

## Влияние концентрации кислорода на местную регуляцию кровотока напряжением сдвига

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6  
e-mail: nkshsh@yandex.ru

### Реферат

**Введение и цель исследования.** Важная роль в местной регуляции сосудистого тонуса принадлежит регуляции механическими стимулами — трансмуральным давлением (реакция Остроумова-Бейлисса) и напряжением сдвига на стенке сосуда (реакция на изменение скорости течения). Цель работы состояла в исследовании влияния гипоксии на регуляцию сосудистого радиуса и кровотока реакцией на изменение скорости течения.

**Материал и методы исследования.** Использовался метод математического моделирования. Модель базируется на опубликованных данных экспериментов на мозговых сосудах крыс. Основные предположения: 1) сосуд тонкостенный, имеет цилиндрическую форму; 2) диаметр сосуда регулируется концентрацией свободных ионов кальция в гладкомышечных клетках и концентрацией оксида азота (NO) в гладкомышечном слое; 3) скорость производства NO эндотелием пропорциональна модулю напряжения сдвига. Для определения кажущейся вязкости крови используется решение задачи о двухслойном течении. Численные эксперименты проводились в среде Turbo Pascal.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Зависимость регуляции сосудистого тонуса реакцией на изменение напряжения сдвига от напряжения кислорода ( $P_{O_2}$ ) обусловлена тем, что и синтез оксида азота в эндотелии, и его поглощение зависят от концентрации кислорода. Как показали оценки, сделанные на основе предложенной модели, гипоксия приводит к ослаблению регуляции напряжением сдвига, причем с увеличением вклада реакции на сдвиг в регуляцию этот эффект возрастает. При характерной для мозговых сосудов величине рассматриваемой реакции уменьшение  $P_{O_2}$  от 100 % до 30 % приводит к сужению диаметра на 6 %, снижение скорости кровотока при этом составляет 11 %. Реологические факторы препятствуют снижению скорости кровотока при гипоксии, однако различие этого показателя, вычисленного с учетом и без учета реологических свойств крови, составляет не более 3 % даже при  $P_{O_2}=20$  %. Падение  $P_{O_2}$  приводит к снижению скорости производства оксида азота эндотелием и концентрации NO в стенке сосуда. При сильной гипоксии (снижении  $P_{O_2}$  от 100 до 30 % и ниже) уменьшение концентрации оксида азота, попадающего в гладкомышечный слой, составляет более 15 %.

**Выводы.** Следствием гипоксии является ослабление NO-зависимой реакции сосуда на изменение напряжения сдвига. Эффект усиливается с ростом величины реакции на изменение напряжения сдвига. Реологические факторы препятствуют снижению роли реакции на сдвиговое воздействие.

**Ключевые слова:** напряжение кислорода, сосудистая реакция, реакция на изменение напряжения сдвига, оксид азота, регуляция кровотока.

### Введение

Важная роль в местной регуляции просвета резистивного сосуда и кровотока принадлежит регуляции механическими стимулами — трансмуральным давлением и напряжением сдвига на стенке сосуда. Реакции на эти стимулы взаимосвязаны, поскольку изменение давления вызывает изменение кровотока, а следовательно, и напряжения сдвига. Реакция на первый из них (реакция Бейлисса) обусловлена изменением концентрации гладкомышечного кальция при изменении окружного напряжения/натяжения сосудистой стенки [6]. Участие реологических факторов и содержания кислорода в механогенной регуляции, главным образом, обусловлено реакцией на второй механический стимул [2]. Напряжение сдвига, действующее на внутреннюю поверхность сосудистой стенки, приводит к синтезу оксида азота (NO) эндотелием. NO диффундирует как внутрь сосуда, так и его стенку. В гладкомышечном слое NO активирует растворимую гуанилатциклазу (sGC), концентрация циклического гуанозинмонофосфата возрастает, что приводит к снижению концентрации кальция

в гладкомышечных клетках и их расслаблению [8]. Скорость продукции оксида азота эндотелием и скорость реакции NO с другими веществами зависят от концентрации кислорода в сосудистой стенке [5]. Напряжение сдвига пропорционально вязкости крови, которая, в свою очередь, определяется реологией крови [1, 2]. Все это обуславливает зависимость активации sGC, а следовательно, и реакции сосуда на сдвиговое воздействие от содержания кислорода, а также дает основание предположить, что реологические свойства крови могут оказывать влияние на регуляцию скорости кровотока рассматриваемым механическим стимулом. Ниже рассматривается и обсуждается зависимость радиуса и скорости кровотока от напряжения кислорода в сосудистой стенке, обусловленная реакцией на напряжение сдвига.

