988. – 233 p.

192. Lundby, C. Maximal exercise and muscle oxygen extraction in acclimatizing lowlanders and high altitude natives / C. Lundby, M. Sander, G. Van Hall et al. // J. Physiol. – 2006. – Vol. 573, № 2. – P. 535–547.

193. Maeda, N. Alteration of rheological properties of human erythrocytes by crosslinking of membrane proteins / N. Maeda, K. Kon, K. Imaizumi et al. // Biochim.Bophys.Acta. – 1983. – Vol. 735. – P.104–112.

194. Manno, S. Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by protein 4.1 phosphorylation / S. Manno, Y. Takakuwa, N. Mohandas // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 9. – P. 7581–7587.

195. Manno, S. Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by beta-spectrin phosphorylation and dephosphorylation / S. Manno, Y. Takakuwa, K. Nagao et. al. // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270, № 10. – P. 5659–5665.

196. Martinez-Lemus, L. A. The dynamic structure of arterioles / L. A. Martinez-Lemus // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2012. – Vol. 110, № 1. – P. 5–11.

197. Martini, J. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity / J. Martini, B. Carpentier, A. Chávez Negrete // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol.35, № 1-2. – P. 51–57.

198. Mchedlishvili, G. I. Disturbances of the normal structuring of the blood flow in the microvessels as the cause of hemorheological disorders / G. I. Mchedlishvili // Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. – 1996. – Vol. 82, № 12. – P. 41–47.

199. Meiselman, H. J. Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg? / H. J. Meiselman // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 195–200.

200. Meiselman, H. J. Hemorheology and hemodynamics: dove andare? / H. J. Meiselman, O. K. Baskurt // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35, № 1(22). – P. 37–43.

201. Meiselman, H. J. RBC aggregation: laboratory data and models / H. J. Meiselman, B. Neu, M. W. Rampling, O. K. Baskurt // Indian J. Exp. Biol. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 9–17.

202. Meiselman, H. J. Red blood cell aggregation: 45 years being curious / H. J. Meiselman // *Biorheology*. – 2009. – Vol. 46. – P. 1–19.

203. Meiselman, H. J. Red blood cell role in RBC aggregation: 1963–1993 and beyond / H. J. Meiselman // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1993. – Vol. 13. – P. 575–592.

204. Meram, E. Shear stress-induced improvement of red blood cell deformability / E. Meram, B. D. Yilmaz, C. Bas // *Biorheology*. – 2013. – Vol. 50, № 3–4. – P. 165–176.

205. Merrill, E. W. The Casson equation and rheology of blood near zero shear / E. W. Merrill, G. R. Cokelet, E. R. Gilliland // *Proc. 4-th Internat. Congr. Rheol.* – 1963. – Pt.4. – N. Y. – London, 1965. – P. 135–143.

206. Messmer, K. Hemodilution / K. Messmer // *Surg. Clin. North Am.* – 1982. – Vol. 5. – P. 659–664.

207. Miles, D. Cell-Type specific Integration of Cross-Talk between extracellular signal-regulated kinase and cAMP signaling / D. Miles, W. Kolch // *Mol. Pharm.* – 2000. – Vol. 58. – P. 659–668.

208. Minetti, G. Differential sorting of tyrosine kinases and phosphotyrosine phosphatases acting on band 3 during vesiculation of human erythrocytes / G. Minetti, A. Ciana, C. Balduini // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 377 (Pt 2). – P. 489–497.

209. Mohandas, N. Red cell membrane: Past, present, and future / N. Mohandas, P. G. Gallagher // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 10. – P. 3939–3948.

210. Mohandas, N. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape / N. Mohandas, J. A. Chasis, S. B. Shohet // *Semin Hematol.* – 1983. – Vol. 20, № 3. – P. 225–242.

211. Morris, S. A. Evidence that forskolin activates turkey erythrocyte adenylate cyclase through a noncatalytic site / S. A. Morris, J. P. Bilezikian // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1983. – Vol. 220, № 2. – P. 628–636.

212. Mortensen, S. P. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans / S. P. Mortensen, B. Saltin // *Exp. Physiol.* – 2014. – Vol. 99, № 12. – P. 1552–1558.

