

## МУРАВЬЕВ А. В., МИХАЙЛОВ П. В., ТИХОМИРОВА И. А.

### Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия

Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского  
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1  
e-mail: alexei.47@mail.ru

#### Реферат

Транспорт дыхательных газов и всего спектра веществ для метаболизма клеток является скоординированной функцией крови и системы кровообращения. Поэтому цель обзора – рассмотреть основные теоретические и экспериментальные исследования по микроциркуляции и гемореологии с акцентом на механизмы их взаимосвязи, а также влияние отдельных гемореологических характеристик на эффективность микрососудистой перфузии тканей. Выполнен анализ важной роли гемореологической характеристики эритроцитов – деформируемости в регионарном кровообращении и микроциркуляции, показаны сигнальные молекулярные механизмы, ассоциированные с изменением этого параметра красных клеток крови. Приведены данные, свидетельствующие о роли эритроцитов в регуляции тонуса артериол и функциональной плотности капилляров. Обсужден механизм этой регуляции, связанный с выделением сигнальной молекулы – аденозинтрифосфата (АТФ), и его стимулирование синтеза оксида азота эндотелиальными клетками. В обзоре выполнен комплексный анализ участия основных гемореологических характеристик в регуляции микрососудистой перфузии и, в том числе, показана роль оптимальной вязкости цельной крови, вязкости плазмы и гематокрита в обеспечении эффективной тканевой перфузии и оксигенации.

**Ключевые слова:** гемореология, микроциркуляция, эритроциты, деформируемость и агрегация, сигнальные молекулы, АТФ, NO, регуляция тонуса микрососудов

#### Введение

В настоящее время опубликовано несколько обзоров по микроциркуляции [15, 46, 60]. Однако непрерывно накапливающиеся новые данные, особенно полученные в последние годы, требуют дополнить уже имеющиеся сведения о структуре и функциях микрососудистого русла данными о взаимосвязи микроциркуляции с гемореологией и о новых аспектах адаптации и регуляции этих функциональных подсистем кровообращения [21, 66].

Микрососудистое русло представляет собой мельчайшие кровеносные сосуды тела и включает капилляры, артериолы, микрососуды диаметром до 100 мкм и венулы – сосуды несколько большего, чем артериолы, диаметра [4]. Основной функций микроциркуляции является регуляция и распределение кровотока в отдельных органах и транскапиллярный обмен в тканевых микрорайонах [10, 29]. Эти особенности отличают микроциркуляцию от кровотока в крупных сосудах, которые служат для доставки крови от сердца к периферическим органам и как резервуары высокого и низкого давления, необходимых для реализации функции сердца. Другим отличием микрососудов является то, что они входят в состав органов как их структурные элементы, тогда как магистральные сосуды таковыми не являются. Это обеспечивает эффективную коммуникацию между клетками паренхимы и микрососудистым руслом органов. Другим важным аспектом исследова-

ния микрогемоциркуляции является необходимость понимания того, как особые характеристики крови в целом и гемореологическое поведение ее клеточных элементов обеспечивают эффективное решение транспортных задач и транскапиллярный обмен.

Кровь является концентрированной суспензией форменных элементов, таких как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты [57]. Суспензионная среда – плазма крови, представляет собой раствор, содержащий разные химические соединения, от ионов, в основном  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Cl}^-$ , до макромолекул, массой достигающих 500 килодальтон. Основная, реологически ответственная популяция клеток крови – эритроциты – являются двояковогнутыми дисками с типичными размерами 6–8 мкм в диаметре и толщиной 2 мкм; у млекопитающих эритроциты лишены ядра, и их внутренне содержимое представляет концентрированный раствор гемоглобина, заключенный в очень эластичную мембрану, при этом в кровотоке эритроциты подвергаются значительным деформациям [1]. Кроме того, в системе кровообращения имеется несколько типов лейкоцитов, такие как нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, моноциты, лимфоциты, макрофаги. Они изменяются по размерам и свойствам, например, типичный неактивированный нейтрофил имеет сферическую форму с диаметром около 8 мкм. Тромбоциты представляют собой по форме дисковидные частицы с диаметром около 2 мкм.

Детальное понимание потоковых свойств крови обеспечивает *гемореология* – наука о деформации и течении крови и ее форменных элементах [24]. В ее содержание включается исследование общих потоковых свойств цельной крови и анализ микро-реологических свойств ее форменных элементов *in vitro* и *in vivo*. Сюда же относят и исследования взаимодействия между клеточными элементами цельной крови и клетками эндотелия сосудов [76].

Реологические свойства цельной крови и ее текучесть (величина, обратная вязкости), определяются рядом параметров и зависят от скорости сдвига, его времени, а также размеров и геометрии системы, в которой находится изучаемый образец крови (рис. 1) [7, 9, 69].

Основные реологические свойства крови, включая ее неньютоновские характеристики, известны давно из вискозиметрических измерений, которые используют ротационные вискозиметры и капиллярные приборы со стеклянными трубками небольшого диаметра и отношением «диаметр – длина» от  $10^2$  до  $10^3$ . Такие исследования создают ценную информацию о свойствах крови при определенных, хорошо контролируемых условиях (рис. 2).

Однако по многим причинам эта информация оказывается недостаточной для понимания потокового поведения крови в системе микрососудов [57]. *Во-первых*, предполагается, что реологические свойства крови в такой сложной сети, как микроциркуляция, с огромным количеством сосудистых сегментов разной длины, диаметра, скоростей сдвига не могут быть спрогнозированы на основе данных, полученных из таких простых систем, как вискозиметры. *Во-вторых*, внутренний просвет микрососудов покрыт фиброзным материалом, который замедляет скорость течения вблизи сосудистой стенки. Кроме того, эндотелиальные клетки, расположенные в венах, обеспечены рецепторами, которые взаимодействуют с лигандами на лейкоцитах, и это позволяет им адгезироваться к сосудистому эндотелию, что приводит к трансмиграции лейкоцитов в ткани [43]. Также немаловажно и то, что артериолы участвуют в регуляции кровотока, благодаря тому, что в их стенку вмонтированы сенсорные механизмы, способные регистрировать изменение напряжения сдвига на стенке сосуда, создаваемого движущейся по сосуду кровью, а также, вероятно, напряжение по окружности сосудистой стенки [68]. Эти механизмы обеспечивает входную информацию сократительным элементам сосудистой стенки, и, таким образом, этот механизм поддерживает постоянство их напряжения (действия их сил). Хронические изменения баланса этих сил, в течение дней и недель, ведут к адаптивным изменениям сосудистой стенки и реорганизации всей сосудистой сети (как например, при ангиогенезе и сосудистом ремоделировании). Поскольку эти силы передаются на сосудистую стенку кровью, то очевидно, что на механику этого

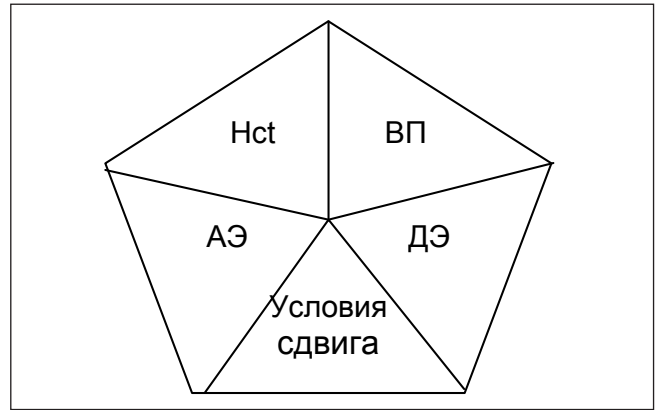


Рис. 1. Основные факторы, определяющие вязкость цельной крови, ее текучесть и транспортные возможности: Hct – гематокрит; ВП – вязкость плазмы; АЭ – агрегация эритроцитов; ДЭ – деформируемость эритроцитов; условия сдвига (скорость и напряжения сдвига)

взаимодействия будут оказывать существенное влияние ее *реологические свойства* и, в первую очередь, *микрореология эритроцитов*.

