

Влияние вазодилататоров на микрореологические свойства эритроцитов в норме и при хронической сердечной недостаточности

Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского
e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Реферат

Эритроциты могут регулировать тканевую циркуляцию и доставку кислорода посредством высвобождения вазодилататоров АТФ и NO в ответ на гипоксию. Эритроциты способны играть роль сенсора кислорода в ткани за счет изменения степени деоксигенации гемоглобина. Изучалось влияние известных вазодилататоров (аденозина, АДФ и донора оксида азота SPER/NO) на реологические свойства крови в норме и при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Повышение текучести крови в присутствии изучаемых соединений как в норме, так и при ХСН, было обусловлено оптимизацией микрореологических свойств эритроцитов (повышением их деформируемости и снижением агрегируемости).

Ключевые слова: эритроцит, гипоксия, регуляция кровотока, вазодилататоры, гемореология, хроническая сердечная недостаточность.

Tikhomirova I. A., Oslyakova A. O.

The effect of vasodilators on microrheological properties of erythrocytes in norm and in chronic heart failure

Yaroslavl State Pedagogical University
e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Abstract

Red blood cells may regulate tissue circulation and O₂ delivery by releasing the vasodilators ATP and NO in response to hypoxia. RBCs may act as sensors of tissue O₂ requirements via their degree of hemoglobin deoxygenation. In this study we investigated the influence of known vasodilators (adenosine, ADP and NO donor (SPER/NO) on rheological blood properties in norm and in chronic heart failure. Elevation of blood fluidity in presence of the studied substances in norm as well as in chronic heart failure was due to the optimization of microrheological properties of erythrocytes (an increase of their deformability and decrease of aggregability).

Keywords: erythrocyte, hypoxia, blood flow regulation, vasodilators, hemorheology, chronic heart failure.

Введение

Эффективное функционирование любого органа в организме возможно при условии адекватного кровоснабжения. Различному уровню деятельности органов и тканей соответствует различный уровень процессов расщепления органических соединений и связанной с ним потребности в кислороде. Различают две формы контроля периферического кровообращения: центральную регуляцию, которая осуществляется нервной системой, и местную — опосредованную состоянием среды в непосредственной близости от кровеносного сосуда [3].

Регуляция во всех органах и тканях осуществляется на уровне резистивных сосудов, стенки которых имеют гладкомышечную ткань, что позволяет, изменяя диаметр просвета сосуда, регулировать приток крови. В отличие от центральной регуляции, обеспечивающей перераспределение кровоснабжения в пользу жизненно важных или активно функционирующих в данный момент органов, местные механизмы позволяют приспособить кровоток к метаболическим потребностям тканей [10].

Если по каким-либо причинам поступление кислорода становится неадекватным требованиям обмена веществ данной ткани, происходит образование сосудорасширяющих метаболитов. В качестве посредников метаболической вазодилатации было предложено множество биологически активных соединений, и относительный вклад каждого из них остается предметом для дальнейших исследований.

Регуляторные механизмы, ответственные за направление потока крови в микроциркуляторном русле к тому региону, который в данный момент времени испытывает повышенную потребность в притоке кислорода, остаются до конца не изученными, однако в последнее время появляется все больше свидетельств участия эритроцитов в этих процессах. Так, экспериментально показано, что вазодилатация артериол мозга в ответ на низкое экстракраниальное содержание кислорода возможна только в присутствии красных клеток крови [15] и что эритроциты человека способны высвобождать АТФ в ответ на

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гипоксию, гиперкапнию [12, 16] и механическую деформацию [27, 33]. Нарушенная способность эритроцитов к высвобождению АТФ при гипоксии у пациентов с первичной легочной гипертензией считается одним из патогенетических факторов в этиологии этого заболевания [14].

Экспериментально подтвержден вклад оксида азота, высвобождаемого эритроцитами в ответ на гипоксию, в вазодилатацию резистивных микрососудов как в физиологических условиях, так и при патологии [21, 24]. Эритроциты способны депонировать, транспортировать, синтезировать и высвобождать оксид азота в зависимости от степени деоксигенации гемоглобина [11].

