

На правах рукописи



Михайлов Павел Валентинович

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ
РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ГЕМОРЕОЛОГИИ И
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ
ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Специальность 03.03.01 – Физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Ярославль – 2020

Работа выполнена на кафедре медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»

Научный консультант: доктор биологических наук, профессор
Муравьев Алексей Васильевич

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Кошелев Владимир Борисович

доктор биологических наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой физиологии ФГБОУ ВО "Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)"

Мельников Андрей Александрович

доктор биологических наук, заведующая кафедрой биохимии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Скоркина Марина Юрьевна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «25» марта 2021 года в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.008.01 при ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» и на сайте <http://nphys.ru/>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью учреждения, просьба направлять по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Автореферат разослан « » декабря 2020 г.

Врио Ученого секретаря
Диссертационного совета,
доктор биологических наук



Башкатова В.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что хронологический или паспортный возраст человека не является достаточным критерием его состояния здоровья и трудоспособности. Вместе с тем он является фундаментальной категорией, обозначающей временные характеристики онтогенеза (Л.М. Белозерова, 2001). В отличие от детей, временные периоды жизни взрослого человека включают не только положительные эволюционные, биологически обусловленные процессы, но и постепенное снижение активности всех жизненных функций (В.М. Хаютин, 1964; Ф.З. Меерсон, 1986; И.А. Корниенко с соавт., 2006; О.С. Глазачев, 2018). При этом не все изменения в организме, которые относят к типично возрастным, действительно происходят только вследствие прожитых лет, значительная часть из них связана с комплексом внешних факторов и, в том числе, со снижением двигательной активности человека (В.В. Сагитова с соавт, 2008; А.Б. Сиротин с соавт., 2009; И.А. Власова, 2011; Р.А. Beere et al., 1999; S.A. Hawkins et al., 2003; W.L. Haskell et al., 2007; P.L. Valenzuela et al., 2019). Вместе с тем люди среднего и пожилого возраста, сохраняющие регулярные мышечные нагрузки, демонстрируют меньшую выраженность или почти полное отсутствие негативных возрастных изменений ключевых адаптивных механизмов (А.Б. Сиротин с соавт., 2009). Таким образом, часто наблюдаемое снижение функциональных резервов организма с возрастом может быть связано не столько с угасанием функций, сколько с недостаточной их упражняемостью.

Влиянию двигательной активности на физическое развитие и функциональное состояние различных систем организма человека посвящено много работ, но в преобладающем большинстве подобных исследований объектом выступают молодые испытуемые, хотя проблема едва ли становится менее актуальной в старших возрастных группах. По данным Всемирной организации здравоохранения (2010), сниженная или недостаточная физическая активность была определена в качестве четвертого ведущего фактора риска глобальной смертности (6% от всех причин смертей в мире), следуя за высоким кровяным давлением (13%), употреблением табака (9%) и высоким уровнем глюкозы в крови (6%).

Известно, что выполнение абсолютного большинства бытовых и производственных физических усилий связано с аэробной энергопродукцией (В.С. Мищенко с соавт., 2007; В.Д. Соськин, 2010). Это позволяет выделить в качестве интегрального показателя,

характеризующего энергопотенциал организма человека величину максимального потребления кислорода (МПК). Показано, что МПК тесно связано с продолжительностью жизни и уровнем здоровья индивида (Г.Л. Апанасенко, Р.Г. Науменко, 1987; Л.М. Белозерова, 2008; J. Myers et al., 2002; M. Gulati et al., 2003; S. Kodama et al., 2009; W.Y. Jang et al., 2019). Поскольку величина МПК определяет аэробную работоспособность, основным средством повышения которой является двигательная активность, то в этой связи можно сравнить две линии возрастных изменений: 1) изменения функционального состояния системы кровообращения в основном как реализация генетической программы этого процесса; 2) особенности возрастных изменений кровообращения в условиях регулярного воздействия аэробной мышечной работы. При этом важно исследовать механизмы долговременной адаптации на разных возрастных этапах и на всех уровнях интеграции организма, включая системную кардиогемодинамику, микроциркуляцию и реологию крови (С.А. Селезнев с соавт., 1976; П. Джонсон, 1982; К. Каро с соавт., 1981). Установление взаимосвязей отдельных гемореологических и микроциркуляторных показателей с величиной МПК, как обобщенным критерием адаптационного потенциала организма, характеризующим его функциональный резерв, позволит оценить их вклад в этот резерв, являющийся основой физического здоровья человека и определяющий качество его жизни на каждом из возрастных этапов.