### Материал и методы исследования

Использовался метод математического моделирования. Рассматривалось течение крови в тонкостенном цилиндрическом сосуде с податливой стенкой. Предполагается, что внутренний радиус управляется

концентрацией свободных ионов кальция ( $C_m$ ) в гладкомышечных клетках и средней концентрацией NO в гладкомышечном слое ( $C$ ). Полагается, что стенка сосуда несжимаема и состоит из эндотелиального слоя, гладкомышечного и адвентиции, а внутренняя область сосуда разделяется на пристеночный плазменный слой и центральную область, содержащую эритроциты. Для резистивных сосудов, где инерционные силы малы по сравнению с вязкими, уравнения сохранения массы и количества движения для протекающей крови записываются в виде:

$$\frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{\partial \pi R^2}{\partial t} = 0, \quad Q = -\frac{\pi R^4}{8\eta_{app}} \frac{\partial p}{\partial x}$$

Здесь  $Q$ ,  $R$ ,  $x$ ,  $t$ ,  $p$ ,  $\eta_{app}$  — соответственно объемная скорость кровотока, внутренний радиус сосуда, продольная координата, текущее время, трансмуральное давление и кажущаяся вязкость крови. Радиус определяется из уравнения:

$$\Lambda_R \frac{\partial R}{\partial t} + R = \Lambda_p \frac{\partial p}{\partial t} + (F_{pas}(p) - F_{act}(C_m))(\Phi(C) + 1)$$

Функции  $F_{pas}(p)$  и  $F_{act}(C_m)$  представляют собой статические зависимости, соответственно, радиуса пассивного сосуда от давления и изменений радиуса активного сосуда от концентрации внутриклеточного кальция. Эти функции, как и значения постоянных коэффициентов  $\Lambda_R$ ,  $\Lambda_p$ , определяются из экспериментов [13] на сегментах мозговых артерий крыс.

Функция  $\Phi(C) = \theta(1 + \tanh(\pi \log(\xi C)))$  описывает увеличение радиуса, вызываемое продуцируемым эндотелием NO [4]. Предполагается, что параметр  $C_m$  зависит от среднего окружного напряжения  $\sigma = pR/h$ ,  $h$  — толщина стенки сосуда. Зависимость  $C_m(\sigma)$  получена аппроксимацией экспериментальных данных [13]. Параметр  $C$  вычисляется на основе уравнений, описывающих диффузию выделяемого эндотелием NO в крови и стенке сосуда. Полагается, что оксид азота продуцируется на поверхности эндотелиального слоя, скорость продукции пропорциональна модулю напряжения сдвига на внутренней стенке сосуда [11]. Зависимость скорости продукции NO от напряжения кислорода ( $P_{O_2}$ ) выражается соотношением Михаэлиса-Ментен [5]. Транспорт кислорода в модели не рассматривается, значения  $P_{O_2}$  и показателя гематокрита на входе в сосуд ( $Ht$ ) задавались при расчетах.

Наличие пристеночного плазменного слоя приводит к тому, что кажущаяся вязкость крови зависит от диаметра сосуда (эффект Фареуса-Линдквиста), а показатель гематокрита в сосудах отличается от показателя гематокрита в питающем сосудах (эффект Фареуса) [1]. Для вычисления кажущейся вязкости с учетом этих реологических эффектов используются решение задачи о двухслойном течении [15] и результаты экспериментов со стеклянными капиллярами разных диаметров [14].