Для того, чтобы какая-либо система могла регулировать адекватное поступление кислорода в тканевой микрорайон в соответствии с его метаболическими нуждами, она должна быть в состоянии обнаружить потребность в кислороде; количественно оценить эту потребность; быть сопряженной с соответствующим механизмом, способным изменить кровоснабжение (а, следовательно, и доставку кислорода) в соответствии с выявленной потребностью [24]. Явление вазодилатации в ответ на гипоксию известно уже более века, однако его механизмы до сих пор остаются до конца не выясненными [19].

Местоположение сенсоров кислорода обычно предполагалось в одном из двух регионов:

1) в ассоциации с сосудистой стенкой (либо в эндотелии, либо в гладкомышечных клетках);

2) в специфических областях ткани или паренхимы. Относительно недавно было высказано предположение, что эритроциты, в дополнение к их основной функции транспорта кислорода, выступают в качестве сенсора и эффектора локальной регуляции кислородного снабжения тканей [23].

Согласно этому сценарию, эритроцит при входе в артериоларную сеть «чувствует» градиент концентрации кислорода в зависимости от метаболической активности прилежащих тканей и, в дополнение к высвобождаемому кислороду из соединения с гемоглобином, вырабатывает сигнал, запускающий увеличение кровоснабжения за счет вазодилатации приносящих артериол [31].

Известно, что на уровне обменного звена микроциркуляции обеспечение эффективности кровоснабжения и кислородного питания тканей во многом определяется реологическими свойствами крови.

В условиях повышенной функциональной активности ткани сосудорасширяющие метаболиты поступают в кровь, где соприкасаются с ее форменными элементами, а значит, могут оказать влияние не только на количественные параметры кровотока (изменив просвет резистивных микрососудов), но и на качественные (потокосные) характеристики самой крови посредством модификации ее реологических свойств.

Цель исследования

Оценить влияние сосудорасширяющих метаболитов на реологические свойства крови в норме и при хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы исследования

В исследование на условиях добровольного информированного согласия были включены лица обоего пола: 1) практически здоровые добровольцы ($n=102$, средний возраст — $33,3 \pm 12,4$ года); 2) пациенты с хронической сердечной недостаточностью II и III функциональных классов по классификации NYHA ($n=86$, средний возраст — $65,2 \pm 10,5$ года). Диагноз пациентам был поставлен в результате комплексного обследования в условиях клиники и верифицирован на основании анализа медицинской документации.

Исследование крови больных начинали после «периода отмывания» (не менее 7 дней), в течение которого они не принимали лекарственных средства. Для определения реологических параметров забор крови проводился утром натощак из локтевой вены в условиях клинического стационара квалифицированным медицинским персоналом. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл).

Все измерения и манипуляции с образцами крови проводились в течение 4 часов после ее забора при комнатной температуре (21 ± 2 °C).

Эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием (15 мин при 1500 об/мин) и трижды отмывали в 0,9%-м растворе NaCl. Отмытые клетки инкубировали при 37 °C в физиологическом растворе (контроль) и в растворах вазодилаторов: донора оксида азота SPER/NO (10^{-6} М), АДФ (10^{-4} М) и аденозина (10^{-3} М) (эксперимент).

Инкубационный раствор удаляли центрифугированием, а клетки крови ресуспендировали в аутоплазме при фиксированном значении гематокрита (для измерения вязкости и степени агрегации эритроцитов) и в неагрегирующей среде (для оценки деформируемости клеток).

Реологические измерения. Кажущуюся вязкость крови и суспензий эритроцитов со стандартным показателем $Ht=40$ % в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра [6]. Измерение вязкости производили при напряжениях сдвига 1,06; 0,85; 0,64; 0,42 и 0,21 Па.

Для оценки процесса агрегатообразования эритроциты ресуспендировали в обедненной тромбоцитами аутологичной плазме при стандартном уровне $Ht=0,5\%$. Степень агрегации эритроцитов определяли с помощью метода оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [5].

Рассчитывали степень агрегации СА (как отношение числа агрегатов к количеству одиночных клеток) и среднее число эритроцитов, приходящееся на один агрегат, — размер агрегата (РА).