Микроциркуляторное русло (МЦР), являясь неотъемлемой частью замкнутой сердечно-сосудистой системы, представляет собой противоположный сердцу «полюс», где реализуется ее основная функция – транскапиллярный обмен веществ и энергии (В.В. Куприянов с соавт., 1975; А.М. Чернух с соавт., 1984; В.И. Козлов, 2003; А.А. Федорович, 2017). Важно заметить, что из общего числа сосудов, которых насчитывается 10^{11} , к системе МЦ относятся 99% (G.W. Schmid-Schönbein, 2000). Признаки возрастных изменений в этой сложной микрососудистой системе начинают появляться после 40 лет и затрагивают как структурные преобразования, так и регуляторные реакции сосудов (L.A. Holowatz et al., 2006; S. Najat et al., 2007; A.E. Stanhewicz et al., 2012). Выявлено зависимое от возраста изменение числа и размеров микрососудов (J.H. Chung et al., 2002), повышение их жесткости и уменьшение диапазона вазомоторных реакций (M.A. Black et al., 2008). Следствием этих, ассоциированных с возрастом, изменений является сокращение резервов кровотока (D.H. Park Hwang et al., 1997; W.L. Kenney, 2017).

Изменения напряжения сдвига, внутрисосудистого давления и

местного уровня оксигенации, которые происходят в результате повышения запроса работающих тканей в кислороде и усиления кровотока при аэробной мышечной работе, запускают сосудистые адаптивные процессы, в том числе ремоделирование и ангиогенез, что в долгосрочной перспективе ведет к повышению функциональных резервов МЦ (M. Heil et al., 2006; M.L. Ellsworth et al., 2009; A. Sayed et al., 2010; J.F. Dopheide et al., 2017). При этом можно полагать, что регулярная умеренная мышечная активность в среднем и пожилом возрасте может существенно профилактировать появление негативных сосудистых изменений.

Состояние МЦР тесно взаимосвязано с реологическими свойствами движущейся по нему крови (L. Dintenfass, 1977, A.S. Popel, P.C. Johnson, 2005; R.T. Premont, 2019). В крупных сосудах ее текучесть определяется преимущественно концентрацией клеток крови (гематокрит) и вязкостью плазмы (А.В. Муравьев, 1993; О.К. Baskurt, 2008). В сосудах МЦ, особенно в обменных капиллярах, где диаметр сосуда сопоставим с размером клеток крови, важное значение для перфузии тканей имеют микрореологические свойства форменных элементов и особенно их деформируемость, агрегация и адгезия (А.В. Муравьев с соавт., 2017; A.S. Popel, P.C. Johnson, 2005). В последние десятилетия было показано, что эритроциты, являясь самой многочисленной популяцией клеток крови, не только своими микрореологическими свойствами влияют на тканевую перфузию, но и активно участвуют в регуляции сосудистого тонуса, обеспечивая существенный вклад в дилатацию артериол (M.L. Ellsworth et al., 2009; S.P. Adderley et al., 2010). Известные механизмы регуляции кровотока с участием эритроцитов являются NO-зависимыми (O. Yalcin et al., 2008). Красные клетки крови могут синтезировать, транспортировать и выделять NO в системе кровообращения (A. Mozar et al., 2016; R.T. Premont, 2019), осуществлять O₂-зависимое высвобождение АТФ с последующей стимуляцией синтеза NO эндотелием (W.T. McCullough et al., 1997). Сказанное выше мотивирует исследование роли микрореологических свойств эритроцитов в долговременной адаптации системы кровообращения к мышечным нагрузкам на фоне старения организма.