### Реологические свойства эритроцитов

Основная функция эритроцитов состоит в транспорте кислорода от легких в ткани и диоксида углерода из тканей в легкие. Мембрана эритроцита окружает концентрированный раствор белка – носителя кислорода, называемого гемоглобином. При физиологических условиях этот раствор представляет собой ньютоновскую жидкость с вязкостью примерно 6,0 мПа·с [22]. У многих видов млекопитающих, включая человека, эритроциты имеют тенденцию к образованию агрегатов в присутствии определенных макромолекул, таких как фибриноген. При этом формируются либо простые монетные стол-

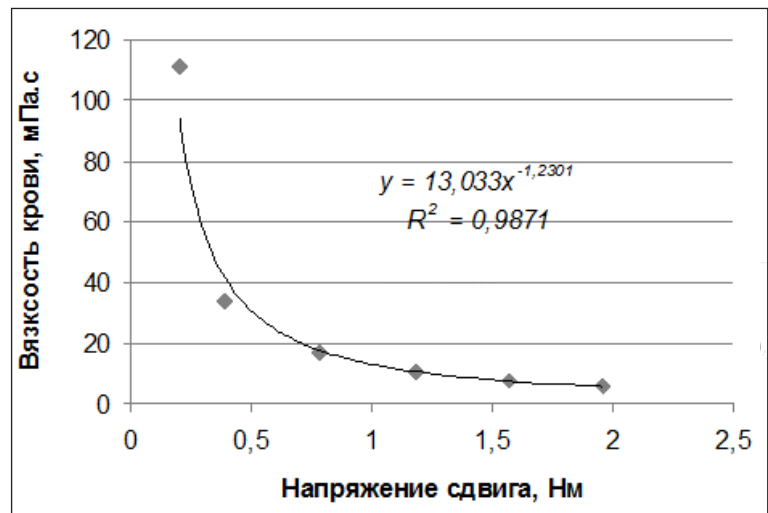


Рис. 2. Изменение вязкости крови (ее снижение) при разрушении структуры (деагрегация) и нарастании деформируемости эритроцитов (собственные данные). При низких скоростях сдвига (слева) большие значения вязкости крови сочетаются с выраженной агрегацией эритроцитов, тогда как в зоне высоких скоростей сдвига преобладает деформация эритроцитов (справа) (измерение при 6 напряжениях сдвига выполнено с помощью капиллярного вискозиметра)

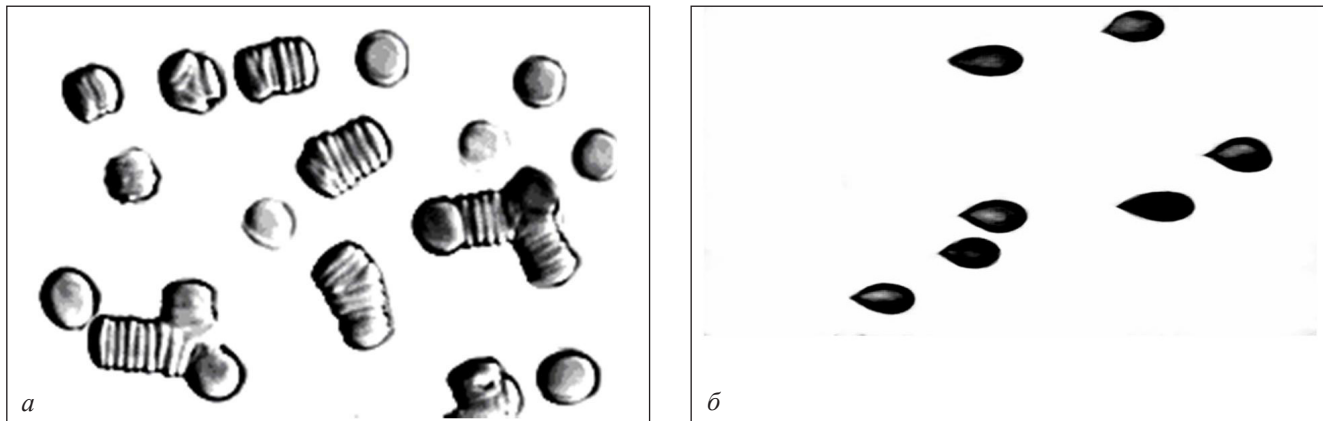


Рис. 3. Агрегация эритроцитов по типу монетных столбиков (а) и деформация эритроцитов в сдвиговом потоке (б – проточная микрокамера)

бики из клеток или трехмерные структуры агрегатов (рис. 3, а). Другой микрореологической характеристикой эритроцитов является их способность изменять форму, приспосабливаясь к условиям потока (деформируемость, рис. 3, б).

Молекулярные модели агрегации эритроцитов включают мостиковую, в основе которой лежит адсорбция макромолекул на сближающихся клетках [19], и модель «истощенного слоя», в основу которой положена идея повышающегося онкотического градиента из-за удаления макромолекул вблизи клеточных поверхностей [53]. Дезагрегация осуществляется главным образом за счет механических сдвиговых сил; для этого достаточно силы сдвига, равной примерно  $1,0 \text{ Н/м}^2$ . При физиологических условиях эритроциты не взаимодействуют с эндотелием посредством специфических рецепторов; однако взаимодействия типа «рецептор–лиганд» могут возникать в патологических условиях [25].

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 био-

химическую и молекулярную основу. Эритроциты непрерывно циркулируют в сосудах и должны иметь способность выдерживать интенсивные пассивные деформации и проявлять сопротивление фрагментации. Эти две существенные характеристики клеток должны быть обеспечены очень деформируемой мембраной и ее надежной стабильностью. Липидный бислой зрелых эритроцитов поддерживается комплексом белков, известных как мембранный цитоскелет (рис. 4). Эта сеть из филаментов, главный компонент которой является мультифункциональный белок – *спектрин* [12, 20]. Он играет существенную роль в определении формы клетки, ее структурной интеграции и деформируемости. По данным протеомных исследований, приходится 100 000 копий данного белка на один эритроцит [49, 55].

Спектрин – гетеродимер, который взаимодействует с образованием тетрамерных и олигомерных структур высокой сложности. Нарушение взаимосвязей молекул спектрина ведет к изменению мембранных свойств; фрагментации ее участков, снижению отношения «площадь/объем» и уменьшению пластичности клетки в целом [54, 70]. Цитоскелет связан с трансмембранными белками: с внутренним сегментом белка полосы 3 (с помощью анкирина) и гликофоорином при помощи белка полосы 4,1 и анкирина

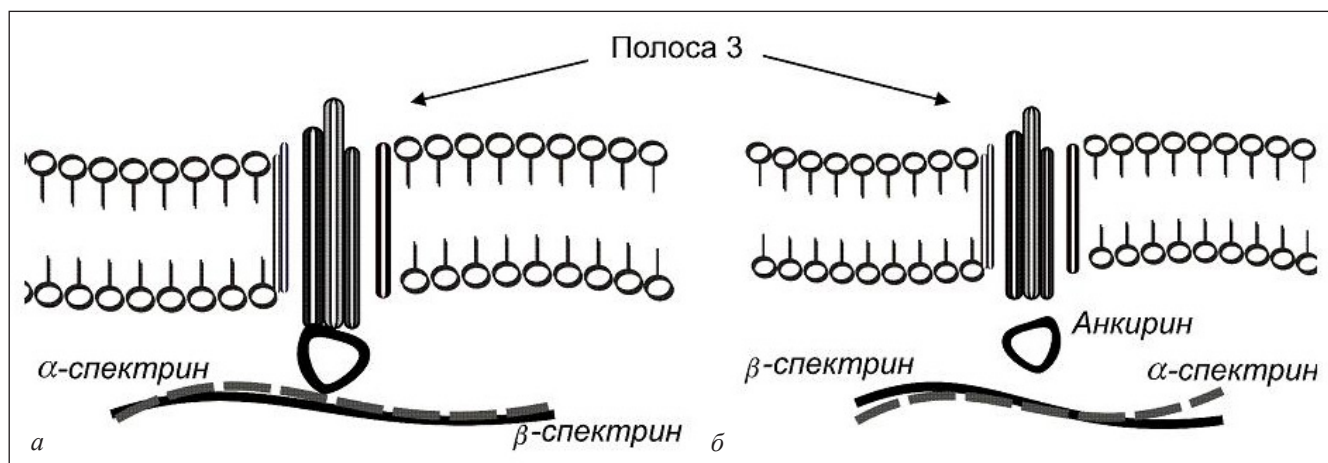


Рис. 4. Фрагмент мембраны эритроцита: диссоциация интегральных белков мембраны и цитоскелета при фосфорилировании белка полосы 3: а – дефосфорилированное состояние полосы 3; б – фосфорилированное состояние полосы 3