Деформируемость красных клеток крови оценивали по индексу элонгации (ИЭ) эритроцитов в проточной микрокамере в сдвиговом потоке при фиксированном напряжении сдвига 0,78 Па [8]. Изображение растянутых потоком жидкости, прикрепленных одной точкой к поверхности микроканала эритроцитов, передавалось в компьютер, где его анализировали, и, определяя длину и ширину

деформированных клеток, рассчитывали индекс элонгации эритроцитов по формуле:

$ИЭ = (Д - Ш) / (Д + Ш)$, где Д — длина деформированного эритроцита; Ш — его ширина.

В качестве косвенной оценки деформируемости красных клеток крови использовали показатели вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом 40 % в неагрегирующей среде (физиологическом растворе) [7].

Определение показателя гематокрита (Ht) цельной крови и приготовленных суспензий эритроцитов проводили с помощью микрогематокритной центрифуги СМ-70 (Латвия).

Если принять, что на уровне капилляров сосудистый тонус остается постоянным, то эффективность транспорта кислорода кровью зависит от концентрации его носителя (гематокрит) и от величины вязкого компонента общего сосудистого сопротивления, то есть от вязкости крови. Исходя из этого, эффективность доставки кислорода к тканям оценивали по формуле [31]:

$ТО_2 = Ht/\eta$, где Ht — показатель гематокрита; η — вязкость крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических критериев (после проверки на нормальность распределения). В случае попарно связанных выборок (при оценке влияния препаратов на исследуемые показатели) использовали парный критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) были зафиксированы значительные неблагоприятные изменения реологических свойств крови в сравнении со здоровым контролем (табл. 1). Вязкость цельной крови является интегральной гемореологической характеристикой, которая зависит от величины гематокрита (объемной концентрации форменных элементов крови), вязкости плазмы и микрореологических свойств эритроцитов — их способности к агрегации и деформации [7].

Вязкость крови у пациентов с ХСН была значительно выше, чем у здоровых лиц (различия составляли от 23 % ($p < 0,001$) при высоких напряжениях сдвига до 33 % ($p < 0,001$) при низкосдвиговом тече-

Реологические характеристики крови в норме
и при хронической сердечной недостаточности, ($M \pm \sigma$)

Таблица 1

Показатель	Здоровые лица	Пациенты с ХСН	Разница, %
Ht (%)	43,5±4,2	45,2±4,2**	+3,81
ВК ₁ (мПа·с)	6,51±1,01	8,00±1,19***	+22,9
ВК ₂ (мПа·с)	7,85±1,33	10,3±1,5***	+30,7
ВК ₃ (мПа·с)	10,8±2,0	13,8±2,0***	+28,1
ВК ₄ (мПа·с)	16,3±3,0	21,5±3,9***	+31,7
ВК ₅ (мПа·с)	32,2±7,6	42,7±11,7***	+32,8
ВП (мПа·с)	2,14±0,24	2,30±0,20***	+7,48
ВСП ₁ (мПа·с)	5,49±0,89	5,81±0,66**	+5,78
ВСП ₂ (мПа·с)	6,75±1,07	7,39±0,78***	+9,38
ВСП ₃ (мПа·с)	9,16±1,48	9,94±1,19***	+8,59
ВСП ₄ (мПа·с)	13,9±2,1	14,6±1,6**	+5,28
ВСП ₅ (мПа·с)	26,7±4,3	27,0±4,3	+1,12
ВСФ ₁ (мПа·с)	3,10±0,42	3,22±0,46*	+3,77
ВСФ ₂ (мПа·с)	3,87±0,50	3,99±0,45*	+3,18
ВСФ ₃ (мПа·с)	5,24±0,78	5,43±0,73*	+3,63
ВСФ ₄ (мПа·с)	7,86±1,18	8,03±1,12	+2,12
ВСФ ₅ (мПа·с)	15,1±2,8	14,9±2,7	-1,25
СА (отн. ед.)	0,114±0,064	0,177±0,086***	+55,7
РА (отн. ед.)	5,30±0,86	5,58±0,50**	+5,43
ИЭ (отн. ед.)	0,362±0,041	0,333±0,046***	-7,88
ТО ₂ (отн. ед.)	6,69±0,75	5,59±0,77***	-16,4