Поскольку кровообращение является одним из основных элементов системы транспорта кислорода при аэробной мышечной работе, то адаптивные изменения затрагивают все ее подсистемы: движение крови в магистральных сосудах, органнй кровоток, микроциркуляцию и реологию крови (С.А. Селезнев и соавт., 1976). К долгосрочным адаптивным изменениям реологических свойств крови относится снижение вязкости – основного интегрального гемореологического

параметра (А.В. Муравьев, 1993; J.F. Brun et al., 1998; A.J. Romain et al., 2011; E. Kilic-Toprak et al., 2012). При этом для изменения вязкости крови и ее транспортного потенциала имеется большой набор влияющих факторов, в том числе: вязкость плазмы, гематокрит, деформируемость и агрегация эритроцитов, а также сдвиговые, внутрисосудистые условия (А.В. Муравьев, С.В. Чепоров, 2009). Показано, что под влиянием регулярных аэробных мышечных нагрузок вязкость плазмы умеренно снижается (П.В. Михайлов с соавт., 2016; N. Fellmann, 1992; J.F. Brun et al., 1998; E. Ernst, 1987; E. Ernst et al., 1991). Гематокрит, который существенно определяет величину вязкости цельной крови (В.А. Левктов и соавт., 1982), сохраняется на оптимальном уровне для обеспечения эффективной кислородной емкости крови (А.В. Муравьев с соавт., 1995; J.F. Stoltz et al., 1991). Среди микрореологических характеристик наблюдается повышение деформируемости эритроцитов и снижение их агрегации (J.F. Brun et al., 2010; E. Kilic-Toprak et al., 2012). Однако, приведенные выше литературные данные касаются адаптивных перестроек параметров гемореологического профиля у молодых лиц, как правило, активно тренирующихся спортсменов. Что касается изменений текучести крови и ее транспортных возможностей при мышечной тренировке у лиц разного возраста в процессе старения, то комплексных исследований по данной проблеме практически нет.

Известно, что определенные изменения параметров гемореологического профиля могут компенсировать негативные сдвиги сосудистого компонента системы кровообращения (О.К. Baskurt, et al., 2007). Это может происходить, например, при реализации оздоровительных программ аэробной мышечной тренировки у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Однако, это требует специального изучения, поскольку данные по этой проблеме фрагментарны и не систематизированы. Вместе с тем, анализ комплекса гемореологических характеристик показывает, что реологические свойства крови дают более широкий набор инструментов влияния на тканевую перфузию, чем сосуды. Последние регуляторно могут изменять в основном только свой диаметр (А.Р. Pries, Т.В. Secomb, 2003). К инструментам регулирования текучести крови и, следовательно, ее транспортного потенциала для кислорода и субстратов окисления, относятся: 1) оптимизация вязкости плазмы, 2) формирование оптимального гематокрита (связанного с кислородной емкостью крови), 3) относительное уменьшение агрегации эритроцитов и 4) увеличение деформируемости эритроцитов. Последнее ассоциировано с повышением

продукции АТФ и NO, адресованных артериолам для управления их тонусом (D. Starzyk et al., 1999; R.S. Sprague, M.L. Ellsworth, 2012; M.J. Simmonds et al., 2014). Кроме того, важным регуляторным механизмом является создание правильной комбинации вязкости плазмы и гематокрита, поскольку от этого зависит формирование нужной величины напряжения сдвига на сосудистой эндотелии для запуска продукции NO (A. Koller, G. Kaley, 1991; M. Cabrales, A. G. Tsai, 2006; B.Y. Salazar Vázquez, et al., 2011). Все это в целом представляет собой важную научную задачу – изучение возможной роли параметров гемореологического профиля как инструментов компенсации возрастных изменений в системе кровообращения.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что некоторые изменения морфофункциональных характеристик систем организма, которые принято считать возраст-ассоциированными, выражены в меньшей мере у лиц, имеющих регулярные физические нагрузки. Такие характеристики, как эластичность сосудов и резервы их дилатации (M.A. Black et al., 2008), активность и согласованность работы различных механизмов регуляции сосудистого тонуса (G.A. Tew et al., 2010), вязкость крови, плазмы и микрореологические свойства эритроцитов (А.А. Мельников с соавт., 2008), во многом зависят от режима двигательной активности человека. Недостаток информации о возрастных изменениях в системе кровообращения на микроуровне интеграции, в том числе о состоянии микрососудистого русла и реологических свойств эритроцитов, не позволяет составить полной картины участия механизмов долговременной адаптации в формировании аэробных резервов организма у лиц, регулярно получающих аэробные мышечные нагрузки. Исследование данной проблемы может иметь существенное профилактическое значение и позволит формировать жизненные стратегии на основе знаний эффектов и механизмов адаптации к мышечным нагрузкам. Учитывая вышесказанное, особую актуальность приобретает проведение комплексного исследования системы МЦ, включающего определение собственно сосудистых характеристик, а также макро- и микрореологических показателей крови с анализом корреляционных и регрессионных связей с аэробной работоспособностью у лиц разного возраста и имеющих разный уровень двигательной активности.