Задача решается при фиксированном давлении на входном ( $p_{in}$ ) и выходном ( $p_{out}$ ) концах сосуда. В случае, когда  $p_{in} = p_{out}$  при  $t=0$ , начальные условия для

$R$ ,  $C_m$ ,  $C$  берутся из данных статических экспериментов для сегментов мозговой артерии крысы [13]. При наличии течения в момент  $t=0$  начальные условия получаются из решения задачи со статическими начальными данными. Вычисления проводились в среде Turbo Pascal. Ниже представлены результаты вычислений в середине сосуда после выхода искомых параметров на стационарный уровень. Значения входящих в уравнения констант и более подробное описание постановки задачи и алгоритма ее решения приведены в [3].

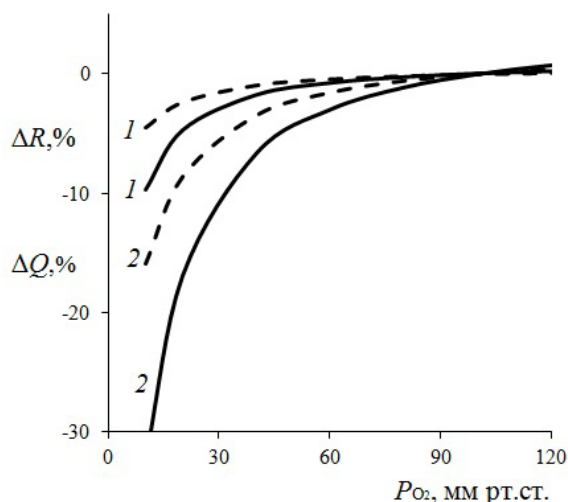
### Результаты исследования

Как следует из расчетов на основе математической модели, снижение содержания кислорода в сосудах может существенным образом влиять на вклад реакции на изменение напряжения сдвига в регуляцию сосудистого диаметра и кровотока (рис. 1). Чувствительность радиуса  $R$  и объемной скорости кровотока  $Q$  к изменениям напряжения кислорода характеризуется отклонением рассматриваемого параметра от своего значения ( $R^*$  или  $Q^*$  соответственно) при фиксированном  $P_{O_2}^* = 100$  мм рт. ст., выраженном в процентах:

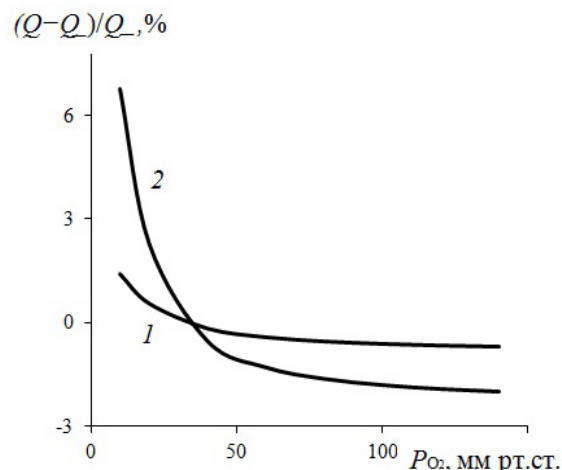
$$\Delta R = (R - R^*)/R^* \cdot 100 \%, \quad \Delta Q = (Q - Q^*)/Q^* \cdot 100 \%$$

При варьировании  $P_{O_2}$  в физиологическом диапазоне изменения радиуса незначительны (рис. 1, линии 1), однако при сильной гипоксии ( $P_{O_2} \leq 30 \%$ ) вклад реакции на сдвиг в изменения радиуса может уменьшиться на 6 % и более. Отклонения объемной скорости кровотока от контрольного значения в физиологическом диапазоне значений напряжения кислорода также малы. Однако при  $P_{O_2} \leq 60 \%$  начинается быстрое уменьшение скорости кровотока. При  $P_{O_2} = 30 \%$  вследствие реакции на напряжение сдвига она снижается более чем на 10 % (рис. 1, сплошная линия 2), причем скорость убывания этого показателя возрастает с уменьшением концентрации кислорода. Скорость убывания радиуса и  $Q$  зависит и от выраженности сосудистой реакции на сдвиговое воздействие, т. е. от того, насколько чувствителен радиус к продуцируемому эндотелием оксиду азота. Эта чувствительность определяется коэффициентом  $\theta$  в соотношении для функции  $\Phi(C)$ . Как показано на рис. 1, увеличение  $\theta$  сопровождается более выраженным снижением радиуса и кровотока при гипоксии. При  $P_{O_2} = 30 \%$  уменьшение  $\theta$  в два раза приводит к двукратному снижению показателей  $\Delta R$  и  $\Delta Q$ . Из анализа литературных данных следует, что экспериментальным оценкам, полученным для мозговых сосудов [7, 12], соответствует значение  $\theta = 0,22$ .