Примечание: здесь и далее статистически значимые различия обозначены: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$; Ht — показатель гематокрита; ВК — вязкость цельной крови; ВП — вязкость плазмы; ВСП — вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; ВСФ — вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40 %; подстрочные индексы соответствуют напряжению сдвига: ₁ — 1,06 Па, ₂ — 0,85 Па, ₃ — 0,64 Па, ₄ — 0,42 Па, ₅ — 0,21 Па; СА — степень агрегации; РА — средний размер агрегата; ИЭ — индекс элонгации (деформируемость эритроцитов); ТО₂ — эффективность доставки кислорода к тканям.

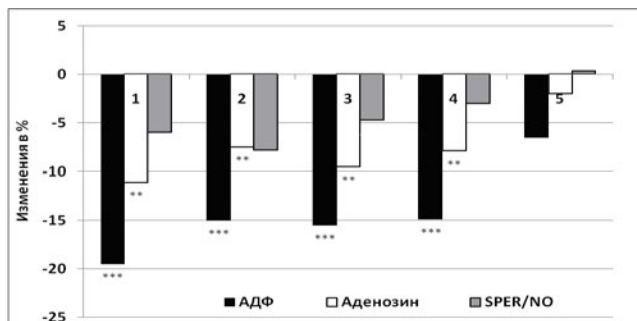


Рис. 1. Изменения вязкости крови (при стандартизированном $Ht=40\%$) под влиянием вазодилаторов в группе здоровых лиц. Обозначения: вязкость суспензии эритроцитов с $Ht=40\%$ при напряжениях сдвига: 1 — 1,06 Па; 2 — 0,85 Па; 3 — 0,64 Па; 4 — 0,42 Па; 5 — 0,21 Па

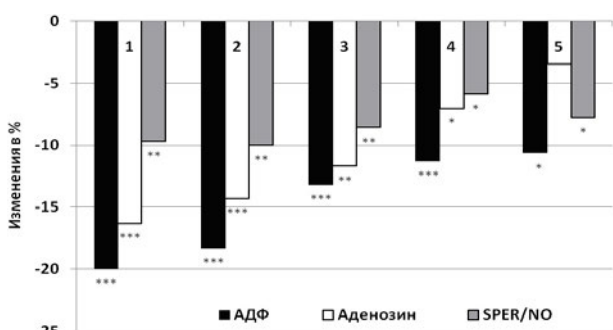


Рис. 2. Изменения вязкости крови (при стандартизированном $Ht=40\%$) под влиянием вазодилаторов в группе пациентов с ХСН

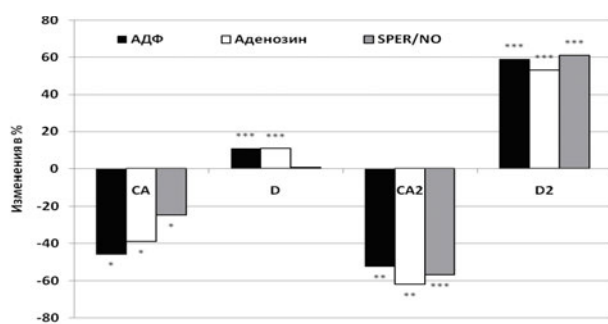


Рис. 3. Изменения микрореологических характеристик крови под влиянием вазодилаторов. CA — степень агрегации эритроцитов в контроле; CA2 — степень агрегации эритроцитов в группе пациентов с ХСН; D — деформируемость эритроцитов здоровых лиц; D2 — деформируемость эритроцитов пациентов с ХСН

нии). Одним из факторов, обусловивших снижение текучести крови при ХСН, был рост объемной концентрации форменных элементов (на 3,8 %, $p < 0,01$), однако и при приведении к стандартному показателю гематокрита вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме оставалась повышенной (до 9,4 %, $p < 0,01$), что указывало на существенный вклад измененной вязкости плазмы (повышенной на 7,5 %, $p < 0,001$) и микрореологических характеристик эритроцитов (их агрегируемости и деформируемости).