213. Moya, M. L. Integrating in vitro organ-specific function with the microcirculation / M. L. Moya, S. C. George // *Curr. Opin. Chem. Eng.* – 2014. – Vol. 3. – P. 103–111.

214. Muller, R. Haemorheology and peripheral vascular diseases: a new therapeutic approach / R. Muller // *J. Med.* – 1981. – Vol. 12. – P. 209–236.

215. Muller, R. Hemorheology of the cerebrovascular multifunctional disorders / R. Muller, F. Lehrash // *Curr. Med. Res. and Opin.* – 1981. – Vol. 7. – P. 253–263.

216. Mulvany, M. J. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension / M. J. Mulvany // *News Physiol. Sci.* – 2002. – Vol. 17. – P. 105–109.

217. Mulvany, M. J. Structure and function of small arteries in hypertension / M. J. Mulvany, C. Aalkjaer // *Physiological Reviews.* – 1990. – Vol. 70, № 4. – P. 921–961.

218. Muravyov, A. V. Effects of antihypertensive therapy on hemorheological profiles in female hypertensive patients with initially low or high whole blood viscosity / A. V. Muravyov, H.J. Meiselman, V.V. Yakusevich, A. V. Zamishlayev // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2002. – Vol. 26, № 2. – P. 125–135.

219. Muravyov, A. V. Effects of Ramipril and Isradipin on hemorheological profiles in patients with arterial hypertension / A. V. Muravyov, L. G. Zaitsev, A. A. Muravyov et al. // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1998. – Vol. 18. – P. 185 – 190.

220. Muravyov, A. V. Role Ca^{2+} in mechanisms of the red blood cells microrheological changes / A. V. Muravyov, I. A. Tikhomirova // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 740. – P. 1017–1038.

221. Muravyov, A. V. Role of molecular signaling pathways in changes of red blood cell deformability / A. V. Muravyov, I. A. Tikhomirova // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2013. – Vol. 53 – P. 45–59.

222. Muravyov, A. V. Signaling pathways regulating red blood cell aggregation / A. V. Muravyov, I. A. Tikhomirova // *Biorheology.* – 2014. – Vol. 51. – P. 135–145.

223. Namgung, B. Alteration of blood flow in a venular network by infusion of dextran 500: evaluation with a laser speckle contrast imaging system / B. Namgung, Y. C. Ng, J. Nam et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. 1–14.
224. Nash, G. B. Effect of dehydration on the viscoelastic behavior of red cells / G. B. Nash, H. J. Meiselman // Blood Cells. – 1991. – Vol. 17, № 3. – P. 517–522.
225. Neu, B. Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes / B. Neu, S. O. Sowemimo-Coker, H. J. Meiselman // Biophys. J. – 2003. – Vol. 85, № 1. – P. 75–84.
226. Nunomura, W. Regulation of protein 4.1R interactions with membrane proteins by Ca and calmodulin / W. Nunomura, Y. Takakuwa // Front Biosci. – 2006. – Vol. 1. – P. 1522–1539.
227. Olearczyk, J. J. NO inhibits signal transduction pathway for ATP release from erythrocytes via its action on heterotrimeric G protein Gi / J. J. Olearczyk, A. H. Stephenson, J. A. Lonigro et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287: – P. 748–754.
228. Ong, P. K. Effect of erythrocyte aggregation and flow rate on cell-free layer formation in arterioles / P. K. Ong, B. Namgung, P. C. Johnson, S. Kim // Heart and Circul. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. 1870–1878.
229. Oonishi, T. Regulation of red blood cell filterability by Ca^{2+} influx and cAMP-mediated signaling pathways / T. Oonishi, K. Sakashita, N. Uyesaka // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1997. – Vol. 273, № 42. – P. 1828–1834.
230. Parthasarathi, K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H. H. Lipowsky // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277, № 6 Pt 2. – P. 2145–2157.
231. Pasini, E. M. Deep coverage mouse red blood cell proteome: a first comparison with the human red blood cell / E. M. Pasini, M. Kirkegaard, D. Salerno et al. // Mol. Cell Proteomics. – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 1317–1730.
232. Patel, K. V. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability / K. V. Patel, J. G. Mohanty, B. Kanapuru // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 765. – P. 211–216.

