

На правах рукописи



Ахапкина Анна Александровна

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

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВПО «Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского».

Научный руководитель:

Алексей Васильевич Муравьев

доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВПО «Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского».

Официальные оппоненты:

Ольга Леонидовна Виноградова

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологии мышечной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения науки ГНЦ РФ Института медико-биологических проблем РАН.

Марина Юрьевна Скоркина

доктор биологических наук, доцент кафедры экологии, физиологии и биологической эволюции, института инженерных технологий и естественных наук ФГАОУ ВПО «Белгородского государственного национального исследовательского университета».

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится 21 марта в 15.30 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.93 при биологическом факультете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова» по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, строение 12, аудитория М-1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Фундаментальная библиотека, Ломоносовский проспект, д.27) и на сайте <http://www.bio.msu.ru/>.

Автореферат разослан «19» февраля 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук



Б.А. Умарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно закону Хагена–Пуазейля (Pedley T. J., 1980; Kim S. et al., 2006), объемная скорость кровотока и, следовательно, перфузия тканей определяется геометрией сосудистого русла, градиентом давления и вязкостью крови. Таким образом, для обеспечения эффективного транспорта и доставки кислорода в клеточные микрорайоны должна быть скоординирована деятельность механизмов, обеспечивающих необходимый уровень системной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и комплекса реологических характеристик крови (гемореологический профиль) (Селезнев С. Н. и соавт., 1975; Муравьев А. В., Чепоров С. В., 2009; Cokelet G. R., Meiselman H. J., 2007). Поскольку важной гемодинамической характеристикой системы кровообращения является артериальное давление (АД), то необходимо учитывать его исходные величины для понимания взаимосвязи системной гемодинамики, микроциркуляции и гемореологии крови (Фолков Б., Нил Э., 1975; Джонсон П., 1982; Козлов В. И., 2006; Popel A. S., Johnson P. C., 2005). При этом важно иметь в виду, что внутрисосудистые (реологические) изменения цельной крови и микрореологии эритроцитов могут существенно влиять на сосудистое сопротивление и, в свою очередь, на артериальное давление (Селезнев С. А. и соавт., 1976; Chien S. et al., 1986; Baskurt O. K., Meiselman H. J., 2003; Lipowsky H. H., 2007).

Что касается реологии крови, то ее основной интегральной характеристикой является *динамическая вязкость* (Фирсов Н. Н., Джанашия П. Х., 2004; Соколова И. А., Кошелев В. Б., 2011; Stoltz J. F., 1995; Cokelet G. R., Meiselman H. J., 2007). Она определяется комплексом макро- и микрореологических показателей крови и эритроцитов, в том числе: 1) вязкостью плазмы; 2) гематокритом; 3) агрегацией и 4) деформируемостью эритроцитов, а также сдвиговыми условиями (Галенок В. А. и соавт., 1987; Криштон В. В. и соавт., 2015; Stoltz J. F., 1995). Надо полагать, что каждый гемореологический фактор вносит свой вклад в общую текучесть крови и эффективность микрососудистой перфузии тканей. Однако их корреляции с показателями микроциркуляции, транспорта и доставкой кислорода в тканевые микрорайоны недостаточно полно изучены, особенно при изменениях в системе кровообращения, например, в условиях разного уровня артериального давления. Кроме прямого влияния на перфузию тканей, гемореологические факторы могут играть роль регулятора органного кровотока и микроциркуляции (Reglin B. et al., 2009; Pries A. R., 2014). Так, было показано, что умеренное повышение вязкости плазмы, гематокрита и вязкости цельной крови способствует увеличению числа функционирующих капилляров в ткани и более эффективной ее перфузии (Forconi S., Gori T., 2013; Hamlin S. K., Benedik P. S., 2014). Это обусловлено стимулированием выделения оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия при повышении вязкости крови и напряжения сдвига (Baskurt O. K., Yalcin O., Meiselman H. J., 2004). Поскольку в создании

напряжения сдвига на стенке сосуда участвует давление крови наряду с реологическими факторами, то регулирующая роль последних может изменяться в условиях разного уровня артериального давления, что требует специального изучения.

Эритроциты являются не только транспортерами кислорода, они выполняют роль «сенсора» его уровня в тканевом микрорайоне, а также регулятора сосудистого тонуса артериол и величины тканевой перфузии (Ellis C. G. et al., 2012; Sprague R. S., Ellsworth M. L., 2012). В гипоксических условиях и при механическом воздействии на мембраны эритроцитов клетки выделяют аденозинтрифосфат (АТФ), который становится сигнальной молекулой для пуриnergических рецепторов эндотелиальных клеток. В результате происходит синтез NO и вазодилататорный ответ артериол (Wang L., 2005; Sprague R. S. et al., 2010). При разном уровне артериального давления (при его длительном снижении или повышении) можно предполагать участие АТФ-сигнального механизма и/или NO в регуляции не только микроциркуляции, но и микрореологии эритроцитов. Это предположение также требует экспериментальной проверки.

Требуется изучения проблема прямой срочной регуляции микрореологических свойств эритроцитов с помощью вазоактивных сигнальных молекул, поскольку они поступают в кровь, ею транспортируются и доступны местам связывания на мембранах эритроцитов или в их цитоплазме (Медведева Н. А. и соавт., 1996; Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Starzyk D. et al., 1999; Manno S. et al., 2005), и, следовательно, возможны их прямые микрореологические эффекты. При этом важно иметь в виду, что, несмотря на простоту конструкции клетки, плазматическая мембрана зрелых эритроцитов человека содержит ряд рецепторов, активация которых может изменять функциональные свойства клеток, в том числе их деформируемость и агрегацию (Adderley S. P. et al., 2010; Saldanha C., 2013). 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 холиnergических рецепторов (Tang L. et al., 1984; Gnagey A. L. et al., 1999), пуриnergических (Wang L., 2005; Sprague R. S. et al., 2010), а также рецепторов простагландинов (Dutta-Roy A. K. et al., 1991; Knebel S. M. et al., 2013).