Степень агрегации эритроцитов при ХСН была на 56 % выше ($p < 0,01$), чем в контроле, увеличился и средний размер агрегата (на 5,4 %, $p < 0,01$).

О существенном ухудшении способности красных клеток крови к деформации в потоке при ХСН свидетельствовал сниженный (на 7,9 %, $p < 0,01$) индекс элонгации эритроцитов. Подтверждением неблагоприятных изменений механических свойств мембран эритроцитов при ХСН послужило и зафиксированное нами снижение текучести красных клеток в неагрегирующей среде (на 3,7 %, $p < 0,05$).

Отмеченный комплекс реологических нарушений у пациентов с ХСН выразился в заметном падении эффективности транспорта кислорода в ткани (на 16,4 %, $p < 0,001$) в сравнении с нормой.

Хроническая сердечная недостаточность является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [1, 2]. Повышенная вязкость крови при ХСН создает дополнительное сопротивление кровотоку и поэтому сопряжена с избыточной постнагрузкой сердца, микроциркуляторными расстройствами, тканевой гипоксией [5].

Уровень кислорода является одним из важнейших факторов регуляции сосудистого тонуса. Запасов кислорода в организме человека хватает для жизни лишь в течение нескольких минут, а нарушения кислородного обеспечения тканей возникают при многих физиологических и тем более патологических состояниях организма. Дефицит кислорода возникает каждый раз, когда потребность в нем превышает его доставку, и это вызывает снижение сосудистого тонуса и увеличение кровотока, что направлено на ликвидацию этого дефицита.

Экспериментально доказано, что эритроциты человека в условиях гипоксии и гиперкапнии высвобождают АТФ [12, 25]. Высказана гипотеза, что триггером высвобождения АТФ эритроцитами выступает конформационная перестройка молекулы гемоглобина при переходе от оксигенированной (R) формы к полностью деоксигенированному (T) состоянию, поскольку деоксигенация гемоглобина стимулирует гликолиз (образование АТФ) в эритроцитах. Таким образом, красные клетки крови способны «определять» локальную потребность ткани в кислороде в зависимости от степени оксигенации гемоглобина, т. е. выполнять функцию сенсора гипоксии [16, 19, 20].

Экстрацеллюлярная АТФ в системе циркуляции под действием эктонуклеотидаз быстро распадается до АДФ, АМФ и аденозина. В дополнение к своей важнейшей функции внутриклеточного источника энергии, молекулы АТФ и АДФ играют роль сигнальных молекул [34].

Молекула АТФ, высвобождаемая эритроцитами, активирует P_{2y} -рецепторы эндотелиоцитов, приводя к выработке оксида азота и других вазодилаторов [17]. Доказано и наличие обратной отрицательной связи, регулирующей выход АТФ из эритроцитов во внеклеточное пространство: это реализуется посредством взаимодействия продукта деградации АТФ — молекулы АДФ — с P_{2y13} -рецепторами красных клеток крови [34].

В нашем исследовании присутствие в среде аденозинергических соединений (АДФ и аденозина) и донора оксида азота оказало существенное влияние на реологические свойства крови как в норме (рис. 1), так и при хронической сердечной недостаточности (рис. 2).

Наиболее выраженное снижение вязкости крови как при высоких, так и при низких напряжениях сдвига в обеих группах обследуемых было отмечено под действием АДФ (до 20 %, $p < 0,001$). Такое благоприятное влияние АДФ на текучие свойства крови было обусловлено оптимизацией микрореологических характеристик эритроцитов: в присутствии АДФ степень агрегации красных клеток крови снизилась на 45,7 % ($p < 0,05$) в контроле и на 52,3 % ($p < 0,01$) у пациентов с ХСН, деформируемость эритроцитов увеличилась на 10,9 % ($p < 0,001$) у здоровых лиц и на 59,9 % ($p < 0,001$) при ХСН (рис. 3).