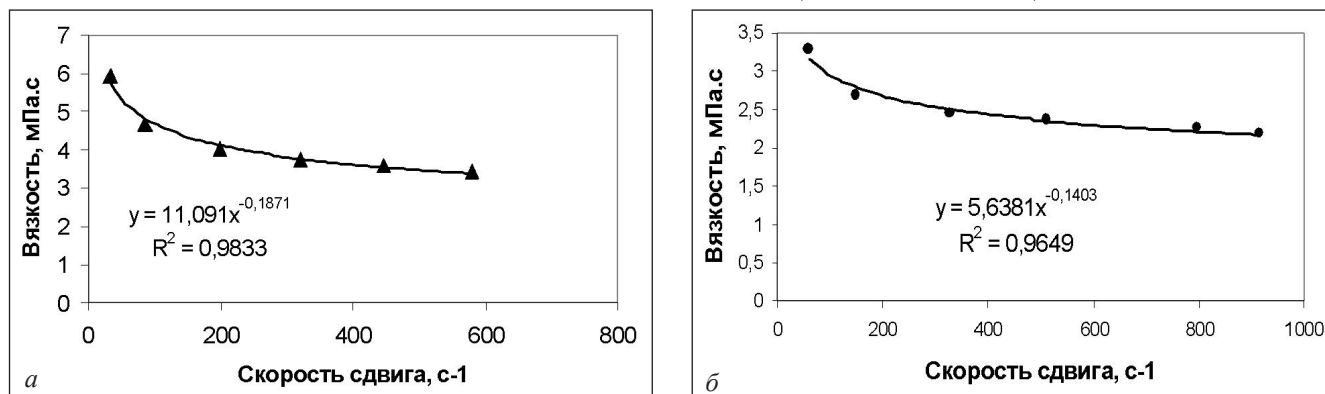


Рис. 5. Типичная кривая течения цельной крови (А) и суспензии эритроцитов (гематокрит 40 %) в изотоническом растворе NaCl при разных скоростях сдвига, выраженные моделью неньютоновской жидкостью степенной функции вида:  $y = ax^{-n}$ . Наблюдается типичное снижение вязкости с увеличением скорости сдвига: а – цельная кровь, гематокрит 42,3; б – суспензия эритроцитов в изотоническом растворе, гематокрит 40 %

[40, 72]. Эритроцитарный белок, полоса 4,1, является существенным компонентом мембраны, служащим для поддержания формы клетки и ее механических свойств, таких как деформируемость и стабильность. Ключевая роль полосы 4,1 проявляется в его множественных белок-белковых взаимодействиях: латеральных взаимодействиях со спектрин/актиновой сетью и вертикальных – с цитоплазматическими доменами трансмембранных белков гликофорина С, полосы 3 и CD44. Полоса 4.1 способствует формированию тройного комплекса с ГФС и р55 через 30 kDa мембранносвязывающий домен [54].

#### Роль разных факторов, определяющих деформируемость эритроцитов

Каждая из пяти миллионов клеток в миллилитре крови более 1000 раз в день проходит пути микроциркуляции в течение примерно 120 дней жизни эритроцита. При каждом прохождении через микрососуды эритроциты, со средним диаметром 8 мкм, должны подвергаться большим внешним напряжениям сдвига [2]. Важно заметить, что капилляры, вены и фенестры селезенки могут иметь диаметры, которые на четверть меньше размеров эритроцитов. Поэтому деформируемость последних является важным фактором, определяющим продолжительность их жизни, и в основном зависит от трех ключевых факторов: 1) формы клетки; 2) внутренней вязкости; 3) мембранных механических свойств. Сдвиговые силы (зависящие от скорости сдвига и вязкости внеклеточной жидкости) и величина гематокрита также влияют на деформацию эритроцитов. Так, например, индекс деформации эритроцитов был выражен как функция приложенного напряжения сдвига и отношения вязкости суспензионной среды к вязкости цитоплазмы клетки. Повышение вязкости суспензии при высоком гематокрите в основном ведет к увеличению деформации эритроцитов [36]. Исследование на моделях течения разбавленных суспензий эритроцитов позволяет оценить вклад деформируемости эритроцитов в вязкость таких суспензий. При этом суспензии эритроцитов, как и цельная кровь, проявляют сдвиговое разжижение (снижение вязкости с приростом скорости сдвига),

связанное с деформацией и ориентацией клеток в потоке (рис. 5).

Ламинарная конфигурация мембран эритроцитов включает двойной слой липидов (жидкая часть) и поддерживающие молекулы белка, образующие структурную подмембранную сеть (твердая, ригидная часть). Такая структура мембраны проявляет высокое сопротивление изменению площади поверхности и мало сопротивляется деформации сдвига и изгиба. Первичным внешним фактором, определяющим деформацию клеток в целом, является отношение «площадь/объем эритроцита».

На основе измерения времени восстановления формы эритроцита после деформации (порядка 0,1 с) был рассчитан коэффициент поверхностной (мембранной) вязкости, который оказался равным  $10^{-3}$  дин·с/см. С другой стороны, сопротивление деформации изгиба связано с диссипацией энергии в цитоплазме клетки и во внеклеточной жидкости. Поэтому считают, что соотношение вязкости цитоплазмы ( $\eta_i$ ) и вязкости внеклеточной жидкости ( $\eta_o$ ) является главным детерминантом потоковой деформации и ориентации эритроцитов [56]. Все эти механические свойства влияют на деформируемость клеток в целом, на эффективность транспорта кислорода и на продолжительность их жизни [63].

Несмотря на простоту строения, зрелые эритроциты сохранили многие элементы молекулярных сигнальных путей и, в том числе, ферменты, рецепторы и ионные каналы [44, 45]. Исследования белкового профиля зрелых человеческих эритроцитов показали, что их протеом включает 340 мембранных белков и 252 растворимых белков цитоплазмы клеток [55]. При этом 29 белков участвуют в трансдукции сигнала в эритроците. Ряд белков мембраны представляют собой протеинкиназы. Кроме традиционных протеинкиназы С и протеинкиназы А, имеются еще тирозинкиназы и фосфатазы [45]. Известно, также, что человеческие эритроциты содержат цитозольную протеинкиназу, которая фосфорилирует белки цитоскелета мембраны клеток, и в том числе, полосу 4,1, полосу 4,9 и аддуцин [26].

Исследование фосфорилирования полосы 4,1 показало, что оно осуществляется по сериновым

и треониновым остаткам в соотношении 1:2 [16]. При этом происходит снижение аффинности белка полосы 4,1 к спектрину в 5 раз. Активация молекулярного регуляторного каскада приводит к релаксации спектринового цитоскелета и формированию более пластичной мембранной структуры с повышенной деформируемостью клетки в целом [41, 51, 54] (рис. 6).