Анализ литературы показывает, что существует достаточное количество данных, позволяющих предположить, что многие макро- и микрореологические факторы крови могут оказывать регулирующее влияние на микрососудистое русло для адекватного обеспечения тканей кислородом и всем набором веществ, необходимых для метаболизма.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель и основные задачи 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 гемореологических 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 агрегацией эритроцитов. При этом гемореологические характеристики умеренно и отрицательно коррелировали с параметрами АД. Получены изменения комплекса макро- и гемореологических 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 достоверно 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 Е₁, инсулином и метапротеренолом и в меньшей степени под влиянием адреналина, спермина и аденозина. Простагландин Ф₂, а также препараты с альфа-адренергической активностью: норадреналин, фенилэфрин – в большей степени влияют на агрегацию, а не на деформируемость эритроцитов.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике», Москва, 2012; VII Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва, 2013; II Всероссийской (XVII) молодежной научной конференции «Молодежь и наука на севере», Сыктывкар, 2013; 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Pécs, Hungary, 2013; Международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, 2013; 2nd Joint Meeting German Society for Microcirculation and Vascular Biology and Swiss Society for Microcirculation and Vascular, Dresden, Germany, 2013; XIII Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике», Сыктывкар, 2014; VIII Всероссийской конференции с международным участием с элементами научной школы по

физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва, 2015; VII Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии, Москва, 2015; XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье», Санкт-Петербург, 2015; Meeting of the European Society for Microcirculation European Vascular Biology Organisation, Pisa, Italy, 2015; Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, 2015. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, список литературы и сокращений. Библиографический указатель включает 330 источников: 56 отечественных и 274 зарубежных. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 46 рисунками.

ОРГАНИЗАЦИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены мужчины ($n=243$) в возрасте от 20 до 38 лет после получения устного информированного согласия. У всех испытуемых измеряли артериальное давление (АД) в положении сидя, согласно общепринятой методике, представленной в рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC 2013 г.).

В общей популяции лиц систолическое АД (САД) составило $119,7 \pm 11,8$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $71,7 \pm 9,1$ мм рт. ст., расчетное среднее АД (АД_{ср}) – $87,6 \pm 9,0$ мм рт. ст.

Распределение на группы было выполнено на основании определения медианы среднего АД (рис. 1), которая составила $87,6 \pm 3,7$ мм рт. ст., группа 1 (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 группа сравнения, группа 2 – пониженное АД, группа 3 – повышенное АД.

Исследование микроциркуляции и тест с физической нагрузкой производили в стандартных температурных условиях ($20 \pm 2^\circ\text{C}$). Для определения реологических параметров взятие крови проводили утром натощак из локтевой вены без наложения жгута в условиях клинической лаборатории квалифицированным медицинским персоналом. Все доноры дали информированное согласие на проведение данной процедуры.

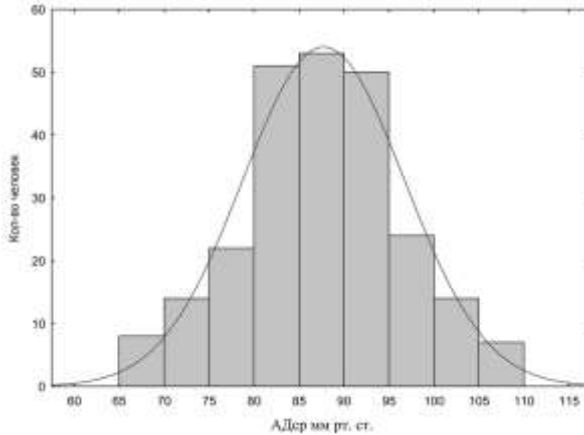


Рисунок 1 – Распределение величины АДср, мм рт. ст. у обследованных лиц (n=243).

Методы оценки функционального состояния

Для оценки физического развития и функционального состояния организма рассчитывали индекс массы тела (*ВМТ*), регистрировали жизненную емкость легких (*ЖЕЛ*), частоту сердечных сокращений (*ЧСС*) и величину артериального давления: систолического (*САД*) и диастолического (*ДАД*). Рассчитывали среднее артериальное давление (*АДср*) мм рт. ст.: $АДср = (САД - ДАД \cdot 1/3) + ДАД$ и двойное произведение (*ДП*) отн. ед.: $ДП = (САД \cdot ЧСС) / 100$.

В качестве тестирующей мышечной нагрузки применяли ступенчатый велоэргометрический тест PWC_{170} , (велоэргометр MONARK 928 E, Швеция) (Белоцерковский З. Б., 2009) с последующим расчетом максимального потребления кислорода (*МПК*). Для нивелирования индивидуальных различий (разной массы тела) определяли относительные величины: $PWC_{170}/кг$ и $МПК/кг$ (Карпман В. Л., 2012).

Методы исследования микроциркуляции

Исследование микроциркуляции проводили методом биомикроскопии сосудов ногтевого ложа IV пальца правой руки. На основании обработки изображений определяли число функционирующих капилляров в 1мм^2 (*ФПК*).

Анализ микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы проводили методом биомикроскопии. Оценивали диаметры параллельно идущих артериол (D_a) и венул (D_v), рассчитывали артериоло-венулярное соотношение (*АВС*).

Функциональный аспект микроциркуляции исследовали методом лазерной доплеровской визуализации. Для этого регистрировали микрокровоток с помощью аппарата Easy-LDI (AĬMAGO SA, Швейцария) на участках кожи предплечья (нижняя треть передней поверхности); была получена средняя величина микрососудистой перфузии (*AVG*), а также разница максимального и

минимального микрокровотока ($\Delta t_{max/min}$).