Сходным было и влияние аденозина на реологические свойства крови: в группе контроля обработка эритроцитов аденозином привела к снижению вязкости крови, наиболее выраженному (до 11 %, $p < 0,01$) при высокосдвиговом течении, агрегация красных клеток крови снизилась при этом на 39,1 % ($p < 0,05$), а их деформируемость возросла на 10,8 % ($p < 0,001$). При хронической сердечной недостаточности отмечено достоверное увеличение текучести крови при высоких напряжениях сдвига (до 16,3 %, $p < 0,001$) на фоне значительного роста деформируемости эритроцитов (на 53,4 %, $p < 0,001$) и снижения их агрегируемости (на 62 %, $p < 0,01$).

Под влиянием донора оксида азота SPER/NO в группе контроля вязкость крови достоверно не изменилась (рис. 1), отмечена лишь тенденция к ее снижению, практически не изменилась и деформируемость эритроцитов, а их степень агрегации снизилась на 24,9 %, $p < 0,05$ (рис. 3).

У пациентов с ХСН в присутствии донора оксида азота значительно возросла деформируемость красных клеток крови (на 61 %, $p < 0,001$) и снизилась их агрегируемость (на 57 %, $p < 0,001$), что привело к повышению текучести крови как при высоких (на 9,7 %, $p < 0,01$), так и при низких (на 5,9 %, $p < 0,05$) напряжениях сдвига (рис. 2, 3).

Незначительный эффект донора оксида азота на реологические свойства крови в состоянии нормы позволяет заключить, что при адекватной вазодилатационной реакции эндотелия в условиях гипоксии не требуется дополнительной интенсификации микрокровотока за счет улучшения текучести крови.

В условиях нарушения насосной функции сердца, когда реологические свойства крови уже неблагоприятно изменены, высвобождаемый эндотелием оксид азота способен влиять на циркуляцию крови не только за счет увеличения просвета сосудов, но и путем оптимизации качественных (текучих) свойств крови.

О влиянии оксида азота на реологические свойства крови и его возможном положительном воздействии на процессы восстановления мозгового кровотока свидетельствуют данные о существовании обратной корреляционной взаимосвязи между со-

держанием NO и степенью агрегации эритроцитов, а также размером очага ишемического поражения у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения [13]. Механизмы влияния NO на микрореологические свойства эритроцитов пока не установлены, из опубликованных данных [9] следует, что такой эффект оксида азота на функциональные свойства красных клеток крови опосредуется изменением активности их Са-активируемых K^+ -каналов (Гардош-каналов). Роль ионизированного кальция в процессах регуляции деформируемости и агрегатных свойств эритроцитов подтверждена экспериментально [26]. Применение проникающего аналога цГМФ вызвало изменения ионного гомеостаза красных клеток крови, аналогичные тем, которые были зафиксированы при использовании L-аргинина [9], что указывает на участие этих сигнальных молекул, наряду с ионами кальция, в реализации клеточного ответа на воздействие NO.

Ухудшение микрореологических характеристик красных клеток крови (агрегируемости и деформируемости) при сердечно-сосудистых заболеваниях обуславливает необходимость поиска фармакологических средств коррекции этих биологических функций эритроцитов.

В настоящее время таких веществ известно немного, поэтому особый интерес представляют данные, указывающие на возможность оптимизации реологических свойств крови под действием естественных биологически активных соединений и синтетических препаратов.

Так, например, положительный эффект илопроста (стабильного аналога простациклина) и донора оксида азота молсидомина на микрореологические показатели эритроцитов крысы был продемонстрирован в экспериментах *ex vivo* и *in vitro* [29], на основании чего авторами был сделан вывод о перспективности использования данных соединений в целях коррекции нарушений текучести крови.

Аденозин и АДФ, которые являются продуктами распада АТФ, в то же время выступают и необходимыми элементами для ресинтеза этого основного источника энергии в красных клетках крови. Образующийся в ходе гликолиза АТФ служит, прежде всего, субстратом Na^+/K^+ -АТФ-азы и Ca^{2+} -АТФ-азы, которые поддерживают мембранный потенциал эритроцитов для сохранения целостности мембраны и двояковогнутой формы клетки, обеспечивая нормальное функционирование и выполнение кислородтранспортной функции. Было доказано, что основным источником аденозина, вызывающего вазодилатацию артериол, является не АТФ, высвобождаемый эритроцитами, а артериолярная стенка и/или клетки периапериолярной паренхимы [28].