233. Paul, L. Hematocrit predicts long-term mortality in a nonlinear and sex-specific manner in hypertensive adults / L. Paul, P. Jeemon, J. Hewitt et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 631–638.
234. Pedley, T. J. The fluid mechanics of large blood vessels. Cambridge monographs on mechanics and applied mathematics / T. J. Pedley. – Cambridge-New York-Melbourne : Cambridge University Press, 1980. – 446 p.
235. Piagnerelli, M. Microcirculation / M. Piagnerelli, C. Ince, A. Dubin // *Crit. Care Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–3.
236. Pirrelli, A. Arterial hypertension and hemorheology. What is the relationship? / A. Pirrelli // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 157–160.
237. Poole, D. C. Skeletal muscle capillary function: contemporary observations and novel hypotheses / D. C. Poole, S. W. Copp, S. K. Ferguson, T. I. Musch // *Exp. Physiol.* – 2013. – Vol. 98, № 12. – P. 1645–1658.
238. Popel, A. S. Microcirculation and Hemorheology / A. S. Popel, P. C. Johnson // *Annu. Rev. Fluid. Mech.* – 2005. – Vol. 37. – P. 43–69.
239. Prado, G. Viscoelastic transient of confined red blood cells / G. Prado, A. Farutin, C. Misbah et al. // *Biophys J.* – 2015. – Vol. 108(9). – P. 2126-2136.
240. Pretolani, E. The blood rheological and microcirculatory changes in the hypertensive patient / E. Pretolani, P. Salvi, L. Montaguti, M. Pretolani // *Cardiologia*. – 1991. – Vol. 36, № 12 (Suppl. 1). – P. 355–363.
241. Pretorius, E. The adaptability of red blood cells / E. Pretorius // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12, № 63. – P. 1–7.
242. Pries, A. R. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature / A. R. Pries, T. W. Secomb, P. Gaehtgens // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 32, № 4. – P. 654–667.
243. Pries, A. R. Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation / A. R. Pries, T. W. Secomb, P. Gaehtgens, J. F. Gross // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 67, № 4. – P. 826–834.

244. Pries, A. R. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit / A. R. Pries, D. Neuhaus, P. Gaehtgens // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 770–1778.

245. Pries, A. R. Modeling structural adaptation of microcirculation / A. R. Pries, T. W. Secomb // *Microcirculation.* – 2008. – Vol. 15, № 8. – P. 753–764.

246. Pries, A. R. Normal endothelium : *Handb. Exp. Pharmacol. The Vascular Endothelium I* / A. R. Pries, W. M. Kuebler; Eds.: S. Moncada, A. Higgs. – Berlin : Springer-Verlag, 2006. – Vol. 176. – P. 1–40.

247. Pries, A. R. Perspectives: Microcirculation in hypertension and cardiovascular disease / A. R. Pries // *Europ. Heart J. Suppl.* – 2014. – Vol. 16 (Suppl. A). – P. 28–29.

248. Pries, A. R. Remodeling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli / A. R. Pries, B. Reglin, T. W. Secomb // *Hypertension* – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 726–731.

249. Pries, A. R. Resistance to blood flow in vivo: from Poiseuille to the «in vivo viscosity law» / A. R. Pries, T. W. Secomb // *Biorheology.* – 1997. – Vol. 34, № 4-5. – P. 369–373.

250. Pries, A. R. Rheology of the microcirculation / A. R. Pries, T. W. Secomb // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2003. – Vol. 29, № 3-4. – P. 143–148.

251. Pries, A. R. Structural adaptation of vascular networks: role of the pressure response / A. R. Pries, B. Reglin, T. W. Secomb // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1476–1479.

252. Pries, A. R. Structural autoregulation of terminal vascular beds: vascular adaptation and development of hypertension / A. R. Pries, T. W. Secomb, P. Gaehtgens // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, № 1. – P. 153–161.