Другой тип клеток крови – это лейкоциты, представители иммунной системы. Часть из них находится в кровотоке и активируется при воспалении или в присутствии чужеродных частиц или молекул. Эта активация является результатом комплекса молекулярных каскадов и ведет к адгезии клетки к эндотелию, с последующей миграцией клетки через стенку сосуда в тканевый микрорайон. Перед диапедезом лейкоциты обычно задерживаются в артериолах, капиллярах и особенно в посткапиллярных венулах [38]. При этом роллинг и адгезия к сосудистой стенке коррелировала со скоростью сдвига потока крови. Кроме того, величина адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров и венул отрицательно коррелировала со скоростью движения эритроцитов в кровотоке этих сосудов [37]. Необходимо заметить, что если лейкоциты активированы (например, в присутствии антигенов), то их форма, структура цитоскелета и механические свойства резко изменяются. Реологические свойства лейкоцитов описаны вязко-эластической моделью и моделью сложной капли, включающей в себя вязкое ядро, окруженное двумя слоями менее вязкой жидкости, представляющих собой цитоплазму, и слой плазмы мембрана, при этом лейкоциты – на 3 порядка более жесткие клетки, чем эритроциты [13, 73].

### Роль эритроцитов как регуляторов сосудистого тонуса

Эритроциты – клетки, ответственные за транспорт и доставку кислорода в организме, часто рассматриваются как простые контейнеры для перемещения гемоглобина и дыхательных газов в системе кровообращения. Однако становится очевидным, что эти клетки также участвуют в регуляции сосудистого тонуса в системе микроциркуляции, посредством выделения потенциального вазодилататора – аденозинтрифосфата (АТФ) [64, 75]. Действительно по-

казано, что аденозинтрифосфат является сигнальной молекулой, участвующей в регуляции сосудистого тонуса артериол [66]. Он стимулирует образование NO и простагландинов, и, очень важно, что при этом могут компенсироваться местные симпатические вазоконстрикторные реакции [50]. В регуляторном выделении АТФ из эритроцитов участвует целый каскад сигнальных молекул при обязательном участии циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [11, 66]. В эритроцитах регуляция выделения АТФ связана с активностью бета-адренорецепторов или рецепторов простагландина мембраны [11, 52]. Одним из начальных элементов сигнального каскада для выделения АТФ являются мембранные рецепторы эритроцитов, сопряженные с G-белками, аденилатциклазой, цАМФ и протеинкиназой А (ПКА) [67]. Вполне возможно, что активация этого сигнального пути реализует два адаптивно-регуляторных эффекта: 1) выделение АТФ как сигнальной молекулы для пуриnergических рецепторов типа  $P_2Y$ ; 2) фосфорилирование белка полосы 4,1 для повышения пластичности мембраны и деформируемости эритроцитов в целом. Последнее может обеспечить больший контакт эритроцитов с эндотелием в капиллярах [66].

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. Можно полагать, что эритроциты играют значительную роль в регуляции своей доставки  $O_2$  в окружение капилляров, артериол и венул. Это зависит от эффективности, с которой эритроциты передают сигнал эндотелию сосудов. Если предположить, что распределение пуриnergических рецепторов (тип  $P_2Y$ ) 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  $P_2Y$ -рецепторов, индуцируя увеличение кровотока, возможно, в результате эндотелиальной гиперполяризации [78]. Предполагают, что эта гиперполяризация изменяется по ширине капиллярного русла в зависимости

от скорости доставки эритроцитов и потока кислорода из них для обеспечения 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 транспорта  $O_2$  в ткани и его распределение с помощью освобождения АТФ из эритроцитов в капиллярных сетях [27].

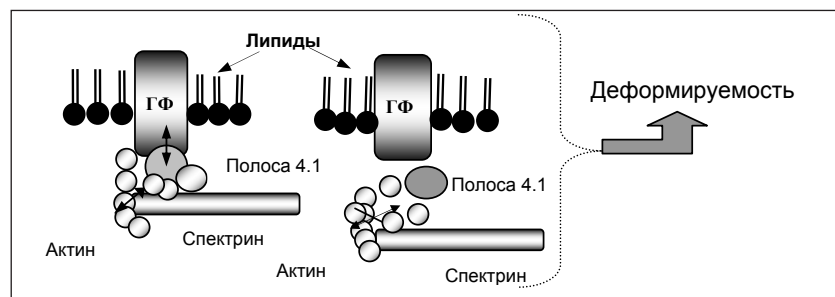


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая диссоциацию тройного комплекса: «спектрин – актин – полоса 4,1 – гликофорин С» мембраны эритроцита при фосфорилировании полосы 4,1 протеинкиназой С (ПКС) по сериновым и треониновым остаткам [41]: а – дефосфорилированное состояние полосы 4,1; б – фосфорилированное состояние полосы 4,1; ГФ – интегральный белок мембраны эритроцита гликофорин С

Следовательно, микрореологические свойства эритроцитов 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 напряжения сдвига, что приводит к изменениям сосудистого сопротивления [14, 30]. Недавно было показано, что эритроциты могут обратимо связывать, транспортировать, и выделять NO в системе кровообращения [17]. Были получены доказательства того, что эритроциты человека экспрессируют активную и функциональную NO-синтазу (eNOS), которая локализована в мембране и цитоплазме клетки [31]. Эта NOS регулируется ее субстратом L-аргинином, кальцием и при фосфорилировании PI3 киназы. Активность NOS эритроцитов регулирует деформируемость их мембран и ингибирует активацию тромбоцитов. Эти данные показывают, что белок eNOS обеспечивает регуляцию функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов. Это может стимулировать новые подходы в коррекции NO дефицитных состояний, присущих ряду сосудистых и гематологических заболеваний [34]. Было также продемонстрировано, что NO выделяется эритроцитами при определенных обстоятельствах и сделано предположение, о том, что NOS может быть активирована механическими факторами. Так, например, пробу суспензии эритроцитов (Hct=40 %) пропускали через трубку диаметром 0,06 см, длиной 33 см в течение 30 мин при напряжении сдвига на стенке 0,5–2,0 Па. Концентрацию NO измеряли электрохимически. Пик прироста NO был получен на 20-й мин перфузии. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что синтез NO в эритроцитах возможен. Экспорт этой молекулы из клеток повышается при механическом напряжении мембран [75].

### Роль вязкости крови и плазмы в регуляции микрососудистой перфузии тканей

Принято считать, что в микроциркуляторном русле существенное повышение вязкости крови и плазмы (ВП) может приводить к ишемии тканей [39]. Есть данные, согласно которым, повышение ВП коррелирует с прогрессированием заболеваний коронарных и периферических артерий [33]. Отмечается, что у пациентов с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми лицами наблюдается достоверно более высокая вязкость плазмы [23]. Поэтому в клинической гемореологии сложилось мнение о том, что высокая ВП – это негативное явление и что несомненным положительным фактором является ее снижение [39]. Вместе с тем в других исследованиях было показано, что при гемодилюции низкая вязкость крови может способство-

вать уменьшению напряжения сдвига на стенке и снижению продукции NO клетками эндотелия [59]. В условиях гемодилюции, например, сниженная вязкость крови не может адекватно передавать давление в капилляры и формирование необходимой величины напряжения сдвига на эндотелии и соответствующей метаболическим запросам плотности сети функционирующих капилляров (ФПК) [35]. В этих условиях снижение ФПК ведет к уменьшению тканевой перфузии и подвергает опасности функции органов из-за неадекватной экстракции продуктов метаболизма из тканей с помощью капиллярного кровотока [42]. Полагают, что при геморрагическом шоке выживание *первично* определяется поддержанием функциональной плотности капилляров и только во *вторую очередь* зависит от оксигенации тканей [77]. Достаточная величина ФПК поддерживается при сниженном гематокрите за счет прироста вязкости плазмы, которая лучше передает системное давление крови в капилляры и индуцирует вазодилатацию за счет выделения вазодилаторов (например, NO), при повышении напряжения сдвига на стенке сосуда [58].