Исследование реологических свойств крови

Кажущуюся вязкость цельной крови (BK), плазмы (BP) и суспензии эритроцитов (BC) измеряли с помощью капиллярного вискозиметра при шести скоростях сдвига. Относительную вязкость крови рассчитывали как отношение BK к BP ($\eta_{отн}$). Отношение гематокрита (Hct) к вязкости крови (η_k): $TO_2 = Hct/\eta_k$ – показатель эффективности транспорта кислорода кровью (TO_2).

Гематокрит определяли, используя специальную гематокритную центрифугу (СМ-70; ELMi). Агрегацию эритроцитов (AE) регистрировали с помощью полуавтоматического агрегометра типа МА-1 («Мутеппе», Германия).

Деформируемость эритроцитов (DE) оценивали тремя способами.

1) Измеряли вязкость суспензии эритроцитов при стандартном гематокрите ($Hct=40\%$) и постоянной величине вязкости суспензионной среды (изотонический раствор $NaCl$, вязкость – 1,10 мПа·с).

2) На основе данных измерения вязкости суспензии эритроцитов рассчитывали индекс их ригидности (Dintenfass L., 1981):

$$TK = (\eta_{отн}^{0,4} - 1) / (\eta_{отн}^{0,4} \cdot Hct).$$

3) Определяли индекс удлинения эритроцитов (IUE) в проточной микрокамере. На основе измерения длины (L) и ширины (W) вытянутых клеток рассчитывали индекс деформируемости $ID = (L - W) / (L + W)$ – автоматически, при помощи специально написанной компьютерной программы.

Гематологические и биохимические исследования плазмы

С помощью биохимического фотометра (ФБС-01-2) определяли концентрации глюкозы, холестерина, общего белка, триглицеридов. Концентрацию альбумина измеряли при помощи биуретового метода. Концентрацию гемоглобина (Hb) определяли цианметгемоглобиновым методом. Рассчитывали среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците ($MCHC$).

Исследование механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов

Для анализа молекулярных механизмов изменения микрореологических свойств эритроцитов, после трех отмываний в изотоническом растворе $NaCl$, делили на несколько аликвот и инкубировали с инсулином (0,1 μM), адреналином (1,0 μM), норадреналином (1,0 μM), фенилэфрином (1,0 μM), метапротеренолом (1,0 μM), ацетилхолином (1,0 μM), спермином (спермин NONO; 1,0 μM), аденозином (10,0 μM), АДФ (10,0 μM), простагландинами E_1 (0,1 μM) и Φ_2 (0,1 μM). Суспензии эритроцитов, приготовленные в изотоническом растворе $NaCl$ ($Hct=40\%$), инкубировали с каждым препаратом в течение 15 мин при 37°C. В качестве контроля использовали суспензии эритроцитов в изотоническом растворе без добавления препаратов. После инкубации измеряли агрегацию, вязкость суспензии и деформируемость эритроцитов.

Измерение общей концентрации АТФ в эритроцитах

Содержание АТФ в эритроцитах измеряли с помощью люминометра ЛЮМ-1 («Люмтек», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверку выборочного распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента и 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. Данные в таблицах и тексте представлены как $M \pm \sigma$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Гемореологический профиль и микроциркуляция у лиц с пониженным АД.

У лиц с пониженным АД его основные характеристики, такие как САД ($103,1 \pm 7,7$ мм рт. ст.), ДАД ($59,1 \pm 4,1$ мм рт. ст.) и АД_{ср} ($75,6 \pm 4,3$ мм рт. ст.), были достоверно ниже, чем в группе 1 ($p < 0,05$).

При этом показатели микрососудистой перфузии у лиц группы 2 были сходными с данными группы сравнения (группа 1) как в покое, так и после выполнения тестирующей мышечной нагрузки (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с пониженным АД

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
AVG, отн. ед.	$8,2 \pm 2,2$	$12,2 \pm 3,5^*$	$8,6 \pm 2,2$	$12,6 \pm 3,7^*$
$\Delta \max/\min$, отн. ед.	$3,5 \pm 1,4$	$4,3 \pm 1,6^*$	$3,8 \pm 1,8$	$4,5 \pm 1,9^*$
ФПК, в 1 мм ²	$56,4 \pm 8,9$	$63,1 \pm 9,5^*$	$54,9 \pm 5,4$	$62,4 \pm 11,5^*$

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 в состоянии покоя.

Анализ гемореологического профиля показал, что Hct в группе 2 ($42,9 \pm 3,1\%$) был меньше, чем у лиц группы 1 на 6% ($p < 0,05$). Это сочеталось с меньшей вязкостью крови (ВК) на 9-16% (табл. 2). Установлено, что в большей степени вязкость крови коррелировала с вязкостью плазмы ($r = 0,717$, $p < 0,05$), чем с Hct, коэффициент корреляции был равен 0,515. Таким образом, можно полагать, что основной вклад в уменьшение ВК у лиц с пониженным АД имеет вязкость плазмы (ВП).

Сниженной оказалась и агрегация эритроцитов. Это объясняет более выраженное уменьшение ВК при низких скоростях сдвига, поскольку известна ее зависимость от АЭ (Meiselman Н. J., 1993; Baskurt О. К., Meiselman Н. J., 2013).

Что касается деформируемости эритроцитов, то она у лиц со сниженным АД

не отличалась достоверно от данных группы 1. Так, ИУЭ составил $0,235 \pm 0,012$, что всего на 2,5% меньше, чем в группе 1.