253. Pries, A. R. Structure and hemodynamics of microvascular networks: heterogeneity and correlations / A. R. Pries, T. W. Secomb, P. Gaehtgens // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269, № 5 Pt 2. – P. 1713–1722.

254. Rampling, M. W. Compositional properties of blood. In: Handbook of hemorheology and hemodynamics / M. W. Rampling; Eds.: O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling et al. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – P. 34–44.
255. Razavian, S. M. Disaggregation shear stress in human hypertension / S. M. Razavian, M. Del Pino, A. Simon et al. // Hemor. et agreg. erythr. – 1994. – Vol. 4. – P. 167–170.
256. Razavian, S. M. Increased in disaggregation shear stress in hypertension / S. M. Razavian, M. Del Pino, A. Simon et al. // Hypertension. – 1992. – Vol. 20, № 2. – P. 247–252.
257. Reglin, B. Structural adaptation of microvessel diameters in response to metabolic stimuli: where are the oxygen sensors? / B. Reglin, T. W. Secomb, A. R. Pries // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 6. – P. 2206–2219.
258. Reiner, M. Deformation and Flow / M. Reiner. – London : Lewis and Co, 1949. – 148 p.
259. Rossitti, S. Regulation of vascular tone / S. Rossitti, J. Frangos, P. R. Girard et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1995. – Vol. 73, № 5. – P. 544–550.
260. Salazar Vázquez, B. Y. Cardiovascular benefits in moderate increases of blood and plasma viscosity surpass those associated with lowering viscosity: Experimental and clinical evidence / B. Y. Salazar Vázquez, J. Martini, A. Chávez Negrete et al. // Clin Hemorheol. Microcirc. – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 75–85.
261. Salazar Vázquez, B. Y. Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: counterintuitive experimental findings / B. Y. Salazar Vázquez, J. Martini, A. Chávez Negrete et al. // Biorheology. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 167–179.
262. Salazar Vázquez, B. Y. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity / B. Y. Salazar Vázquez, P. Cabrales, A. G. Tsai, M. Intaglietta // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2011. – Vol. 49, № 1-4. – P. 29–36.
263. Sandhagen, B. Red cell fluidity in hypertension / B. Sandhagen // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 179–181.

264. Sarelius, I. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms / I. Sarelius, U. Pohl // *Acta Physiol. (Oxf)*. – 2010. – Vol. 199, № 4. – P. 349–365.

265. Sauvage, M. Insulin stimulates NHE1 activity by sequential activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase C zeta in human erythrocytes / M. Sauvage, P. Mazière, H. Fathallah et. al. // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267, № 4. – P. 955–962.

266. Schmid-Schonbein, H. Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods of assessment / H. Schmid-Schonbein, H. Malotta, F. Striesow // *Tijdschr. NVKC*. – 1990. – Vol. 15. – P. 88–97.

267. Schmid-Schonbein, H. Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors / H. Schmid-Schonbein, H. Reiger, G. Gallasch et al. // *Bibl. Anat.* – 1977. – Vol. 16. – P. 484–489.

268. Secomb, T. W. Basic Principles of Hemodynamics. In *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics* / T. W. Secomb, A. R. Pries. Eds. : O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, H. J. Meiselman. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – P. 289–306.

269. Secomb, T. W. Flow-dependent rheological properties of blood in capillaries / T. W. Secomb // *Microvasc. Res.* – 1987. – Vol. 1. – P. 46–58.

270. Secomb, T. W. Red blood cell mechanics and functional capillary density / T. W. Secomb, R. Hsu // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1995. – Vol. 15, № 5. – P. 250–254.

271. Semplicini, A. Posttranslational effects of protein kinase C and insulin on red cell membrane phosphorylation and cation heteroexchange in hypertension / A. Semplicini, G. Ceolotto, M. Felice et. al. // *Blood Press.* – 1996. – Vol. 1. – P. 55–58.

272. Serebrovskaya, T. V. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? / T. V. Serebrovskaya, E. B. Manukhina, M. L. Smith et al. // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233. – P. 627–650.