Цель: исследование возрастных изменений физической работоспособности, комплекса гемореологических характеристик, параметров микроциркуляции и транспортного потенциала крови у лиц с разным уровнем двигательной активности.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное исследование изменения аэробной работоспособности с возрастом у физически неактивных и активных лиц. Исследовать степени взаимосвязи аэробного потенциала организма с системной гемодинамикой, микроциркуляцией и реологией крови.

2. Изучить возрастные изменения ряда показателей системной гемодинамики у физически активных и неактивных лиц. Оценить взаимосвязи параметров гемодинамики, аэробной работоспособности организма и микроциркуляции у лиц с разным уровнем двигательной активности.

3. На модели повышающейся физической нагрузки выполнить сравнительное исследование резервных возможностей системной гемодинамики и микроциркуляции и создать комплекс корреляционных и регрессионных уравнений для определения вклада функциональных характеристик системы кровообращения в аэробный потенциал организма лиц в возрасте от 20 до 60 лет, имеющих разный уровень двигательной активности.

4. Исследовать возрастные изменения показателей микроциркуляции и их взаимосвязь с аэробным потенциалом организма, параметрами гемореологического профиля в группах физически неактивных и активных лиц.

5. Исследовать возрастные изменения параметров гемореологического профиля и транспортную эффективность крови, а также взаимосвязь макро- и микрореологии крови с аэробным потенциалом организма, системной гемодинамикой и микроциркуляцией у физически неактивных и активных лиц.

6. Провести сравнительное исследование динамики и темпов возрастных изменений комплекса показателей физической работоспособности, центральной гемодинамики, микроциркуляции и гемореологии у лиц от 20 до 60 лет, имеющих разный уровень двигательной активности. Создать комплекс корреляционный и регрессионных моделей для прогноза возрастных изменений функциональных параметров организма у физически активных и неактивных лиц.

Научная новизна работы

Впервые проведен комплексный анализ показателей микроциркуляции и гемореологии у практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет, имеющих разный уровень двигательной активности, определены корреляционные взаимосвязи большого числа характеристик системы микроциркуляции, параметров гемореологического профиля и возраста испытуемых.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что у физически активных лиц скорость возрастных изменений показателей, характеризующих состояние кровообращения на всех уровнях интеграции организма, ниже, чем у физически неактивных лиц. При этом у физически активных лиц резервы повышения кровотока на уровне центрального кровообращения и микроциркуляции, а также транспортный потенциал крови остаются выше, чем у физически неактивных лиц во всех исследованных возрастных группах.

Впервые, с помощью нового метода исследования микроциркуляции, лазерной доплеровской визуализации (ЛДВ), были установлены возрастные различия в наступлении негативных возрастных изменений микроциркуляторного русла у физически неактивных и активных лиц. Установлено, что у физически неактивных лиц микрососудистая перфузия кожи в состоянии покоя с возрастом снижалась, а также выявлены меньшие ответы микрососудистой перфузии на тестирующую мышечную нагрузку, тогда как у лиц, имеющих регулярные мышечные нагрузки, микрососудистая перфузия в покое с возрастом не изменялась, а снижение ее адаптивного резерва наступало в более поздние возрастные сроки, чем у физически неактивных лиц.

Впервые были предложены регрессионные модели, иллюстрирующие и прогнозирующие возрастные изменения аэробной работоспособности, параметров кровообращения, микроциркуляции, реологии крови и ее транспортного потенциала у физически активных и неактивных лиц на всех возрастных этапах. Были выявлены новые коррелятивные связи между показателями микроциркуляции, гемореологии, параметрами центральной гемодинамики и аэробным потенциалом организма в разных возрастных группах физически неактивных и активных лиц.