Таблица 2 – Макро- и микрореологические показатели крови у испытуемых группы сравнения и лиц с пониженным АД

Показатель	Группа 1	Группа 2
$\eta_{к1}$, мПа·с	$5,28 \pm 0,44$	$4,82 \pm 0,37^*$
$\eta_{к6}$, 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	$2,70 \pm 0,29$	$2,88 \pm 0,27$
$Hct/\eta_{к1}$	$7,80 \pm 0,69$	$7,99 \pm 0,99$
M_5 , отн.ед.	$4,05 \pm 1,18$	$3,63 \pm 0,79^*$
$\eta_{с1}$, мПа·с	$3,61 \pm 0,48$	$3,41 \pm 0,47$

Примечания: $\eta_{к1-к6}$ – вязкость цельной крови при шести скоростях сдвига; $\eta_{п}$ – вязкость плазмы; $\eta_{отн.}$ – относительная вязкость крови; M – показатель агрегации высокой скорости сдвига (600 с^{-1}); $\eta_{с1}$ – вязкость суспензии; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно показателей группы 1.

2. Гемореологический профиль и микроциркуляция у лиц с повышенным АД.

В группе лиц с повышенным давлением (группа 3) среднее АД составило $98,7 \pm 4,2$ мм рт. ст., что на 13% ($p < 0,05$) больше, чем в группе сравнения. Кроме того, и величины САД ($135,9 \pm 7,0$ мм рт. ст.) и ДАД ($85,8 \pm 6,3$ мм рт. ст.) были достоверно выше, чем в группе 1.

Анализ данных регистрации микроциркуляции показал, что ФПК в состоянии покоя была на 8% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе 1. Микрососудистая перфузия (показатель AVG) у лиц группы 3 в покое была несколько меньше, чем у лиц группы 1, но различия не достигли статистической значимости. Тогда как в ответ на тестирующую нагрузку прирост AVG всего на 25% был достоверно меньшим, чем в группе 1 (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели микроциркуляции у лиц группы сравнения и испытуемых с повышенным АД

Показатель	Группа 1		Группа 3	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
AVG, отн. ед.	$8,2 \pm 2,2$	$12,2 \pm 3,5^*$	$7,9 \pm 2,4$	$9,9 \pm 3,3^*$
$\Delta \text{ max/min}$, отн. ед.	$3,5 \pm 1,4$	$4,3 \pm 1,6^*$	$4,1 \pm 2,1$	$4,2 \pm 2,6$
ФПК, в 1 мм^2	$56,4 \pm 8,9$	$63,1 \pm 9,5^*$	$52,1 \pm 9,1$	$57,0 \pm 8,5^*$

Примечания: те же, что в табл. 1.

Важно заметить, что у лиц с повышенным АД величина аэробного потенциала (на основе измерения МПК) $46,0 \pm 10,4$ мл/мин/кг была на 12% меньше, чем в группе 1 ($52,5 \pm 11,1$ мл/мин/кг). При этом МПК отрицательно коррелировало с

величиной АДср ($r = -0,511$).

У лиц с повышенным АД, при анализе гемореологического профиля установлено, что ВК была на 14-17% выше, чем в группе сравнения, и это сочеталось с большей на 7% ВП ($p < 0,05$), тогда как различия гематокрита были незначительные (табл. 4). Разница в величине последнего не превышала 3%, и Нст слабее коррелировал с ВК ($r = 0,467$), тогда как величины ВК и ВП были взаимосвязаны более существенно ($r = 0,689$). Микрореологическая часть гемореологического профиля характеризовалась приростом АЭ и более низкой деформируемостью эритроцитов. Так, у лиц группы 3 ИУЭ был на 5% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе 1, и составил $0,230 \pm 0,017$ отн. ед., а индекс ригидности (Тк) был равен $1,023 \pm 0,068$ отн. ед., что на 8% ($p < 0,05$) больше, чем в группе сравнения.

Такое соотношение макро- и микрореологических характеристик крови сочеталось у лиц группы 3 с более низким индексом транспорта кислорода (Нст/η), который был на 11% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе 1 (табл. 4).

Если сравнить характер изменений и выраженность различий гемореологии и микроциркуляции в группах со сниженным и повышенным АД относительно данных группы 1, то становится очевидным, что сдвиги основных параметров гемореологического профиля у лиц с повышенным АД более существенны и имеют негативную направленность (рис. 2).

Таблица 4 – Макро- и микрореологические показатели крови у испытуемых группы сравнения и лиц с повышенным АД

Показатель	Группа 1	Группа 3
$\eta_{kl}, \text{мПа} \cdot \text{с}$	$5,28 \pm 0,44$	$6,03 \pm 0,54^*$
$\eta_{к6}, \text{мПа} \cdot \text{с}$	$13,60 \pm 3,40$	$15,89 \pm 2,41^*$
$\eta_{п}, \text{мПа} \cdot \text{с}$	$1,95 \pm 0,15$	$2,09 \pm 0,18^*$
$\eta_{отн.}, \text{мПа} \cdot \text{с}$	$2,70 \pm 0,29$	$2,90 \pm 0,42$
Нст/ η_{kl}	$7,80 \pm 0,69$	$6,97 \pm 0,92^*$
M_5 , отн. ед.	$4,05 \pm 1,18$	$5,26 \pm 1,52^*$
$\eta_{cl}, \text{мПа} \cdot \text{с}$	$3,61 \pm 0,28$	$3,86 \pm 0,54^*$

Примечания: те же, что в табл. 2.

Они сочетались с характерными микроциркуляторными изменениями у лиц группы 3, особенно при мышечной нагрузке. Так, было найдено, что прирост микрососудистой перфузии, в ответ на мышечную нагрузку у лиц группы 3, составил всего 25%. Это оказалось существенно меньше, чем в двух других группах (рис. 3).

Вероятно, этот комплекс изменений гемореологии и микроциркуляции у лиц с повышенным АД и определяет меньший аэробный потенциал их организма.

3. Анализ роли реологических факторов в регуляции микроциркуляции.

Полученные результаты исследования позволяют выделить несколько регуляторных путей, в которых инициатором микрососудистых ответов может

быть первичное изменение гемореологических характеристик (рис. 4).