273. Sherwood, J. M. Spatial distributions of red blood cells significantly alter local haemodynamics / J. M. Sherwood, D. Holmes, E. Kaliviotis, S. Balabani // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 1–13.

274. Sherwood, J. M. The effect of red blood cell aggregation on velocity and cell-depleted layer characteristics of blood in a bifurcating microchannel / J. M. Sherwood, J. Dusing, E. Kaliviotis, S. Balabani // *Biomicrofluidics*. – 2012. – Vol. 6. – P. 1–18.

275. Shin, S. Erythrocytes deformability and its variations in diabetes mellitus / S Shin, Y. Ku, N. Babu, M. Singh // *Indian J. Exp. Biol.* – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 121–128.

276. Shu, X. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation / X. Shu, T. C. Keller, D. Begandt et al. // *Cell Mol. Life Sci.* – 2015. – Vol. 72. – P. 4561–4575.

277. Simmonds, M. J. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell / M. J. Simmonds, J. A. Detterich, P. Connes // *Biorheology*. – 2014. – Vol. 51, № 2-3. – P. 121–134.

278. Skretteberg, P. T. Interaction between inflammation and blood viscosity predicts cardiovascular mortality / P. T. Skretteberg, J. Bodegard, S. E. Kjeldsen // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 107–112.

279. Smith, W. C. Rheological determinants of blood pressure in Scottish adult population / W. C. Smith, G. Lowe, A. Lee, H. Tunstall-Pedoe // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10, № 5. – P. 467–472.

280. Snabre, P. Cell disaggregation behaviour in shear flow / P. Snabre, M. Bitbol, P. Mills // *Biophys. J.* – 1987. – Vol. 51, № 5. – P. 795–807.

281. Soma, P. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus / P. Soma, E. Pretorius // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1–9.

282. Sprague, R. S. Divergent effects of low-O₂ tension and iloprost on ATP release from erythrocytes of humans with type 2 diabetes: implications for O₂ supply to skeletal muscle / R. S. Sprague, D. Goldman, E. A. Bowles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 2. – P. 566–573.

283. Sprague, R. S. Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intercellular communication / R. S. Sprague, M. L. Ellsworth // *Microcirculation*. – 2012. – Vol.19, № 5. – P. 430–439.

284. Sprague, R. S. Participation of cAMP in a signal-transduction pathway relating erythrocyte deformation to ATP release / R. S. Sprague, M. L. Ellsworth, A. H. Stephenson // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1158–1164.

285. Sprague, R. S. Red not dead: signaling in and from erythrocytes // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 350–355.

286. Sprague, R. S. The role of G protein beta subunits in the release of ATP from human erythrocytes / R. S. Sprague, E. A. Bowles, J. J. Olearczyk // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53 (4 Pt 1). – P. 667–674.

287. Sridharan, M. Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel / M. Sridharan, E. A. Bowles, J. P. Richards // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 3. – P. 553–559.

288. Stadel, J. M. Catecholamine-induced desensitization of turkey erythrocyte adenylate cyclase is associated with phosphorylation of the beta-adrenergic receptor / J M. Stadel, P. Nambi, R. G. Shorr et. al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1983. – Vol. 80, № 11. – P. 3173–3177.

289. Stark, H. Comparison of various approaches to calculating the optimal hematocrit in vertebrates / H. Stark, S. Schuster // *J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 113, № 3. – P. 355–367.

290. Starzyk, D. Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro / D. Starzyk, R. Korbut, R. J. Gryglewski // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 50, № 4. – P. 629–637.

291. Stewart, D. J. Tied down by shear force: role for Tie1 in postnatal vascular remodeling? / D. J. Stewart, B. L. Langille // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 271–272.

292. Stoltz, J. F. Clinical hemorheology: past, present and future / J. F. Stoltz // *Clin. Hemorheol.* – 1995. – Vol. 15, № 3. – P. 399–600.