Следовательно, можно полагать, что кровообращение адаптировано к специфическому уровню вязкости крови, и это реализуется в создании баланса периферического сосудистого сопротивления, давления крови и минутного объема кровообращения, факторов, частично ответственных за продукцию оксида азота эндотелием. Хотя принято считать, что снижение вязкости благоприятно сказывается на функциях сердечно-сосудистой системы, ее небольшое повышение у нормальных здоровых испытуемых заметно улучшает кровообращение, например, при мышечной нагрузке [6].

Таким образом, проведенный анализ литературы по оценке современного уровня развития исследований в микроциркуляции и гемореологии показал, что имеются объективно сосуществующие точки взаимодействия между микрососудистой перфузией, реологическими свойствами крови и микрореологией ее форменных элементов (рис. 7).

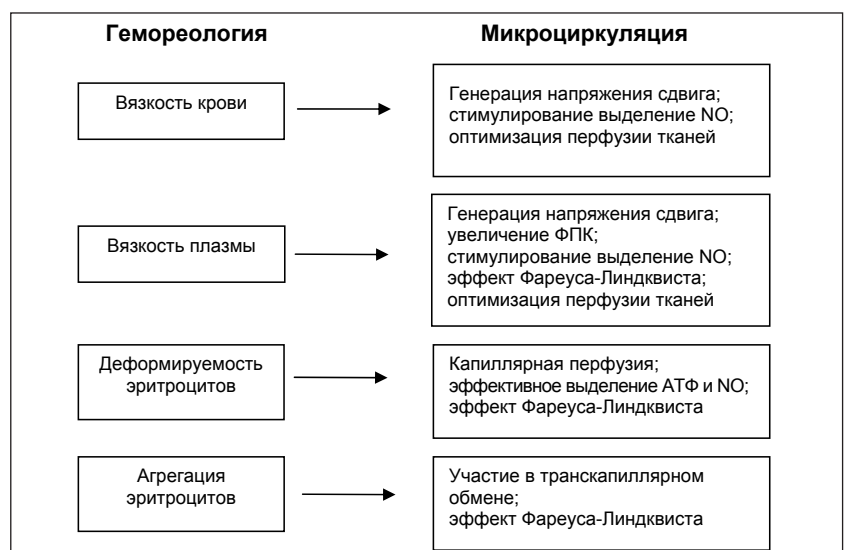


Рис. 7. Схема микрососудистых эффектов реологических характеристик крови



## ЛЕКЦИИ

В первую очередь, это состояние микрореологических свойств самих клеток крови, их деформируемости и агрегации, а также активации и адгезии лейкоцитов.

Оптимальная величина вязкости цельной крови, вязкости плазмы и гематокрита тоже имеют регуляторное значение для обеспечения необходимой перфузии тканей за счет генерации определенной величины напряжения сдвига на эндотелии сосудов и для последующего выделения оксида азота. Деформируемость эритроцитов, в первую очередь, является критическим фактором в обменных капиллярах, лишенных мышечных элементов своей сосудистой стенки для изменения сосудистого тонуса. Прирост деформируемости эритроцитов положительно сказывается на капиллярной перфузии. Кроме того, увеличение деформируемости эритроцитов сочетается с их способностью к экзоцитозу сигнальных молекул (АТФ, NO). Это происходит в условиях гипоксии и механического напряжения на мембранах эритроцитов. Деформация эритроцитов в потоке способствует их ориентации, выходу на осевую позицию, и тем самым реализуется эффект Фареуса–Линдквиста, следствие которого – снижение сопротивления кровотоку.

Другая микрореологическая характеристика эритроцитов – их агрегация – обычно *in vivo* реализуется в посткапиллярных венулах и тем самым способствует приросту посткапиллярного сопротивления и активизации фильтрационного механизма микрососудов. Выход агрегатов эритроцитов на осевую позицию в сосуде является частью эффект Фареуса–Линдквиста.

Необходимо также заметить, что в условиях гипоксии и механического напряжения на мембранах эритроцитов они выделяют вазоактивную сигнальную молекулу – АТФ, действие которой осуществляется посредством выделения NO эндотелиальными клетками и ее диффузии в направлении гладкомышечных клеток артериол с последующей вазодилатацией.

Таким образом, можно заключить, что каждая из основных гемореологических характеристик прямо или косвенно влияет на состояние микроциркуляции и, следовательно, на перфузию и оксигенацию тканей.

## Литература

1. Ивенс И., Скейлак Р. *Механика и термодинамика биологических мембран*. М.: Мир, 1982. 304 с.
2. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. *Механика кровообращения*. М.: Мир, 1981. 623 с.
3. Козлов В. И. *Гистофизиология системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2003. № 3 (7). С. 79–85.
4. Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. *Микроциркуляторное русло*. М.: Медицина, 1975. 216 с.
5. Кузник Б. И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
6. Муравьев А. В., Чепоров С. В. *Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови)*. Ярославль: ЯГПУ, 2009. 178 с.
7. Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Маймистова А. А. *Роль микрореологических свойств эритроцитов в ньютоновском поведении цельной крови // Росс. журн. биомеханики*. 2010. Т. 14. № 4 (50). С. 96–104.

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

9. Селезнев С. А., Вашигина С. М., Мазуркевич Г. С. *Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии*. Л.: Медицина, 1976. 207 с.

10. Чернух А. М. *Воспаление*. М.: Медицина, 1979. 448 с.

11. Adderley S. P., Sprague R. S., Stephenson A. H. *Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes // Pharmacol. Rep.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 475–482.

12. Anderson J. P., Morrow J. S. *The interaction of calmodulin with human erythrocyte spectrin. Inhibition of protein 4.1-stimulated actin binding // J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262 (13). P. 6365–6372.

13. Aoki T., Suzuki Y., Nishio K. et al. *Behavior of stimulated leukocytes in the pulmonary microcirculation of perfused rat lungs // Adv. Exp. Med. Biol.* 1997. № 428. P. 355–362.

14. Baskurt O. K. *In vivo correlates of altered blood rheology // Biorheology*. 2008. Vol. 45. № 6. P. 629–638.

15. Bevan J., Halpern W., Mulvany M., editors. *The Resistance Vasculature*. Totowa, N. J.: Humana Press, 1991. P. 476.

16. Boivin P. *Molecular interactions of membrane proteins and erythrocyte deformability // Pathol. Biol.* 1984. Vol. 32. P. 717–735.

17. Bor-Kucukatay M., Wenby B., Meiselman H. J., Baskurt O. K. *Effects of nitric oxide on red blood cell deformability // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284. № 5. P. 1577–1584.

18. Chasis J. A., Mohandas N. *Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations // J. Cell. Biol.* 1986. Vol. 103. P. 343–350.

19. Chien S., Lang L. A. *Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation // Clin. Hemorheology*. 1987. Vol. 7. P. 71–91.

20. Chien S., Sung L. P. *Molecular basis of red cell membrane rheology. Part I. Biorheology // 1990. Vol. 27. P. 327–344.*

21. Cicco G., Cicco S. *Hemorheological aspects in the microvasculature of several pathologies // Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. Vol. 599. P. 7–15.

22. Cokelet G. B., Meiselman H. J. *Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions // Science*. 1968. Vol. 162. P. 275–277.

23. Cook N. S., Ubben D. *Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular diseases // Trends Pharmacol. Sci.* 1990. № 11. P. 444–451.

24. Dintenfass L. *Theoretical aspects and clinical applications of the blood viscosity equation containing a term for the internal viscosity of the red cell // Blood Cells*. 1977. Vol. 3. P. 367–374.

25. Goliass C., Tsoutsis E., Matziridis A. et al. *Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease // In Vivo*. 2007. № 21 (5). P. 757–769.

26. Govekar R. B., Zingde S. M. *Protein kinase C isoforms in human erythrocytes // Ann Hematol.* 2001. Vol. 80. P. 531–534.