Впервые установлено, что гемореологический профиль у физически активных лиц во всех возрастных группах характеризовался более низкой вязкостью цельной крови при высоких и низких скоростях сдвига, чем у физически неактивных лиц. Установлены факторы, положительно

влияющие на сохранение эффективной текучести крови с возрастом у физически активных лиц. К ним относятся умеренное снижение вязкости плазмы, агрегации эритроцитов и прирост их деформируемости. Было установлено, что эти макро- и микрореологические характеристики цельной крови и эритроцитов сочетались с более высоким транспортным потенциалом крови и они положительно коррелировали с аэробной работоспособностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показано, что значительная часть (до 25%) морфофункциональных изменений в организме человека, которые принято называть возрастными или возраст ассоциированными, происходит вследствие снижения уровня двигательной активности, и в результате сужается диапазон адаптационных ответов и снижаются функциональные возможности органов, систем и организма в целом. Было найдено, что у физически активных лиц изменения показателей функций, связанные с возрастом, были выражены в меньшей степени или полностью отсутствовали. Это позволяет заключить, что ряд возрастных изменений параметров кровообращения и снижение функциональных резервов организма может быть связан с отсутствием тренирующих эти функции стимулов в виде регулярных мышечных нагрузок. В группах физически активных лиц были найдены типичные отличия показателей центральной гемодинамики, микроциркуляции и гемореологического профиля от данных физически неактивных лиц: экономизация функций в покое, более скоординированные сосудистые реакции в условиях мышечной работы, повышенный транспортный потенциал крови за счет оптимизации макро- и микрореологических параметров. Различия в указанных характеристиках между физически неактивными лицами и физически активными были зарегистрированы во всех исследуемых возрастных группах, что, вероятно, свидетельствует о сохранении с возрастом физиологически обусловленных тренирующих эффектов регулярной мышечной деятельности.

Материалы диссертации расширяют представления о взаимосвязи параметров микроциркуляции с макро- и микрореологическими характеристиками крови у лиц с разным уровнем двигательной активности, а также о механизмах возрастных изменений. Результаты параллельного исследования микроциркуляции и гемореологии с учетом характера двигательной активности и возраста позволяют лучше понять пути оптимизации перфузии и оксигенации тканей в этих условиях жизнедеятельности организма. Предложено семейство регрессионных

уравнений, описывающих возрастную динамику микроциркуляторных и гемореологических параметров, позволяющих количественно оценить темпы возрастных изменений и провести их сравнительный анализ у лиц с разным уровнем двигательной активности.

Материалы диссертации могут быть использованы в геронтологии и в гериатрической практике, при чтении соответствующих разделов курсов физиологии в вузах, а также для совершенствования методов диагностики и прогноза нарушений микроциркуляции, гемореологии и оксигенации тканей как в условиях нормы, так и при патологии, в том числе сочетающейся с возрастными изменениями организма. Полученные в результате исследования данные могут послужить основой для разработки методов коррекции гемодинамических, реологических и микроциркуляторных нарушений путем оптимизации двигательного режима лиц разного возраста.

Положения, выносимые на защиту

1. Различия в двигательной активности и уровне аэробного потенциала у лиц 20-60 лет сопровождаются разной скоростью возрастных изменений центральной гемодинамики, аэробной работоспособности, разным уровнем их взаимосвязей, зарегистрированных в покое и в условиях мышечной работы.

2. При сходных темпах возрастного снижения величины аэробного потенциала у лиц с разным уровнем двигательной активности, выраженные различия между физически неактивными лицами и физически активными в комплексе показателей, характеризующих аэробную работоспособность, сохраняются во всех исследованных возрастных группах.

3. Снижение микрососудистой перфузии у физически неактивных лиц с возрастом сочетается с уменьшением просвета капилляров и повышением артериального давления до верхней границы нормы. Микрососудистая перфузия кожи у физически активных лиц в возрастном периоде от 20 до 60 лет статистически достоверно не изменяется. У лиц всех возрастных групп наблюдений в микроциркуляторном русле конъюнктивы средний диаметр артериол и венул с возрастом уменьшается, при этом в большей мере изменения касаются артериол. Однако это уменьшение диаметров микрососудов у физически неактивных лиц наступает в более раннем возрасте, чем в группах физически активных лиц.

4. Выявляемый с помощью дозированной мышечной нагрузки резерв срочной адаптации микрокровотока свидетельствует о том, что, с

одной стороны, возрастное снижение этого параметра микроциркуляции происходит во всех группах наблюдений, однако, с другой стороны, эти изменения наступают раньше у физически неактивных лиц. При этом выраженные количественные различия резервных возможностей кровотока кожи между физически неактивными и активными лицами сохраняются.