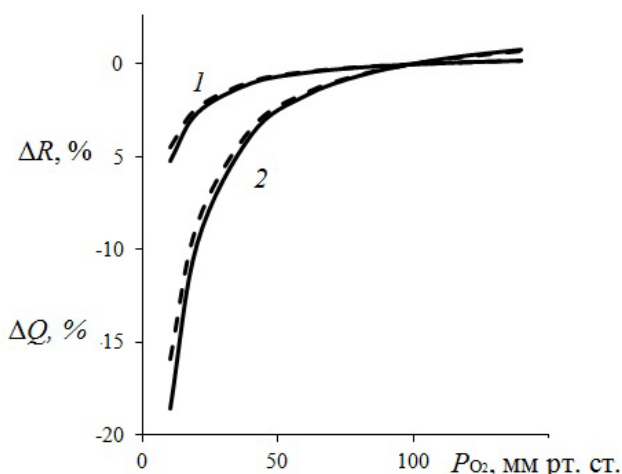
Взаимосвязь реологических факторов и реакции сосуда на механическое воздействие уже отмечалась выше. На рис. 2 показана зависимость вклада реологических свойств крови в изменения объемной скорости кровотока от напряжения кислорода. Сопоставляются результаты вычислений объемной скорости кровотока, выполненных с учетом ( $Q$ ) и без учета ( $Q_0$ ) эффектов Фареуса и Фареуса-Линдквиста. При небольшой чувствительности радиуса к изменениям NO ( $\theta = 0,11$ ) в области сильной гипоксии ( $P_{O_2} \leq 20 \%$ ) относительное увеличение объемной скорости кро-



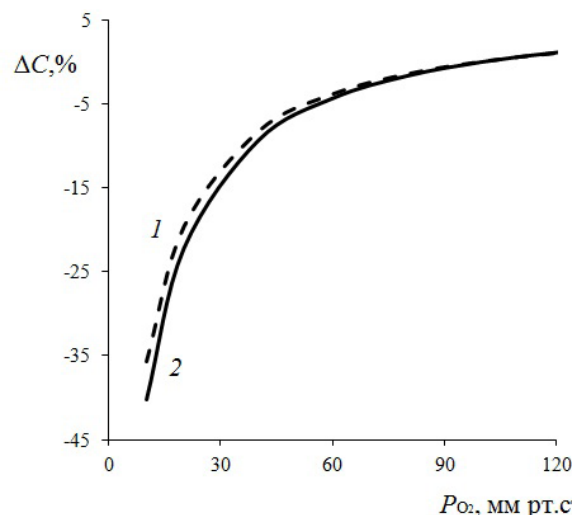
**Рис. 1.** Зависимость относительных изменений радиуса (1) и кровотока (2) от напряжения кислорода при  $\theta=0.11$  (штриховые линии) и  $\theta=0.22$  (сплошные):  $p=70$  мм рт. ст.,  $Ht=40$  %



**Рис. 2.** Влияние  $P_{O_2}$  на вклад реологических эффектов в механогенную регуляцию скорости кровотока:  $\theta=0.11$  (1), 0.22 (2);  $p=70$  мм рт. ст.,  $Ht=40$  %



**Рис. 3.** Зависимость относительных изменений радиуса (1) и объемной скорости кровотока (2) от напряжения кислорода при  $p=70$  (штриховые) и 100 мм рт. ст. (сплошные):  $Ht=40$  %,  $\theta=0.11$



**Рис. 4.** Относительные изменения концентрации оксида азота в гладкомышечном слое при варьировании напряжения кислорода:  $p=70$  мм рт. ст.,  $Ht=40$  %,  $\theta=0.11$  (1), 0.22 (2)