27. Ellis C. G., Milkovich S., Goldman D. *What is the efficiency of ATP signaling from erythrocytes to regulate distribution of O<sub>2</sub> supply within the microvasculature? // Microcirculation*. 2012. Vol. 19. P. 440–450.

28. Fuller G., Shields D. *Molecular Basis of Medical Cell Biology*, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 2000. 272 pp.

29. Fung Y. C., Zweifach B. W. Microcirculation: Mechanics of blood flow in capillaries // *Annu Rev. Fluid Mech.* 1971. № 3. P. 189–210.
30. Hamlin S. K., Benedik P. S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamic // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2014. Vol. 26. № 3. P. 337–344.
31. Kass D. A., Champion H. C., Beavo J. A. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation // *Circ Res.* 2007. Vol. 101. P. 1084–1095.
32. Kaul D. K., Fabry M. E. In vivo studies of sickle red blood cells // *Microcirculation.* 2004. Vol. 11. P. 153–165.
33. Kesmarky G., Kenyeres P., Rabai M., Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. Vol. 39. P. 243–246.
34. Kleinbongard P., Schulz R., Rassaf T. et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthases // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 2943–2951.
35. Koller A., Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 260. P. 862–868.
36. Kon K., Maeda N., Shiga T. Erythrocyte deformation in shear flow: influences of internal viscosity, membrane stiffness, and hematocrit // *Blood.* 1987. Vol. 69. P. 727–734.
37. Kuebler W. M., Kuhnle G. E., Groh J., Goetz A. E. Leukocyte kinetics in pulmonary microcirculation: intravital fluorescence microscopic study // *J. Appl. Physiol.* 1994. Vol. 76. P. 65–71.
38. Kuhnle G. E., Kuebler W. M., Groh J., Goetz A. E. Effect of blood flow on the leukocyte-endothelium interaction in pulmonary microvessel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. № 152 (4 Pt 1). P. 1221–1228.
39. Lowe G. D. Blood rheology in vitro and in vivo // *Baillieres Clin. Haematol.* 1987. Vol. 1. № 3. P. 597–636.
40. Liu S. C., Palek J. Spectrin tetramer-dimer equilibrium and the stability of erythrocyte membrane skeletons // *Nature (Lond).* 1980. Vol. c285. P. 586–588.
41. Manno S., Takakuwa Y., Mohandas N. Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by protein 4.1 phosphorylation // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 7581–7587.
42. Martini J. B., Carpentier A., Negrete Ch. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol. 35. № 1–2. P. 51–57.
43. Menger M. D., Kerger H., Geisweid A. et al. Leukocyte-endothelium interaction in the microvasculature of postischemic striated muscle // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994. Vol. 361. P. 541–545.
44. Miles D., Houslay, Walter Kolch. Cell-Type Specific Integration of Cross-Talk between Extracellular Signal-Regulated Kinase and cAMP Signaling // *Mol. Pharm.* 2000. Vol. 58. Is. 4. P. 659–668.
45. Minetti G., Ciana A., Balduini C. Differential sorting of tyrosine kinases and phosphotyrosine phosphatases acting on band 3 during vesiculation of human erythrocytes // *Biochem. J.* 2004. Vol. 377 (Pt 2). P. 489–497.
46. Michel C. C., Curry F. E. Microvascular permeability // *Physiol. Rev.* 1999. № 79. P. 703–761.
47. Mohandas N. Molecular bases for red cell membrane viscoelastic properties // *Biochim. Soc. Trans.* 1992. Vol. 20. P. 776–782.
48. Mohandas N., Chasis J. A. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids // *Semin Hematol.* 1993. Vol. 30. P. 171–192.
49. Mohandas N., Gallagher P. G. Red cell membrane: past, present, and future // *Blood.* 2008. Vol. 112. № 10. P. 3939–3944.
50. Mortensen S. P., Saltin B. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans // *Exp. Physiol.* 2014. Vol. 99. P. 1552–1558.
51. Muravyov A. V., Tikhomirova I. A. Role of molecular signaling pathways in changes of red blood cell deformability // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. Vol. 53. P. 45–59.
52. Muravyov A. V., Tikhomirova I. A. Signaling pathways regulating red blood cell aggregation // *Biorheology.* 2014. Vol. 51. P. 135–145.
53. Neu B., Sowemimo-Coker S. O., Meiselman H. J. Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes // *Biophys J.* 2003. Vol. 85. P. 75–84.
54. Nunomura W., Takakuwa Y. Regulation of protein 4.1R interactions with membrane proteins by  $Ca^{2+}$  and calmodulin // *Front Biosci.* 2006. Vol. 1. № 11. P. 1522–1539.
55. Pasini E. M., Kirkegaard M., Salerno D. et al. Deep coverage mouse red blood cell proteome. A first comparison with the human red blood cell // *Molecular & Cellular Proteomics.* 2008. Vol. 7. P. 1317–1330.
56. Pfafferoth C., Nash G. B., Meiselman H. J. Red blood cell deformation in shear flow. Effects of internal and external phase viscosity and of in vivo aging // *Biophys J.* 1985. Vol. 47. P. 695–704.
57. Popel A. S., Johnson P. C. Microcirculation and Hemorheology // *Annu Rev. Fluid Mech.* 2005. Vol. 37. P. 43–69.
58. Salazar Vázquez B. Y., Martini J., Negrete C. A. Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: counterintuitive experimental findings // *Biorheology.* 2009. Vol. 46. № 3. P. 167–179.
59. Salazar Vázquez B. Y., Cabrales P., Tsai A. G., Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2011. Vol. 49. P. 29–36.
60. Schmid-Schonbein G. W., Granger D., editors. Molecular Basis of Microcirculatory Disorders. Springer France Editions. 2003. 640 p.
61. Secomb T. W. Mechanics of red blood cells and blood flow in narrow tubes // Pozrikidis C., editor. Modeling and Simulation of Capsules and Biological Cells. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. 2003. P. 163–196.
62. Sheetz M. P. Membrane skeletal dynamics: role in modulation of red cell deformability, mobility of transmembrane proteins, and shape // *Semin Hematol.* 1983. Vol. 20 (3). P. 175–188.
63. Simchon S., Jan K. M., Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow // *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 253 (4 Pt 2). P. 898–903.
64. Simmonds M. J., Detterich J. A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell // *Biorheology.* 2014. Vol. 51. № 2–3. P. 121–134.
65. Skalak R., Ozkaya N., Skalak T. C. Biofluid Mechanics // *Annu Rev. Fluid Mech.* 1989. Vol. 21. P. 167–204.
66. Sprague R. S., Ellsworth M. L. Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intercellular communication // *Microcirculation.* 2012. Vol. 19. № 5. P. 430–439.
67. Sridharan M., Bowles E. A., Richards J. P. Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 302. № 3. P. 553–559.
68. Sriram K., Salazar Vázquez B. Y., Tsai A. G. et al. Autoregulation and mechanotransduction control the arteriolar response to small changes in hematocrit // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303 (9). P. 1096–1106.
69. Stoltz J. F., Donner M. Red blood cell aggregation: measurements and clinical applications // *Turkish. J. Med. Sci.* 1991. Vol. 15. P. 26–39.