5. Вязкость крови с возрастом увеличивается, при этом исходные значения и средний темп изменений выше у физически неактивных лиц. Повышение вязкости крови с возрастом преимущественно связано с приростом вязкости плазмы из-за изменения ее состава: увеличения концентрации глобулинов и фибриногена и их соотношений с альбуминами, а также с увеличением агрегации эритроцитов и снижением их деформируемости. При этом у физически неактивных лиц корреляционные взаимосвязи изменений макро- и микрореологических параметров с возрастом и с показателями артериального давления более выражены, чем у физически активных лиц.

6. Гемореологический профиль физически активных лиц отличается более низкой вязкостью цельной крови при всех скоростях сдвига, меньшей вязкостью плазмы, большей деформируемостью эритроцитов и заметно меньшей их агрегацией. Все это сочетается с более эффективной транспортной возможностью крови у физически активных лиц по сравнению с физически неактивными и положительно сказывается на аэробной работоспособности организма.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием организации, материалов и методов исследования, главы с изложением полученных результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 84 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 631 наименование: 121 отечественный и 510 иностранных источников.

Апробация работы

Результаты исследований были доложены и обсуждены на III–XII международных конференциях «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, 2001–2019); на 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, (Antalya, 2002); на II международной конференции «Микроциркуляция и ее возрастные изменения» (Киев, 2002); на 12th European conference on clinical

hemorheology (Sofia, 2003); на научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике» (Санкт-Петербург, 2004); на международной конференции «Технологии обеспечения безопасности здоровья» (Ярославль, 2008); на III и IV Всероссийских с международным участием конференциях по управлению движением (Великие Луки, 2010 и Москва, 2012); на IX Всероссийской молодежной конференции Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике» (Сыктывкар, 2010); на 9th World congress for microcirculation (Paris, 2010); на XXI и XXIII Всероссийских съездах физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010 и Воронеж, 2017); на European society for microcirculation and German society of microcirculation and vascular biology. (Munich, 2011); на V и VII Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии кровообращения (Москва, 2012 и 2020); на IV Всероссийской с международным участием научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012); на Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии повышения спортивной работоспособности», (Великие Луки, 2013); на 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM) (Pécs, 2013); на II Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на севере», (Сыктывкар, 2013); IV Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии и неонатологии" (Смоленск, 2018); IX Всероссийской с международным участием конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 51 печатная работа в отечественных и иностранных изданиях, в том числе 20 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ; 2 монографии; 3 учебных пособия; зарегистрировано 2 базы данных.

ОРГАНИЗАЦИЯ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

В рамках концепции физиологической адаптации было предпринято комплексное, сравнительное исследование системы кровообращения на разных уровнях ее организации и на разных возрастных этапах жизни человека. Уровень системной гемодинамики, как наиболее изученный отдел сердечно-сосудистой системы, был использован в качестве основы для сравнения с характеристиками микроциркуляции и гемореологии, а величина МПК в качестве объективного, интегрального показателя, характеризующего адаптационные резервы организма и часто используемого, как критерий физического здоровья индивида (Г.Л. Апанасенко, 1987; Л.М. Белозерова, 2008; О.С. Глазачев, 2018; J. Myers et al., 2002; M. Gulati et al., 2003; S. Kodama et al., 2009; W.Y. Jang et al., 2019). В исследовании проведен сравнительный анализ двух линии возрастных изменений в период от 20 до 60 лет: 1) изменения функционального состояния системы кровообращения в основном как реализация генетической программы этого процесса и 2) особенности возрастных изменений кровообращения в условиях регулярного воздействия аэробной мышечной работы (рис. 1).

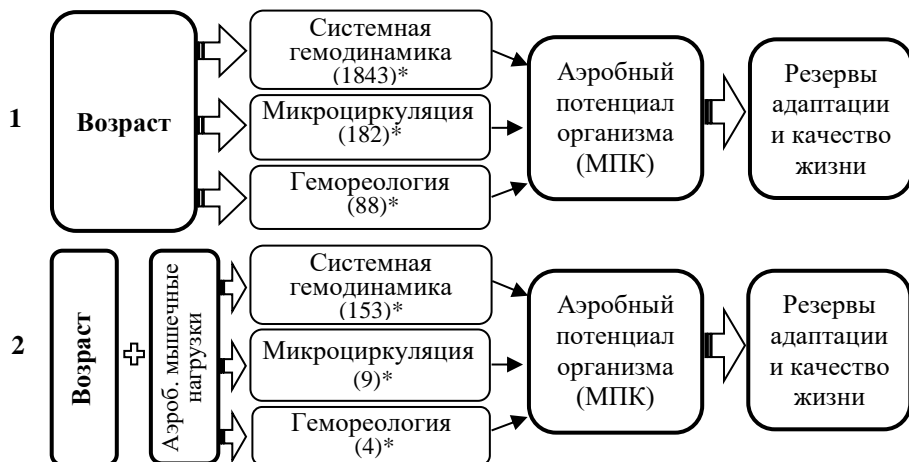


Рисунок 1 – Схема рассматривания механизмов изменения кровообращения на разных возрастных этапах в рамках концепции долговременной адаптации к мышечным нагрузкам аэробного характера