Кроме того, аденозин и АДФ способны выступать в качестве сигнальных молекул, активируя соответствующие P_1 -и P_2 -пуриновые рецепторы. Механизмы и роль этих процессов до сегодняшнего дня изучены недостаточно, однако установлено, что активация P_{2x} пуриновых рецепторов ведет к оптимизации микрореологических характеристик эритроцитов — их агрегируемость снижается, а деформируемость

растет [32]. Зафиксированный нами положительный эффект аденозина и АДФ на текучие свойства крови в норме свидетельствует о важной роли этих соединений в обеспечении эффективности микрокровотока. Значение такого влияния в условиях патологии еще более возрастает, поскольку возможности регуляции объемной составляющей микрокровотока могут быть ограничены. Показано, что в условиях патологии, когда имеет место повреждение и/или дисфункция эндотелия, популяция эндотелиальных P_{2y} -рецепторов уменьшается, поэтому высвобождение АТФ эритроцитами в ответ на локальную гипоксию не дает сосудорасширяющего эффекта, и, более того, в таких условиях становится возможным взаимодействие АТФ с подлежащими P_{2x} -рецепторами гладких миоцитов, что ведет к нежелательной вазоконстрикции [23]. В таких условиях способность к оптимизации текучих свойств крови может играть важную роль в целях поддержания кислородного снабжения тканей.

Выводы

Таким образом, можно заключить, что эритроциты являются активными участниками (сенсорами и эффекторами) метаболической регуляции периферического кровообращения.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что вазодилаторы (АДФ, аденозин и донор оксида азота), способны положительно влиять на реологические свойства крови за счет оптимизации микрореологических характеристик эритроцитов (снижения агрегируемости и повышения деформируемости) как в условиях нормы, так и, особенно, при нарушениях насосной функции сердца.

Поэтому в целом в условиях гипоксии регуляторный эффект вазоактивных соединений связан не только с их воздействием на сосудистый тонус, но и с влиянием на текучие свойства крови посредством модификации микрореологических свойств эритроцитов.

Работа выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Литература

1. Агеев, Ф. Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5. — № 1. — С. 4–6.
2. Бойцов, С. А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности / С. А. Бойцов // Сердечная недостаточность. — 2005. — Т. 6. — № 2. — С. 78–83.
3. Камкин, А. Г. Фундаментальная и клиническая физиология / А. Г. Камкин, А. А. Каменский. — М.: Академия, 2004. — 1072 с.
4. Малышев, В. Д. Анестезиология и реанимация. Интенсивная терапия / В. Д. Малышев. — М.: Медицина, 2003. — 527 с.
5. Муравьев, А. В. Компьютерная регистрация агрегации эритроцитов при их инкубации с адреналином / А. В. Муравьев [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». — СПб., 2003. — С. 78–80.
6. Муравьев, А. В. Новый капиллярный полуавтоматический вискозиметр / А. В. Муравьев [и др.] // Мат. международн. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». — Ярославль, 2005. — С. 28.
7. Муравьев, А. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. — Ярославль: ЯГПУ, 2009. — 178 с.
8. Муравьев, А. В. Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике / А. В. Муравьев [и др.] // Клин. лаборат. диагностика. — 2010. — № 1. — С. 28–29.
9. Петрова, И. В. Роль оксида азота в регуляции Ca^{2+} -зависимой K^{+} -проницаемости мембраны эритроцитов человека / И. В. Петрова, О. А. Трубочева, С. В. Гусакова // Вестник ТГУ. Биология. — 2011. — № 346. — С. 165–168.
10. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А.

Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7. — № 1 (29). — С. 5–19.

11. Azarov, I. Nitric Oxide Scavenging by Red Blood Cells as a Function of Hematocrit and Oxygenation / I. Azarov [et al] // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — № 47. — P. 39024–39032.

12. Bergfeld, G. R. Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia / G. R. Bergfeld, T. Forrester // Cardiovasc Res. — 1992. — № 26. — P. 40–47.

13. Beridze, M. Effect of nitric oxide initial blood levels on erythrocyte aggregability during 12 hours from ischemic stroke onset / M. Beridze [et al] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2004. — Vol. 30. — № 3-4. — P. 403–406.