## ЛЕКЦИИ

70. Stromqvist M., Backman L., Shanbhag V. P. Effect of spectrin dimer on actin polymerization // *FEBS Lett.* 1985. Vol. 190. P. 15–20.
71. Takakuwa Y., Mohandas N., Ishibashi T. Regulation of red cell membrane deformability and stability by skeletal protein network // *Biorheology.* 1990. Vol. 27 (3–4). P. 357–365.
72. Takakuwa Y. Regulation of red cell membrane protein interactions: implications for red cell function // *Curr. Opin. Hematol.* 2001. Vol. 8. P. 80–84.
73. Tran-Son-Tay R., Kan H. C., Udaykumar H. S. et al. Rheological modelling of leukocytes // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1998. Vol. 36. P. 246–250.
74. Tsai A. G., Acero C., Nance P. R. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. № 4. P. 1730–1739.
75. Ulker P., Sati L., Celik-Ozenci C. et al. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes // *Biorheology.* 2009. Vol. 46. P. 121–132.
76. Unal C., Sen C., Iscen D., Dalcik H. In vivo observation of leukocyte-endothelium interaction in ischemia reperfusion injury with the dorsal window chamber and the effects of pentoxifylline on reperfusion injury // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 138. P. 259–266.
77. Villela N. R., Salazar V6zquez B. Y., Intaglietta M. Microcirculatory effects of intravenous fluids in critical illness: plasma expansion beyond crystalloids and colloids // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 22. № 2. P. 163–167.
78. Wang L., Olivecrona G., Gotberg M. ADP acting on P2Y13 receptors is a negative feedback pathway for ATP release from human red blood cells // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 189–196.
79. Zail S. Clinical disorders of the red cell membrane skeleton // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1986. Vol. 5. P. 397–453.

UDK 612.135

**Muravyov A. V., Mikhailov P. V., Tikhomirova I. A.**

## Microcirculation and Hemorheology: points of interaction

*State pedagogical university after K. D. Ushinsky*  
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Respublikanskaya street, 108/1  
alexei.47@mail.ru

### Abstract

Transport of respiratory gases and the entire spectrum of substances for the metabolism of cells is carried out by coordinated work of circulation and blood. The review considers the main theoretical and experimental studies on microcirculation and hemorheology with an emphasis on the mechanisms of their interrelation and on the influence of individual hemorheological characteristics on the regulation of microvascular tissue perfusion. The analysis of the leading microrheological characteristics of erythrocytes – deformability is performed, the signal molecular mechanisms associated with the change of this cell parameter are shown. Data on the role of erythrocytes in the regulation of arteriolar tonus and functional density of capillaries are given. The mechanism of this regulation by exocytosis with erythrocytes adenosine triphosphate (ATP) and its stimulation of nitric oxide synthesis by endothelial cells is discussed. The review performed a comprehensive analysis of the participation of major hemorheological characteristics in the regulation of microvascular perfusion, including the role of the optimal viscosity of whole blood and the viscosity of plasma for effective tissue perfusion and oxygenation.

**Keywords:** hemorheology, microcirculation, erythrocytes, deformability, aggregation, signaling molecules, ATP, NO, microvascular tone regulation

### References

1. Evans E., Sralak R. *Mechanics and thermodynamics of biological membranes.* M.: Mir, 1982. – 304 s. [In Russian].
2. Karo R., Pedley T., Shroter R., Sid U. *Mechanics of circulation.* M.: Mir, 1981, 623 s.
3. Kozlov V.I. *Gistofiziologia sistemi mikrocirkuljacija. Regional hemodynamics and microcirculation.* 2003. Vol. 7. No 3. P.79–85. [In Russian].
4. Kuprijanov V.V., Karaganov Ja. L., Kozlov V.I. *Mikrocirkuljatornoe ruslo* M.: Medicina, 1975. 216 s. [In Russian].
5. Kuznik B.I. *Kletochnye i moleculjarnye mekhanizmy reguljacji sistemy gemostaza v norme i patologii.* Chita: Express - Izdatelstvo. 2010. 832 s. [In Russian].
6. Muravyov A.V., Cheporov S.V. *Gemoreologiya (eksperimentalnye i klinicheskie aspekty reologii krovi).* Yaroslavl: Izd-vo YaGPU, 2009. 178 s. [In Russian].
7. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., Maimistova A.A. *Rol' mikroeologicheskikh svojstv eritrocitov v newtonovskom povedenii celnoj krovi* // *Rossijskij Zhurnal Biomehaniki.* 2010. Vol.14, No. 4 (50). P. 96–104. [In Russian].
8. Muravyov A.V., Mikhailova S.G., and Tikhomirova I.A. *Role of Intracellular Signaling Systems in Regulation of Erythrocyte Microrheology* // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology,* 2015, Vol. 9, No. 3, pp. 178–184. [In English].
9. Seleznev S.A., Vashetina S.M., Mazurkevich G.S. *Kompleksnaya ocenka krovoobrashheniya v eksperimentalnoj patologii.* L.: Medicina, 1976. 207 s. [In Russian].
10. Chrunh A.M. *Vospalenie.* M.: Medicina, 1979. 448 s. [In Russian].
11. Adderley S.P., Sprague R.S., Stephenson A.H. *Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes* // *Pharmacol. Rep.* 2010. Vol. 62, № 3. P. 475–482.
12. Anderson J.P., Morrow J.S. *The interaction of calmodulin with human erythrocyte spectrin. Inhibition of protein 4.1-stimulated actin binding* // *J Biol Chem.* 1987. Vol. 262(13). P.6365–6372.