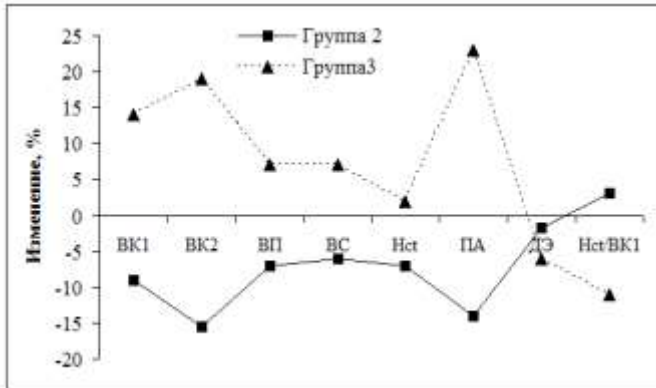


Рисунок 2 – Гемореологические профили лиц с пониженным АД (группа 2) и повышенным АД (группа 3) в сравнении с показателями испытуемых с АД на уровне медианы (группа 1, принято за нулевую величину). **Обозначения:** ВК1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; ВК2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига; ВП – вязкость плазмы; ВС – вязкость суспензии; Нст – гематокрит; ПА – показатель агрегации эритроцитов; ДЭ – деформация эритроцитов; Нст/ВК1 – индекс эффективности транспорта кислорода.

Первый – это участие вязкости плазмы в регуляции микрососудистой перфузии. Известно, что умеренное ее повышение может запускать регуляторный каскад, который включает прирост напряжения сдвига на стенке сосуда с последующей продукцией NO и вазодилатацией артериол (Villela N. R. et al., 2009; Salazar Vázquez B. Y. et al., 2011).

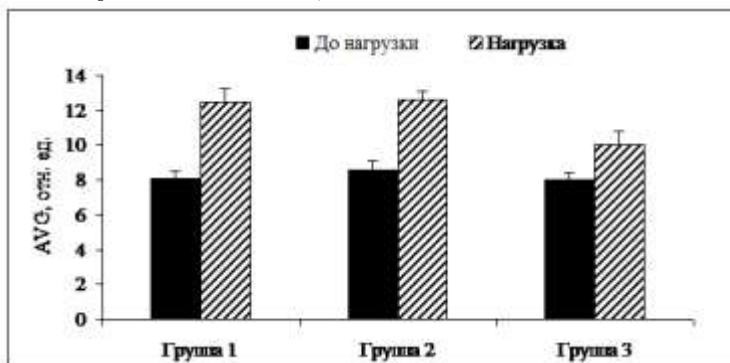


Рисунок 3 – Сравнение величины микрососудистой перфузии после выполнения тестирующей физической нагрузки у лиц трех групп наблюдения.

Умеренный прирост ВП у лиц с повышенным АД мог бы запустить этот механизм, однако опыты показали, что ФПК и микрососудистая перфузия, как в покое, так и при мышечной нагрузке, были меньшими в данной группе лиц.

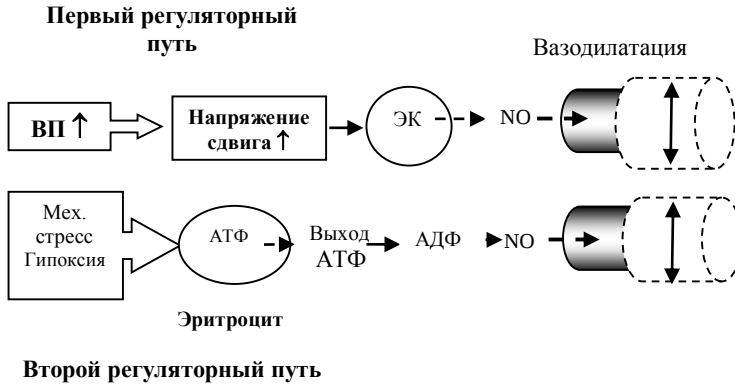


Рисунок 4 – Два регуляторных пути, сочетающие участие гемореологических и микрососудистых характеристик. **Обозначения:** ВП – вязкость плазмы; ЭК – эндотелиальная клетка; NO – оксид азота; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат.

При этом корреляция между ВП и ФПК была очень слабой ($r=0,154$), как и у лиц со сниженным давлением ($r=0,209$), тогда как в группе 1 эта взаимосвязь была значительной ($r=0,545$; $p<0,05$). Следовательно, роль вязкости плазмы как регулятора тонуса артериол у лиц с АД на верхней и нижней границах нормы вряд ли была существенной.

Вероятнее всего, мог быть включен *второй*, гемореологический путь регуляции, но в его ингибирующем варианте. У лиц группы 3 выявлено достоверно меньшее содержание АТФ в эритроцитах. Известно, что в условиях механического стресса и гипоксии эритроциты выделяют АТФ, который в плазме распадается на АДФ и аденозин (Ellis C. G. et al., 2012). Эти соединения могут стать лигандами для пуринорецепторов эндотелиальных клеток (типа P2Y). Их активация стимулирует выделение NO клетками эндотелия (Adderley S. P. et al. 2010) с последующей диффузией сигнальных молекул к гладкомышечным клеткам артериол, приводя к их релаксации (Ellsworth M. L. et al., 1995; Ellis C. G. et al., 2012). Выявленное уменьшение содержания АТФ в эритроцитах лиц с повышенным АД может быть одной из причин меньшей микрососудистой перфузии.

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 пониженным АД (при этом с 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 отрицательные корреляции: между САД и АТФ, $r=-0,898$, а ДАД и АТФ, $r=-0,750$. Эти отрицательные корреляции могут объяснить то, что снижение АТФ в эритроцитах лиц с повышенным АД 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 (рис. 5).