вотока за счет реологических эффектов составляет 1–2 % (рис. 2, линия 1). С ростом чувствительности к NO вклад реологических эффектов также возрастает: удвоение параметра  $\theta$  при  $P_{O_2}=20$  % приводит к увеличению вклада реологических эффектов в рост кровотока более чем вдвое (рис.2, линия 2). Положение линий 1 и 2 относительно вертикальной оси на рис. 2 обусловлено выбором значений кажущейся вязкости крови и ширины пристеночного слоя плазмы при расчетах без учета эффектов Фареуса и Фареуса-Линдквиста. В данном случае они вычислялись как средние своих значений, вычисленных для  $P_{O_2}$  в диапазоне 10–140 мм рт. ст. при  $p=70$  мм рт. ст.,  $Ht=40$  %. Однако этот выбор несущественен для получения оценки роли реологических факторов в регуляции радиуса и скорости кровотока.

Напряжение кислорода влияет на изменение тонуса опосредованно через NO-зависимый механизм. Поскольку реакция Бейлисса напрямую при этом не

задействована, следовало ожидать, что параметры чувствительности  $\Delta R$  и  $\Delta Q$  не зависят от трансмурального давления. Действительно, изменения радиуса и объемной скорости кровотока относительно своих значений при  $P_{O_2}=100$  %, вычисленные для  $p=70$  и 100 мм рт. ст., практически совпадают (рис. 3, штриховые и сплошные линии) во всем рассматриваемом диапазоне  $P_{O_2}$ .

### Обсуждение результатов

Важная роль кислорода в биологических процессах, где задействован оксид азота, подчеркивалась многими исследователями [9]. В данной статье обсуждается влияние кислорода на регуляцию сосудистого тонуса механическим фактором, а именно, напряжением сдвига, приводящем к активации эндотелиальной NO-синтазы. Отметим, что нейрогенные и гуморальные механизмы здесь не рассматривались. Результаты математического моделирования показыва-

ли, что гипоксия влияет на регуляцию кровотока касательным напряжением сдвига на сосудистой стенке и приводит к сужению сосуда и снижению кровотока. При  $P_{O_2} < 50\%$  крутизна зависимости радиуса и скорости кровотока от концентрации кислорода возрастает. Если сужение сосуда при  $P_{O_2} = 30\%$  составляет  $3\%$ , то скорость кровотока снижается более чем на  $10\%$  (рис.1, сплошные линии 1, 2). Величина механогенной составляющей влияния  $P_{O_2}$  на сосудистый радиус и скорость кровотока определяется как выраженностью реакции сосуда на сдвиговое воздействие, так и зависимостью скорости продукции оксида азота от концентрации кислорода. Из-за снижения скорости производства NO при сильной гипоксии концентрация оксида азота, попадающего в гладкомышечный слой, уменьшается на десятки процентов (рис.4): при  $P_{O_2} = 30\%$  концентрация NO падает на  $15\%$ , при  $P_{O_2} = 20\%$  — на  $25\%$ . В качестве контрольного значения для оксида азота при вычислениях бралась концентрация NO при  $P_{O_2} = 100$  мм рт. ст.

К сожалению, практически невозможно получить экспериментальную оценку влияния концентрации кислорода в стенке на реакцию сосуда на напряжение сдвига. Кислородная зависимость реакции на оксид азота получена лишь для некоторых клеточных культур [9].

Известно, что величина реакции сосуда на тот или иной механический стимул зависит от органной и иерархической принадлежности сосуда, от вида животного. Даже в одном и том же органном русле величина NO-зависимой реакции может различаться для сосудов разной генерации [10]. Критерий выбора значения параметра  $\theta$  состоял в получении соответствия расчетных изменений диаметра, вызванных

варьированием скорости течения крови, косвенным оценкам [7, 12] в экспериментах на церебральных сосудах того же типа, что и в статье [13], данные которой использовались для описания реакции Бейлисса. Результаты расчетов показывают, что уменьшение радиуса и кровотока при снижении напряжения кислорода усиливается с ростом чувствительности радиуса к изменениям концентрации NO, т. е. при более выраженном проявлении реакции на сдвиговое воздействие (рис.1).