13. Aoki T., Suzuki Y., Nishio K. et al. Behavior of stimulated leukocytes in the pulmonary microcirculation of perfused rat lungs // *Adv Exp Med Biol.* 1997. 428. P.355-362.
14. Baskurt O.K. In vivo correlates of altered blood rheology // *Biorheology.* 2008. Vol. 45, № 6. P. 629-638.
15. Bevan J., Halpern W., Mulvany M., editors. *The Resistance Vasculature.* Totowa, N.J.: Humana Press; 1991. p. 476.
16. Boivin P. Molecular interactions of membrane proteins and erythrocyte deformability // *Pathol Biol (Paris).* 1984. Vol.32. P.717-735.
17. Bor-Kucukatay M., Wenby B., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284, № 5. P.1577-1584.
18. Chasis J.A., Mohandas N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations // *J. Cell. Biol.* 1986. Vol. 103. P. 343-350.
19. Chien S., Lang L.A. Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation // *Clin Hemorheology.* 1987. Vol. 7. P.71-91.
20. Chien S., Sung L.P. Molecular basis of red cell membrane rheology. Part 1. *Biorheology* // 1990. Vol.27. P.327-344.
21. Cicco G., Cicco S. Hemorheological aspects in the microvasculature of several pathologies // *Adv Exp Med Biol.* 2007. Vol.599. P.7-15.
22. Cokelet G.B., Meiselman H.J. Rheological comparison of hemoglobin Solutions and erythrocyte suspensions // *Science.* 1968. Vol.162. P.275-277.
23. Cook N.S., Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular diseases // *Trends Pharmacol. Sci.* 1990. № 11. P. 444-451.
24. Dintenfass L. Theoretical aspects and clinical applications of the blood viscosity equation containing a term for the internal viscosity of the red cell // *Blood Cells.* 1977. Vol.3. P.367-374.
25. Golias C., Tsoutsi E., Matziridis A. et al. Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease // *In Vivo.* 2007. 21(5). 757-769.
26. Govekar R.B., Zingde S.M. Protein kinase C isoforms in human erythrocytes // *Ann Hematol.* 2001. Vol.80. P.531-534.
27. Ellis C.G., Milkovich S., Goldman D. What is the efficiency of ATP signaling from erythrocytes to regulate distribution of O(2) supply within the microvasculature? *Microcirculation.* 2012. Vol. 19. P. 440-450.
28. Fuller G., Shields D. *Molecular Basis of Medical Cell Biology,* Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 2000, 272 pp.
29. Fung Y.C., Zweifach B.W. Microcirculation: Mechanics of blood flow in capillaries // *Annu Rev Fluid Mech.* 1971. 3. 189-210.
30. Hamlin S.K., Benedik P.S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamic // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2014. Vol. 26, № 3. P. 337-344.
31. Kass D.A., Champion H.C., Beavo J.A. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation // *Circ Res.* 2007. Vol.101. P.1084-1095.
32. Kaul D.K., Fabry M. E. In vivo studies of sickle red blood cells // *Microcirculation.* 2004. Vol. 11. P.153-165.
33. Kesmarky G., Kenyeres P., Rabai M., Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. Vol. 39. P. 243-246.
34. Kleinbongard P., Schulz R., Rassaf T., et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthases // *Blood.* 2006. Vol.107. P.2943-2951.
35. Koller A. Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 260. P. 862-868.
36. Kon K., Maeda N., Shiga T. Erythrocyte deformation in shear flow: influences of internal viscosity, membrane stiffness, and hematocrit // *Blood.* 1987. Vol.69. P.727-734.
37. Kuebler W.M., Kuhnle G.E., Groh J., Goetz A.E. Leukocyte kinetics in pulmonary microcirculation: intravital fluorescence microscopic study // *J Appl Physiol.* 1994. Vol.76. 65-71.
38. Kuhnle G.E., Kuebler W.M., Groh J., Goetz A.E. Effect of blood flow on the leukocyte-endothelium interaction in pulmonary microvessel // *Am J Respir Crit Care Med.* 1995. 152(4 Pt 1). 1221-1228.
39. Lowe G.D. Blood rheology in vitro and in vivo // *Baillieres Clin. Haematol.* 1987. Vol.1, № 3. P. 597-636.
40. Liu S.C., Palek J. Spectrin tetramer-dimer equilibrium and the stability of erythrocyte membrane skeletons // *Nature (Lond).* 1980. Vol.c285. P.586-588.
41. Manno S., Takakuwa Y., Mohandas N. Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by protein 4.1 phosphorylation // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280. P.7581-7587.
42. Martini J.B., Carpentier A., Negrete Ch. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol.35, № 1-2. P. 51-57.
43. Menger M.D., Kerger H., Geisweid A. et al. Leukocyte-endothelium interaction in the microvasculature of postischemic striated muscle // *Adv Exp Med Biol.* 1994. Vol.361. P. 541-545.
44. Miles D. Houslay and Walter Kolch. Cell-Type Specific Integration of Cross-Talk between Extracellular Signal-Regulated Kinase and cAMP Signaling // *Mol. Pharm.* 2000. Vol. 58. Issue 4. P.659-668.
45. Minetti G., Ciana A., Balduini C. Differential sorting of tyrosine kinases and phosphotyrosine phosphatases acting on band 3 during vesiculation of human erythrocytes // *Biochem. J.* 2004. Vol. 377 (Pt 2). P.489-497.
46. Michel C.C., Curry F.E. Microvascular permeability // *Physiol Rev.* 1999. 79. 703-761.
47. Mohandas N. Molecular bases for red cell membrane viscoelastic properties // *Biochim. Soc. Trans.* 1992. Vol. 20. P.776-782.
48. Mohandas N., Chasis J.A. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids // *Semin Hematol.* 1993. Vol. 30. P.171-192.
49. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future // *Blood.* 2008. V. 112. №10. P.3939-3944.
50. Mortensen S.P., Saltin B. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans // *Exp. Physiol.* 2014. Vol. 99. P. 1552-1558.
51. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A. Role of molecular signaling pathways in changes of red blood cell deformability // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. Vol. 53. P. 45-59.
52. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A. Signaling pathways regulating red blood cell aggregation // *Biorheology.* 2014. Vol. 51. P. 135-145.
53. Neu B., Sowemimo-Coker S.O., Meiselman H.J. Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes // *Biophys J.* 2003. Vol.85.75-84.
54. Nunomura W., Takakuwa Y. Regulation of protein 4.1R interactions with membrane proteins by Ca<sup>2+</sup> and calmodulin // *Front Biosci.* 2006. Vol.1, 11. P.1522-539.
55. Pasini E.M., Kirkegaard M., D. Salerno et al. Deep coverage mouse red blood cell proteome. A first comparison with the human red blood cell // *Molecular & Cellular Proteomics.* 2008. Vol.7. P.1317-1330.

56. Pfafferoth C, Nash GB, Meiselman HJ. Red blood cell deformation in shear flow. Effects of internal and external phase viscosity and of in vivo aging // *Biophys J*. 1985. Vol. 47. P. 695-704.
57. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and Hemorheology // *Annu Rev Fluid Mech*. 2005. Vol. 37: 43-69.
58. Salazar Vázquez B.Y., Martini J., Negrete C.A. Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: counterintuitive experimental findings // *Biorheology*. 2009. Vol. 46, 1 3. P. 167-179.
59. Salazar Vázquez B.Y., Cabrales P, Tsai A. G., Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2011. Vol. 49. P. 29-36.
60. Schmid-Schonbein G.W., Granger D., editors. *Molecular Basis of Microcirculatory Disorders*. Springer France Editions. 2003. 640 p.
61. Secomb T.W. Mechanics of red blood cells and blood flow in narrow tubes. In: Pozrikidis, C., editor. *Modeling and Simulation of Capsules and Biological Cells*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. 2003. P. 163-196.
62. Sheetz M.P. Membrane skeletal dynamics: role in modulation of red cell deformability, mobility of transmembrane proteins, and shape // *Semin Hematol*. 1983. Vol. 20 (3). P. 175-188.
63. Simchon S., Jan K.M., Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow // *Am J Physiol*. 1987. Vol. 253(4 Pt 2). H898-903.
64. Simmonds M.J., Detterich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*. 2014. Vol. 51, №2-3. P. 121-134.
65. Skalak R., Ozkaya N., Skalak T.C. *Biofluid Mechanics* // *Annu Rev Fluid Mech*. 1989. Vol. 21. P. 167-204.
66. Sprague R.S., Ellsworth M.L. Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intercellular communication // *Microcirculation*. 2012. Vol. 19, № 5. P. 430-439.
67. Sridharan M., Bowles E.A., Richards J.P. Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2012. Vol. 302, № 3. P. 553-559.
68. Sriram K., Salazar Vázquez B.Y., Tsai A.G. et al. Autoregulation and mechanotransduction control the arteriolar response to small changes in hematocrit // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012. Vol. 303(9). H1096-1106.
69. Stoltz J.F., Donner M. Red blood cell aggregation: measurements and clinical applications // *Turkish. J. Med, Sci*. 1991. Vol. 15. P. 26-39.
70. Stromqvist M., Backman L., Shanbhag V.P. Effect of spectrin dimer on actin polymerization // *FEBS Lett*. 1985. Vol. 190. 15-20.
71. Takakuwa Y. Mohandas N. Ishibashi T. Regulation of red cell membrane deformability and stability by skeletal protein network // *Biorheology*. 1990. Vol. 27(3-4). P. 357-65.
72. Takakuwa Y. Regulation of red cell membrane protein interactions: implications for red cell function // *Curr Opin Hematol*. 2001. Vol. 8. P. 80-84.
73. Tran-Son-Tay R., Kan H.C., Udaykumar H.S., Damay E., Shyy W. Rheological modelling of leukocytes // *Med Biol Eng Comput*. 1998. Vol. 36. P. 246-250.
74. Tsai, A.G. Acero C., Nance P.R. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2005. Vol. 288, № 4. P. 1730-1739.
75. Ulker P., Sati L., Celik-Ozenci C., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes // *Biorheology*. 2009. Vol. 46. P. 121-132.
76. Unal C., Sen C., Iscen D., Dalcik H. In vivo observation of leukocyte-endothelium interaction in ischemia reperfusion injury with the dorsal window chamber and the effects of pentoxifylline on reperfusion injury // *J Surg Res*. 2007. Vol. 138. 259-66.
77. Villela N.R., Salazar Vázquez B.Y., Intaglietta M. Microcirculatory effects of intravenous fluids in critical illness: plasma expansion beyond crystalloids and colloids // *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2009. Vol. 22, №2. P. 163-167.
78. Wang L., Olivecrona G., Gotberg M. ADP acting on P2Y13 receptors is a negative feedback pathway for ATP release from human red blood cells // *Circ. Res*. 2005. Vol. 96. P. 189-196.
79. Zail S. Clinical disorders of the red cell membrane skeleton // *Crit Rev Oncol Hematol*. - 1986. - Vol. 5. - P. 397-453.