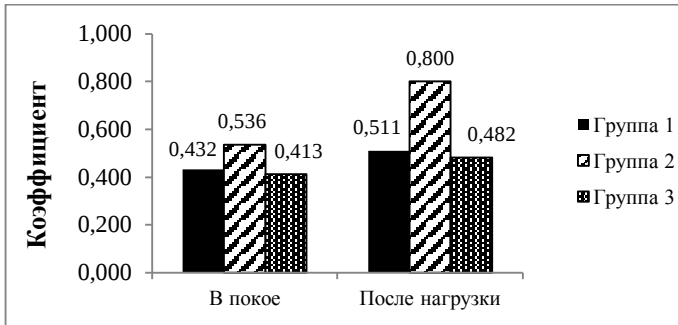


Рисунок 5 – Коэффициенты корреляции между функциональной плотностью капилляров и содержанием АТФ в эритроцитах: в состоянии покоя и при действии тестирующей нагрузки у лиц трех групп наблюдения.

Возможно, 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). Достаточно высокие корреляции между АТФ и показателям АД могут поддерживать это предположение.

Известно, что выделенный из эритроцитов АТФ может повлиять и на сами клетки (аутокринная петля). Для этого эритроциты имеют пуриnergические (типа P2Y13) и аденозиновые рецепторы (Olearczyk J. J. et al., 2004; Sprague R., 2007). Следовательно, продукты деградации АТФ: АДФ и аденозин – могут активировать эти рецепторы и запускать внутрисосудистый молекулярный каскад, конечным звеном которого является фосфорилирование ключевых белков мембранного цитоскелета и изменение деформируемости клетки (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. 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.

Таким образом, полученные результаты исследования и литературные данные

позволяют подтвердить то, что эритроциты могут активно участвовать в регуляции микроциркуляции.

4. Микрореологические изменения эритроцитов под действием вазоактивных сигнальных молекул.

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, которые могли влиять и на тонус микрососудов. После инкубации регистрировали их микрореологические характеристики (табл. 5 и рис. 6).

Таблица 5 – Влияние биологически активных соединений (сигнальных молекул) на микрореологические свойства эритроцитов, (М±б)

Активное вещество	η_c , мПа·с		M_5 , отн. ед.	
	Контроль	Инкубация	Контроль	Инкубация
Инсулин	3,56±0,07	3,22±0,08*	6,32±0,74	4,29±0,28**
Адреналин	3,55±0,02	3,21±0,01*	6,98±0,44	8,79±0,76*
Норадреналин	3,62±0,12	3,69±0,11	6,12±0,34	9,82±0,46**
Фенилэфрин	3,28±0,11	3,25±0,10	5,20±0,22	7,88±0,39**
Метапротереанол	3,48±0,12	3,12±0,13**	6,20±0,66	5,86±0,84
Ацетилхолин	3,34±0,32	3,17±0,05*	6,44±0,32	5,35±0,26**
ПГЕ ₁	3,59±0,12	3,11±0,11*	7,02±0,32	5,35±0,26*
ПГФ ₂	3,59±0,12	3,74±0,14	7,02±0,32	12,43±0,26**
Спермин	3,51±0,21	3,38±0,24*	7,44±0,39	5,65±0,43*
Аденозин	3,73±0,36	3,50±0,22*	7,06±0,33	5,46±0,35*
АДФ	3,56±0,28	3,38±0,24*	6,78±0,24	6,16±0,20*

Примечания: η_c – вязкость суспензии эритроцитов при высокой скорости сдвига; M_5 – показатель агрегации; * – различия достоверны при $p < 0,05$ относительно данных контроля; ** – различия достоверны при $p < 0,01$ относительно данных контроля.

Известно, что на эритроцитах человека имеются активные α - и β -адренорецепторы (Манухин Б. М., 1968; Bree F. et al., 1984; Sundquist J. et al., 1992; Horga J. F. et al., 2000). Следовательно, можно предполагать изменения микрореологических свойств этих клеток при связывании рецепторами соответствующего лиганда. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что адреналин умеренно повышал деформируемость эритроцитов (ИУЭ составил $0,209 \pm 0,015$ отн. ед. в контрольной пробе и $0,226 \pm 0,012$ отн. ед. – после инкубации с адреналином, $p > 0,05$) и более существенно – их агрегацию (табл. 5). Такие изменения микрореологии эритроцитов под влиянием адреналина наблюдали и другие авторы (Тихомирова И. А., 2006; Hilario S. et al., 1999). Адреналин связывается как с альфа-, так и с бета-адренорецепторами (Lee A. D. et al., 1997).

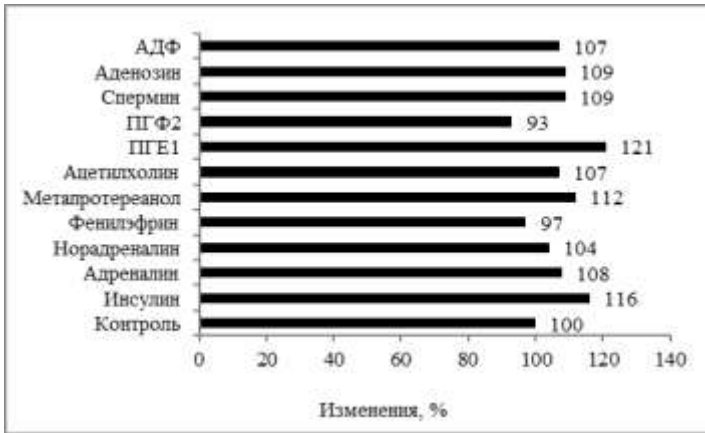


Рисунок 6 – Изменения показателя ИУЭ при инкубировании с вазоактивными соединениями.