293. Stoltz, J. F. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile / J. F. Stoltz, M. Donner, S. Muller, A. Larcen // J. Mal. Vasc. – 1991. – Vol. 6. – P. 261–270.
294. Stoltz, J. F. Hemorheology in Practice / J. F. Stoltz, M. Singh, P. Riha. – Amsterdam: IOS Press, 1999. – 128 p.
295. Stoltz, J. F. Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile / J. F. Stoltz, M. Donner, S. Muller // Rev. Port. Hemorreol. – 1991. – Vol. 5. – P. 175–188.
296. Stoltz, J. F. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile / J. F. Stoltz, M. Donner // Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl. – 1991. – Vol. 43. – P. 41–49.
297. Struijker-Boudier, H. A. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease / H. A. Struijker-Boudier, A. E. Rosei, P. Bruneval // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 23. – P. 2834–2840.
298. Sundquist, J. The alpha 1-adrenergic receptor in human erythrocyte membranes mediated interaction in vitro of epinephrine and thyroid hormone at the membrane Ca^{2+} -ATPase / J. Sundquist, S. D. Blas, J. E. Hogan et al. // Cell Signal. – 1992. – № 4. – P. 795–799.
299. Suzuki, Y. Flow behavior of erythrocytes in microvessels and glass capillaries: effects of erythrocyte deformation and erythrocyte aggregation / Y. Suzuki, N. Tateishi, M. Soutani, N. Maeda // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 187–194.
300. Tanaka, H. Age-predicted maximal heart rate revisited / H. Tanaka, K. D. Monahan, D. R. Seals // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 153–156.
301. Tang, L. C. Identification and characterization of human erythrocyte muscarinic receptors / L. C. Tang // Gen. Pharmacol. – 1986. – Vol. 17. – P. 281–285.
302. Tateishi, N. Reduced oxygen release from erythrocytes by the acceleration-induced flow shift, observed in an oxygen-permeable narrow tube / N. Tateishi, Y. Suzuki, M. Shirai // J. Biomech. – 2002. – Vol. 35, № 9. – P. 1241–1251.

303. Torres Filho, I. P. Vasomotion in rat mesentery during hemorrhagic hypotension / I. P. Torres Filho, D. Contaifer Junior, S. Garcia // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68, № 9. – P. 1057–1065.

304. Toth, K. Clinical significance of hemorheological alterations. In *Hand book of hemorheology and hemodynamics* / K. Toth, G. Kesmarky; Eds. : O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, H. J. Meiselman. – Amsterdam : IOS Press, 2007. – P. 392–432.

305. Toth, K. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment / K. Toth, G. Kesmarky, J. Vekasi et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 209–216.

306. Tripette, J. In vivo venous assessment of red blood cell aggregate sizes in diabetic patients with a quantitative cellular ultrasound imaging method: proof of concept / J. Tripette, L. C. Nguyen, L. Allard et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1–12.

307. Tsai, A. G. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion / A. G. Tsai, C. Acero, P. R. Nance et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. 1730–1739.

308. Tsai, A. G. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger / A. G. Tsai, M. Intaglietta // *Biorheology.* – 2001. – Vol. 38, № 2-3. – P. 229–237.

309. Turchetti, V. Evaluation of hemorheological parameters and red cell morphology in hypertension / V. Turchetti, M. A. Bellini, M. Guerrini, S. Forconi // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 285–289.

310. Ulker, P. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes / P. Ulker, L. Sati, C. Celik-Ozenci et al. // *Biorheology.* – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 121–132.