Как следует из расчетов, реологические эффекты препятствуют снижению кровотока при гипоксии. Чувствительность радиуса сосуда к NO сказывается и на зависимости вклада реологических факторов от напряжения кислорода: чем она выше, тем большую роль играют рассмотренные реологические свойства крови. Тем не менее, реологическая составляющая регуляции кровотока даже при сильной гипоксии ( $P_{O_2} = 20\%$ ) составляет менее  $3\%$  (рис.2) и обусловлена, главным образом, эффектом Фареуса–Линдквиста, поскольку эффект Фареуса может сказываться только в узких сосудах, где отношение ширины пристеночного слоя к радиусу достаточно велико [1].

### Выводы

Механогенная составляющая регуляции сосудистого тонуса снижается с уменьшением напряжения кислорода. Эффект усиливается с ростом величины реакции на изменение напряжения сдвига. Реологические факторы, связанные с образованием пристеночного слоя плазмы, препятствуют снижению роли механогенной регуляции при гипоксии.

*Работа поддержана Программой Президиума РАН I.26П, проект 0134–2015–0002.*

### Литература

1. Левтов В. А., Регурер С. А., Шадрина Н. Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 272 с.
2. Соколова И. А. Агрегация эритроцитов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Т. 9. № 4. С. 4–26.
3. Шадрина Н. Х. О количественной оценке реакции резистивного сосуда на изменения напряжения сдвига // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18. № 3. С. 284–293.
4. Arthurs K. M., Moore L. C., Peskin C. S. et al. Modeling arteriolar flow and mass transport using the immersed boundary method // J. Comput. Phys. 1998. Vol. 147. № 2. P. 402–440.
5. Buerk D. G. Can we model nitric oxide biotransport? A survey of mathematical models for a simple diatomic molecule with surprisingly complex biological activities // Annu. Rev. Biomed. Eng. 2001. Vol. 3. P. 109–143.
6. Carlson B. E., Beard D. A. Mechanical control of cation channels in the myogenic response // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 301. № 2. P. H331–H343.
7. Faraci F. M. Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1991. Vol. 261. № 4. P. H1038–H1042.
8. Faraci F. M., Heistad D. D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. № 1. P. 53–97.
9. Hickok J. R., Vasudevan D., Jablonski K., D. D. Thomas. Oxygen dependence of nitric oxide-mediated signaling // Redox Biology. 2013. Vol. 14. № 1. P. 203–209. doi: 10.1016/j.redox.2012.11.002. eCollection 2013.
10. Kajita Y., Takayasu M., Suzuki Y. et al. Regional differences in cerebral vasomotor control by nitric oxide // Brain Res. Bull. 1995. Vol. 38. № 4. P. 365–369.
11. Kavdia M., Popel A. S. Wall shear stress differentially affects NO level in arterioles for volume expanders and Hb-based  $O_2$  carriers // Microvasc. Res. 2003. Vol. 66. № 1. P. 49–58.
12. Kimura M., Dietrich H. H., Dacey R. G. Nitric oxide regulates cerebral arteriolar tone in rats // Stroke. 1994. Vol. 25. № 11. P. 2227–2233.
13. Knot H. J., Nelson M. T. Regulation of arterial diameter and wall  $[Ca^{2+}]$  in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure // J. Physiology. 1998. Vol. 508. № 1. P. 199–209.
14. Pries A. R., Neuhaus D., Gaehtgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. № 6. P. H1770–H1778.
15. Sharan M., Popel A. S. A two-phase model for flow of blood in narrow tubes with increased effective viscosity near the wall // Biorheology. 2001. Vol. 38. P. 415–428.

## The influence of oxygen tension on the local regulation of blood flow by shear stress

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences  
199034, Makarova emb. 6, Saint-Petersburg, Russia  
e-mail: nkshsh@yandex.ru*

### Abstract

**Introduction and purpose.** Vascular response to mechanical stimuli, namely transmural pressure (Bayliss effect) and wall shear stress (response to blood flow), play an important role in regulation of vascular tone. The purpose of the work was to study an influence of hypoxia on the vessel radius and blood flow control by response to shear stress.

**Methodology/approach.** Mathematical simulation was used. The model is based on published data of experiments on small cerebral arteries of rats. The main assumptions of the model are: 1) the vessel is a thin wall cylinder; 2) the radius is controlled by two parameters: concentration of free calcium ions in the cytoplasm of the smooth muscle cells and concentration of nitric oxide (NO) in the smooth muscle layer; 3) the rate of NO production by endothelium is proportional to modulus of shear stress on the vessel wall. The apparent blood viscosity is calculated using the solution of the problem of two-layer flow. The numerical experiments were performed in Turbo Pascal.