14. Diesen, D. Hypoxic Vasodilation by Red Blood Cells / D. Diesen, D. Hess, J. Stamler // Circulation Research. — 2008. — № 29. — P. 545–553.

15. Dietrich, H. H. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate / H. H. Dietrich [et al] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2000. — № 278. — P. H1294–H1298.

16. Ellsworth, M. L. The erythrocyte as a regulator of vascular tone / M. L. Ellsworth [et al] // Am. J. Physiol. — 1995. — № 269. — P. H2155–H2161.

17. Ellsworth, M. L. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone / M. L. Ellsworth [et al] // Physiology. — 2009. — № 24. — P. 107–116.

18. Gladwin, M. T. The functional nitrite reductase activity of the heme-globins / M. T. Gladwin, D. B. Kim-Shapiro // Blood. — 2008. — № 112. — P. 2636–2647.

19. Gonzalez-Alonso, J. and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP / J. Gonzalez-Alonso, D. B. Olsen, B. Saltin // Circ Res. — 2002. — № 91. — P. 1046–1055.

20. Gonzalez-Alonso, J. Erythrocytes and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role

of erythrocyte count and oxygenation state of haemoglobin / J. Gonzalez-Alonso [et al] // *J. Physiol.* — 2006. — № 572. — P. 295–305.

21. Hsu, L. L. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability / L. L. Hsu [et al] // *Blood.* — 2007. — № 109. — P. 3088–3098.

22. Jagger, J. E. Role of erythrocyte in regulating local O₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation / J. E. Jagger [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — № 280. — P. H2833–H2839.

23. Jensen, F. B. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow / F. B. Jensen // *The Journal of Experimental Biology.* — 2009. — № 212. — P. 3387–3393.

24. Kim-Shapiro, D. B. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics / D. B. Kim-Shapiro, A. N. Schechter, M. T. Gladwin // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* — 2006. — № 26. — P. 697–705.

25. Mortensen, S. P. ATP-induced vasodilation and purinergic receptors in the human leg: roles of nitric oxide, prostaglandins, and adenosine / S. P. Mortensen [et al] // *Am. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.* — 2009. — № 296. — P. R1140–R1148.

26. Muravyov, A. Role Ca²⁺ in mechanisms of the red blood cells microrheological changes / A. Muravyov, I. Tikhomirova // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* — 2012. — Vol. 740. — P. 1017–1038.

27. Price, A. K. Deformation-induced release of ATP from erythrocytes in a poly(dimethylsiloxane)-based microchip with channels that mimic resistance vessels / A. K. Price [et al] // *Anal Chem.* — 2004. — № 76. — P. 4849–4855.

28. Sauls, B. A. Adenosine linking reduced O₂ to arteriolar NO release in intestine is not formed from extracellular ATP / B. A. Sauls, M. A. Boegehold // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — № 281. — P. H1193–H1200.

29. Starzyk, D. Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro / D. Starzyk, R. Korbut, R. J. Gryglewski // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2000. — № 50 (4). — P. 629–637.

30. Stein, J. C. Capillary oxygen transport during severe hypoxia: role of hemoglobinoxygen affinity / J. C. Stein, M. L. Ellsworth // *J. Appl. Physiol.* — 1993. — № 75. — P. 1601–1607.

31. Stoltz, J. F. Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile / J. F. Stoltz, M. Donner, S. Muller // *Rev. Port. Hemorreol.* — 1991. — Vol. 5. — № 2. — P. 175–188.

32. Tikhomirova, I. Role of erythrocytes in matching oxygen delivery (blood flow) with local metabolic need / I. Tikhomirova, A. Oslyakova, O. Ovchinnikova // *Biorheology.* — 2012. — Vol. 49. — № 2, 3. — P. 201–202.

33. Wan, J. Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells / J. Wan, D. Ristenpart, H. Stone // *PNAS.* — 2008. — Vol. 105. — № 43. — P. 16432–16437.

34. Wang, L. ADP Acting on P2Y₁₃ Receptors Is a Negative Feedback Pathway for ATP / L. Wang [et al] // *Circulation Research.* — 2005. — № 4. — P. 189–196.