311. Van den Akker, J. Small artery remodeling: current concepts and questions / J. Van den Akker, M. J. Schoorl, E. N. Bakker, E. Van Bavel // *J. Vasc. Res.* – 2010. – Vol. 47. – P. 183–202.
312. Vanhoutte, P. M. COX-1 and vascular disease / P. M. Vanhoutte // *Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 86. – P. 212–215.
313. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction and vascular disease / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E. H. Tang, M. Feletou // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2009. – Vol. 196. – P. 193–222.
314. Vaya, A. The hemorheological profile in offspring of hypertensive individuals / A. Vaya, M. Martinez, M. Labos, I. Guiral // *Clin. Hemorheol.* – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 235–243.
315. Vaziri, C. G-protein-mediated activation of turkey erythrocyte phospholipase C by beta-adrenergic and P2y-purinergic receptors / C. Vaziri, C. P. Downes // *Biochem. J.* – 1992. – Vol. 284 (Pt 3). – P. 917–922.
316. Vekasi, J. The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy / J. Vekasi, K. Toth, I. Juricskay, B. Kovacs // *Clin. Hemorheol.* – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 187–192.
317. Vicaut, E. Hypertension and the microcirculation / E. Vicaut // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2003. – Vol. 96, № 9. – P. 893–903.
318. Vicaut, E. Role of microcirculation in hypertension / E. Vicaut // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* – 1999. – Vol. 48, № 9-10. – P. 636–642.
319. Villela, N. R. Microcirculatory effects of intravenous fluids in critical illness: plasma expansion beyond crystalloids and colloids / N. R. Villela, B. Y. Salazar Vázquez, M. Intaglietta // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 22, №2. – P. 163–167.
320. Wang, L. ADP acting on P2Y₁₃ receptors is a negative feedback pathway for ATP release from human red blood cells / L. Wang, G. Olivecrona, M. Gotberg // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96, № 2. – P. 189–196.
321. Whitmore, R. *Rheology of the Circulation* / R. Whitmore. – Oxford : Pergamon Press, 1968. – 190 p.

322. Wysocki, M. Hemorheologic effects of vasodilation in essential hypertension / M. Wysocki, O. K. Andersson, B. Persson et al. // *Angiology*. – 1996. – Vol. 47, № 9. – P. 869–878.

323. Yalcin, O. Nitric oxide generation by endothelial cells exposed to shear stress in glass tubes perfused with red blood cell suspensions: role of aggregation / O. Yalcin, P. Ulker, U. Yavuzer // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 5. – P. 2098–2105.

324. Yalcin, O. Perfusion pressure and blood flow determine microvascular apparent viscosity / O. Yalcin, D. Ortiz, A. T. Williams et al. // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100. – P. 977–987.

325. Yannoutsos, A. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction / A. Yannoutsos, B. I. Levy, M. E. Safar // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 216–224.

326. Zakrzewicz, A. Angioadaptation: keeping the vascular system in shape / A. Zakrzewicz, T. W. Secomb, A. R. Pries // *News Physiol. Sci.* – 2002. – Vol. 17. – P. 197–201.

327. Zannad, F. Blood rheology in arterial hypertension / F. Zannad, J. F. Stoltz // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10, № 5. – P. 69–78.

328. Zilberman-Kravits, D. Increased red cell aggregation is correlated with HbA1C and lipid levels in type 1 but not type 2 diabetes / D. Zilberman-Kravits, I. Harman-Boehm, T. Shuster et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 463–471.

329. Zorio, E. Haemorheological parameters in young patients with acute myocardial infarction / E. Zorio, J. Murado, D. Arizo et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 39, № 1-4. – P. 33–41.

330. Zweifach, B. W. Microcirculation / B. W. Zweifach // *Annu. Rev. Physiol.* – 1973. – Vol. 35. – P. 117–150.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГК – альбумин-глобулиновый коэффициент;
АД – артериальное давление;
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;
АЦ – аденилатциклаза;
ВК – вязкость цельной крови;
ВП – вязкость плазмы;
ДАД – диастолического артериальное давление;
ИД – индекс деформируемости;
ИДК – индекс доставки кислорода;
ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;
МПК – максимальное потребление кислорода;
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление;
ПКА – протеинкиназа А;
САД – систолическое артериальное давление;
ФДЭ – фосфодиэстераза;
ФПК – функциональная плотность капилляров;
цАМФ – циклический аденозин-3',5'-монофосфат;
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЧСС_{тах} – максимальная частота сердечных сокращений;
DMSO – диметилсульфоксид;
EDHF – эндотелиальный гиперполяризующий фактор;
Hb – гемоглобин;
Hct – гематокрит;
LDI – лазерная доплеровская визуализация;
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах;
NO – оксид азота;
Tk – индекс ригидности эритроцитов в цельной крови;
ТО₂ – эффективность доставки кислорода к тканям;
η – вязкость;
η_{отн} – относительная вязкость крови;
φ – текучесть.