При инкубации клеток с агонистом альфа-1-адренорецепторов, фенилэфрином, наблюдался выраженный прирост агрегации эритроцитов (АЭ). Тогда как их деформируемость изменялась несущественно (ИУЭ снизился всего на 3% и составлял $0,204 \pm 0,026$ отн. ед.). Таким же эффектом обладал и норадреналин. Он на 61% увеличивал агрегацию клеток, но также мало влиял на деформируемость (ДЭ). Известно, что, в отличие от адреналина, норадреналин преимущественно связывается альфа-адренорецепторами (альфа-1-АР) (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Ткачук В. А., 1998). Важно заметить, что альфа-1-АР ассоциирован с Ca^{2+} -каналом, и при его активации происходит усиление входа Ca^{2+} внутрь клетки (Guimarães S., Moura D., 2001). Поэтому наблюдаемый прирост агрегации эритроцитов, при их инкубации с фенилэфрином, может быть обусловлен именно этим механизмом, поскольку известно, что повышение концентрации Ca^{2+} в эритроцитах сопровождается увеличением АЭ и снижением деформируемости (Nunomura W., Takakuwa Y., 2006; Muravyov A. V., Tikhomirova I. A., 2012).

При инкубации эритроцитов с металпротеренолом – агонистом бета-2-АР агрегация изменялась мало (5%), тогда как ДЭ возрастала на 12% ($0,249 \pm 0,011$ отн. ед., $p < 0,05$). Сигнальный путь, который начинается с активации бета-адренорецепторов, включает стимуляцию Gs-белков, аденилатциклазы (АЦ), повышение уровня цАМФ и активацию протеинкиназы А (ПКА) (Stadel J. M. et al., 1983). ПКА фосфорилирует полосу 4.1 мембраны эритроцита (Ling E. et al., 1988) и главный элемент цитоскелета клетки – спектрин (Manno S. et al., 1995). Это сопровождается диссоциацией «тройного комплекса – полоса 4.1 – спектрин – гликофорин С» белков мембраны и повышением ее пластичности, а также деформируемости клетки в целом (Muravyov A. V., Tikhomirova I. A., 2013).

В организме ацетилхолин часто вызывает противоположные адреналину (или

норадреналину) функциональные ответы. В основном это проявилось в отношении агрегации эритроцитов. При инкубации эритроцитов с этим соединением наблюдали ее снижение на 17%, тогда как ДЭ изменялась мало (на 5-7%), но вместе с тем, как и при инкубации с адреналином, эластичность мембран эритроцитов так же 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 не всегда противоположны цАМФ (Ткачук В. А., 1983). Следовательно, можно полагать, что под влиянием ацетилхолина внутриклеточный сигнальный путь также включает активацию Gs белков и, в конечном итоге, фосфорилирование ключевых белков мембраны, активность которых необходима для срочного изменения микрореологии эритроцитов (Takakuwa Y., 2000).

Наряду с ацетилхолином, инсулин тоже обычно вызывает противоположные катехоламинам клеточные ответы (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989). Известно его влияние на микрореологию эритроцитов (Datta-Roy A. et al., 1985), которое может быть обусловлено специфическим связыванием гормона с его рецепторами мембраны (Harrison M. L., 1994). При инкубации эритроцитов с инсулином наблюдали достоверное снижение вязкости их суспензий на 10% и прирост деформируемости на 16% ($0,246 \pm 0,011$ отн. ед., $p < 0,05$). Что касается агрегации, то она уменьшалась почти на треть (на 32%).

Известно, что эритроциты продуцируют АТФ, который по анионному каналу – белку полосы 3 поступает в плазму, где диссоциирует до АДФ, АМФ и аденозина (Зиганшина А. П. и соавт., 2012; Sprague R. S. et al., 2002), которые становятся важными элементами молекулярных сигнальных путей (Burnstock G., 2000; Olearczyk J. J. et al., 2004). Активация аденозиновых рецепторов запускает каскад, включающий Gs-белки, АЦ, цАМФ и 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 был более выраженным, чем АДФ (табл. 5), при этом оба соединения положительно влияли на пластичность клеток.

Эритроциты участвуют в обмене оксида азота (Bor-Kukukatay M. et al., 2003; Kass D. A. et al., 2007). При этом NO может служить сигнальной молекулой как эндотелиальным клеткам, так и самим эритроцитам. Последнее подтверждалось тем, что при инкубации со спермином NONO достоверно снижалась агрегация и повышалась деформируемость эритроцитов ($0,216 \pm 0,009$ отн. ед. в контроле, до $0,236 \pm 0,010$ отн. ед. при инкубации, табл. 5). 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 АТФ из эритроцитов посредством инактивации Gi-белка (Olearczyk J. et al., 2004).

Рецепторы простагландинов группы Е 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 Е₁ сильно снизилась их агрегация (на 24%, $p < 0,05$), а деформируемость, напротив, достоверно возросла на 21% ($0,276 \pm 0,015$ отн. ед., $p < 0,01$). Простагландин группы Ф (ПГФ_{α2}) является стимулятором входа кальция в клетку (Romero P. J., Romero E. A., 2003), поэтому его эффекты могут быть сходными с действием фенилэфрина. Результаты исследования показали, что, действительно, ПГФ_{α2} выражено стимулировал агрегацию эритроцитов на 77%, тогда как их деформируемость несколько снизилась – на 7% ($0,212 \pm 0,019$ отн. ед., $p < 0,05$).

Полученные в опытах *in vitro* данные позволяют предполагать, что химические соединения, влияющие на тонус сосудов и постоянно поступающие в кровь (Медведева Н. А. и соавт., 1996), могут и в *in vivo* условиях участвовать в регуляторных изменениях микрореологических свойств эритроцитов, что оптимизирует их текучесть, перфузионную способность и транспорт кислорода в тканевые микрорайоны.