**The main results and discussion.** The dependence of vessel tone regulation by response to altered shear stress on oxygen tension is caused by dependence of NO synthesis in endothelium and NO consumption on oxygen concentration. As it follows from mathematical simulation, hypoxia reduces the role of mechanogenic regulation, and the increase of the wall sensitivity to NO makes this effect more appreciable. Calculations performed for typical value of cerebral vessel response to shear stress, show that the fall in oxygen tension from 100 to 30 per cent leads to decrease in diameter by 6 %, in blood flow rate by 11 %. The rheological factors prevent flow rate diminution, but their contribution is very small: less than 3 %. The fall in oxygen tension reduces NO production rate by endothelial cells and NO concentration in the vessel wall. At strong hypoxia (reduction in oxygen tension from 100 to 30 % and less) NO concentration in smooth muscle layer drops by more than 15 %.

**Conclusions.** Hypoxia decreases NO-dependent vessel response to altered shear rate. This effect increases with the value of vessel response to shear stress. The rheological factors impede the decrease of this response.

**Keywords:** oxygen tension, vascular response, response to altered shear stress, nitric oxide, blood flow regulation.

### References

1. Levitov V. A., Regirer S. A., Shadrina N. H. *Reologiya krovi*. M.: Medicina, 1982. 272 s. [In Russian].
2. Sokolova I. A. *Agregatsiya eritrotsitov // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2010. T. 9. № 4. S. 4–26. [In Russian].
3. Shadrina N. H. *O kolichestvennoy ocenke reakcii rezistivnogo sosuda na izmeneniya napryazheniya sdviga // Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki*. 2014. T. 18. № 3. S. 284–293. [In Russian].
4. Arthurs K. M., Moore L. C., Peskin C. S. et al. *Modeling arteriolar flow and mass transport using the immersed boundary method // J. Comput. Phys.* 1998. Vol. 147. № 2. P. 402–440.
5. Buerk D. G. *Can we model nitric oxide biotransport? A survey of mathematical models for a simple diatomic molecule with surprisingly complex biological activities // Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2001. Vol. 3. P. 109–143.
6. Carlson B. E., Beard D. A. *Mechanical control of cation channels in the myogenic response // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. Vol. 301. № 2. P. H331–H343.
7. Faraci F. M. *Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1991. Vol. 261. № 4. P. H1038–H1042.
8. Faraci F. M., Heistad D. D. *Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // Physiol. Rev.* 1998. Vol. 78. № 1. P. 53–97.
9. Hickok J. R., Vasudevan D., Jablonski K., D. D. Thomas. *Oxygen dependence of nitric oxide-mediated signaling // Redox Biology*. 2013. Vol. 14. № 1. P. 203–209. doi: 10.1016/j.redox.2012.11.002. eCollection 2013.
10. Kajita Y., Takayasu M., Suzuki Y. et al. *Regional differences in cerebral vasomotor control by nitric oxide // Brain Res. Bull.* 1995. Vol. 38. № 4. P. 365–369.
11. Kavdia M., Popel A. S. *Wall shear stress differentially affects NO level in arterioles for volume expanders and Hb-based O<sub>2</sub> carriers // Microvasc. Res.* 2003. Vol. 66. № 1. P. 49–58.
12. Kimura M., Dietrich H. H., Dacey R. G. *Nitric oxide regulates cerebral arteriolar tone in rats // Stroke*. 1994. Vol. 25. № 11. P. 2227–2233.
13. Knot H. J., Nelson M. T. *Regulation of arterial diameter and wall [Ca<sup>2+</sup>] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure // J. Physiology*. 1998. Vol. 508. № 1. P. 199–209.
14. Pries A. R., Neuhaus D., Gaehtgens P. *Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit // Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. № 6. P. H1770–H1778.
15. Sharan M., Popel A. S. *A two-phase model for flow of blood in narrow tubes with increased effective viscosity near the wall // Biorheology*. 2001. Vol. 38. P. 415–428.