Обозначения: * – в скобках указано число публикаций в Pubmed по проблеме возрастных изменений на различных уровнях системы кровообращения, как мера изученности вопроса.

В исследовании приняли участие практически здоровые мужчины-добровольцы в возрасте от 20 до 60 лет. Все испытуемые были разделены на группы с учетом возраста и уровня двигательной активности (табл. 1).

Таблица 1 – Формирование экспериментальных групп с учетом возраста и уровня двигательной активности испытуемых

Возрастной период, (годы)	Обозначение группы	Средний возраст испытуемых, годы ($M \pm \sigma$)	Средний объем физической активности, минут в неделю ($M \pm \sigma$)
20-30	ФНЛ (n=42)	23,0 \pm 2,7	134,4 \pm 12,3
	ФАЛ (n=32)	23,9 \pm 2,4	418,7 \pm 37,2**
31-40	ФНЛ (n=20)	34,4 \pm 2,9	129,6 \pm 12,1
	ФАЛ (n=18)	34,2 \pm 2,6	382,0 \pm 34,3**
41-50	ФНЛ (n=24)	43,4 \pm 2,6	111,4 \pm 10,9
	ФАЛ (n=20)	44,4 \pm 3,2	341,3 \pm 34,5**
51-60	ФНЛ (n=20)	56,7 \pm 2,8	103,3 \pm 10,5
	ФАЛ (n=20)	57,0 \pm 2,2	318,9 \pm 31,1**

Обозначения – ФНЛ – физически неактивные лица; ФАЛ – физически активные лица; ** различия с данными группы ФНЛ того же возраста достоверны при $p < 0,01$.

Мониторинг физической активности проводили в течение 7 дней с использованием мониторов сердечного ритма Polar (модели RS100 и M400), в которых устанавливали минимальное значение целевой (пульсовой) зоны, соответствующее 50% от максимальной величины ЧСС (ЧСС_м) (K.L. Canning et al, 2014). ЧСС_м определяли, используя формулу $ЧСС_{м} = 217 - 0,85 \times \text{возраст}$ (W.C. Miller et al., 1993). В группы ФНЛ – физически неактивных лиц включали испытуемых, имеющих объем физической активности менее 150 минут в неделю. Данная величина основана на рекомендациях ВОЗ для лиц от 18 до 65 лет (World Health Organization, 2010). Группы ФАЛ – физически активные лица состояли из испытуемых с двигательной активностью более 150 минут в неделю. Все манипуляции проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение гемодинамических показателей

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с помощью полуавтоматического манометра Microlife BP 3AS1-2 (Швейцария). На основании полученных данных рассчитывали АД среднее (АД_{ср.}) и двойное произведение (ДП).

Определение аэробной работоспособности

Модифицированный многоступенчатый велоэргометрический тест PWC₁₇₀ проводили на велоэргометре Kettler RX1. Для регистрации ЧСС использовали мониторы сердечного ритма Polar. Начальная нагрузка составляла 25 Вт (1 ступень) и повышалась с шагом 25 Вт в минуту до величины ЧСС равной 87% от индивидуального возрастного максимума (ЧСС_м) (W.C. Miller et al., 1993). На основании зарегистрированных во время велоэргометрического теста ЧСС и мощности нагрузки, рассчитывали величину максимального потребления кислорода (МПК) (В.Л. Карпман с соавт., 1988), пульсовой критерий экономичности (ПКЭ) и величину критической мощности (W_{кр.}) (В. Кулаков, 1989).

Методы регистрации реологических и биохимических показателей крови и плазмы

Цельную кровь получали венопункцией в вакуумные пробирки (6 мл, 13x100 мм, "VACUETTE" с K2 ЭДТА для гематологии, без резьбы) в условиях клинической лаборатории квалифицированным медицинским персоналом после получения информированного согласия донора. Все измерения и манипуляции с цельной кровью проводили в течение 4 часов после ее забора, при комнатной температуре 20,0±0,5°С, которую контролировали с помощью кондиционера.