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 имелась 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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК РФ изданий:

1. Михайлов, П. В., Осетров, И. А., Афанасьев, В. В., Муравьев, А. А., **Ахапкина, А. А.** Возрастные особенности изменений микроциркуляторных характеристик в ответ на дозированную физическую нагрузку // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Том III (Естественные науки), № 2. – С. 119–123.
2. Муравьев, А. А., Баталова, Е. А., Михайлов, П. В., **Ахапкина, А. А.**, Тельнова, А. М. Механизмы срочной и долговременной адаптации кровообращения: возможности моделирования в опытах *in vitro* // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – № 4. – Том III (Естественные науки). – С. 154–160.
3. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Муравьев, А. А., Овцынова, А. А., Буланов, П. Ю. Изменение макро- и микроциркуляции под влиянием дозированных мышечных нагрузок // Ярославский педагогический вестник. – Ярославль. – 2013. – Том III (Естественные науки), № 1. – С. 86–91.
4. Муравьев, А. В., Комлев, В. Л., Михайлов, П. В., **Ахапкина, А. А.**, Муравьев, А. А. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Том III (Естественные науки), № 2. – С. 93–102.
5. Муравьев, А. В., **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Муравьев, А. А. Микроциркуляция в коже при мышечной нагрузке как модель для изучения общих механизмов изменения микрокровоотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 2(50). – С. 64–68.

Тезисы докладов на конференциях:

1. Михайлов, П. В., Муравьев, А. В., Тельнова, А. М., Муравьев, А. А., **Ахапкина, А. А.**, Цыро, О. Е. Реакция системы микроциркуляции на физическую нагрузку

- разной интенсивности // Материалы IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике», Москва. Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18. – С. 25.
2. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Муравьев, А. А. Применение технологии LDI в исследовании микроциркуляции при мышечной деятельности // Материалы VII Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва. – 2013. – С. 81.
3. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Буланов, П. Ю., Овцынова, А. А. Изменение микроциркуляции под влиянием дозированных мышечных нагрузок у лиц с разным уровнем артериального давления // Материалы докладов II Всероссийской (XVII) молодежной научной конференции «Молодежь и наука на севере», Сыктывкар. – 2013. – Том 1 «Актуальные проблемы биологии и экологии». – С. 163–165.
4. Муравьев, А. В., Левин, В. Н., Михайлов, П. В., **Ахапкина, А. А.**, Муравьев, А. А., Баканова, И. А. Микроциркуляция и гемореология: модели адаптации // Материалы международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль. – 2013. – С. 159.
5. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Петроченко, Е. П. Микроциркуляция на разных участках кожи тела человека при мышечной нагрузке // Материалы XIII Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике», Сыктывкар. – 2014. – С. 8–10.
6. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Панкратьева, Н. В., Остроумов, Р. С. Реакция микроциркуляции на разных участках кожи тела человека на выполнение мышечной нагрузки // Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва. – 2015. – С. 32.
7. **Ахапкина, А. А.**, Тихомирова, И. А., Михайлов, П. В., Левин, В. Н., Панкратьева Н. В. Оценка кожной микроциркуляции у лиц с разным уровнем среднего артериального давления с помощью технологии лазерной доплеровской визуализации // Материалы VII Всероссийской с международным участием конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии, Москва. – 2015. – С. 49–50.
8. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Бабошина, Н. В. Изменение параметров микроциркуляции у лиц с повышенным артериальным давлением после выполнения дозированной мышечной нагрузки // Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье», Санкт-Петербург. – 2015. – Т. 18. – С. 43–44.
9. Муравьев, А. В., Морозова, Е. В., Михайлов, П. В., Баканова, И. А., **Ахапкина,**

А. А. Влияние лейкоцитов на микрореологические свойства эритроцитов: роль сигнальных молекул // Материалы научной международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль. – 2015. – С. 21.

10. **Ахапкина, А. А.**, Михайлов, П. В., Бабошина, Н. В. Изменения параметров макро- и микроциркуляции у лиц с разным уровнем артериального давления при проведении пробы с дозированной мышечной нагрузкой // Материалы научной международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль. – 2015. – С. 71.

11. Муравьев, А. В., Тихомирова, И. А., Булаева, С. В., Михайлов, П. В., **Ахапкина, А. А.** Современное состояние реологии крови и перспективы // Материалы научной международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль. – 2015. – С. 78.

12. **Akhapkina, A. A.**, Mikhailov P. V., Muravyov A. A., Stankevich A. V., Muravyov A. V. The role of microcirculation and red blood cell microheology in tissue perfusion: The study on the muscular exercise model // Abstracts of the 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Pécs, Hungary. Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 222.

13. Muravyov, A. V., Bakanova, I. A., **Akhapkina, A. A.**, Mikhailov, P. V., Melnikova, T. A. LDI for research of microcirculation: aspects of the applied physiology and clinics // Abstracts of the 2nd Joint Meeting German Society for Microcirculation and Vascular Biology and Swiss Society for Microcirculation and Vascular, Dresden, Germany. – 2013. – P. 94.

14. **Akhapkina, A. A.**, Muravyov, A. V., Mikhailov, P. V., Tikhomirova, I. A., Bulaeva, S. V. Red blood cell (RBC) microrheology and microcirculation under physiological and pathological conditions: molecular change mechanisms // Abstracts of the Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) European Vascular Biology Organisation., Pisa, Italy. Journal of Vascular Research. – 2015. – Vol. 52, № 1. – P. 59.

База данных:

15. Муравьев А. В., Михайлов П. В., **Ахапкина А. А.** «Показатели аэробной работоспособности и микроциркуляции у мужчин 18-25 лет» // База данных. Свидетельство № 2014621181, дата регистрации 22.08.2014.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление;

АЭ – агрегация эритроцитов;

ВК – вязкость крови;

ВП – вязкость плазмы;

ДЭ – деформируемость эритроцитов;

ЛДВ – лазерная доплеровская визуализация;

ФПК – функциональной плотностью капилляров.

Подписано в печать 12.01.2016. Формат 60×90/16.
Объем 1,5 п. л., 1,0 уч.-изд. л. Тираж 100 экз. Заказ № 04.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВПО
«Ярославский государственный педагогический университет
им. К. Д. Ушинского»

150000, г. Ярославль, Которосльная наб., 44
Тел.: (4852) 32-98-69