Вязкость цельной крови, при высоких: 50, 100, 150 и 300 с⁻¹ и низких: 1,0 и 5,0 с⁻¹ скоростях сдвига, а также вязкость плазмы и суспензии эритроцитов (Hct=40%) измеряли при помощи цифрового ротационного вискозиметра Брукфильда (модель DV2T LV, США).

Определение гематокрита

Определение показателя гематокрита (Hct) цельной крови и приготовленных суспензий эритроцитов проводили на специальной микрогематокритной центрифуге СМ-70 (Латвия).

Определение концентрации гемоглобина цельной крови

Концентрацию гемоглобина крови (Hb) измеряли при помощи гемоглобинцианидного метода на биохимическом анализаторе Микролаб-540 (Россия). На основе регистрации общей концентрации гемоглобина крови и величины гематокрита (Hct) рассчитывали среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (МСНС).

Определение биохимических показателей плазмы

Концентрацию глюкозы, холестерина, общего белка, триглицеридов, альбумина и фибриногена определяли лабораторными рутинными методами.

Регистрация микрореологических характеристик эритроцитов

Для оценки деформируемости эритроцитов регистрировали вязкость их суспензий со стандартным ($Hct=40\%$) и постоянной вязкостью суспензионной среды (К. Kon et al., 1987). Вторым методом была прямая регистрация удлинения эритроцитов в проточной микрокамере с приложением стандартного напряжения сдвига $\tau = 0,50$ Па (рис. 2) (А.В. Муравьев, С.В. Чепоров, 2009). Определяли длину (L) и ширину деформированного эритроцита (W) и рассчитывали индекс удлинения эритроцитов (ИУЭ), (G.M. Artmann, 1995). Еще одним методом оценки деформируемости эритроцитов был расчет индекса их ригидности ($Tk, L. Dintenfass, 1981$).



Рисунок 2 – Пример регистрации деформируемости эритроцитов и определение индекса их удлинения (объектив 40 \times , цифровой окуляр DCM-900).

Агрегацию эритроцитов измеряли с помощью агрегометра Мугенне, М-1 (Германия). Степень агрегации регистрировали при высокой (600 s^{-1}) и низкой (3 s^{-1}) скоростях сдвига. Кроме того, процесс и результат агрегации контролировали с помощью метода оптической микроскопии с последующей фоторегистрацией и компьютерным анализом изображения (рис. 3).

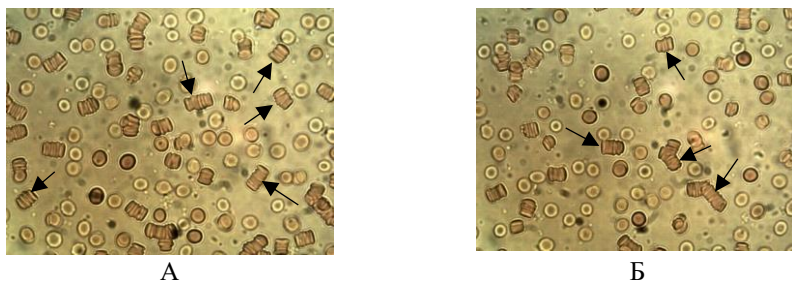


Рисунок 3 – Пример регистрации агрегации эритроцитов по типу «монетных столбиков» (показаны стрелками) в группах ФНЛ (А) и ФАЛ (Б) в возрасте 20-30 лет (объектив 40 \times , цифровой окуляр DCM-900).

За показатель агрегации (ПА) принимали отношение числа агрегатов к числу неагрегированных клеток.

Определение эффективности транспортного потенциала крови

На основе измеренных величин гематокрита (Hct) и вязкости крови при относительно высоких скоростях сдвига (η) рассчитывали индекс эффективности транспорта кислорода (TO_2): $TO_2 = Hct/\eta$. (А.В. Муравьев и др., 1998; D. Quemada, 1978; J. Stoltz et al., 1991).

Методы исследования микроциркуляции (МЦ)

Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы

Установка включала в себя микроскоп с цифровым окуляром (модель DCM510), подключенным через USB порт к PC. Общее увеличение установки составляло 96х. Анализ полученных изображений включал измерение диаметров параллельно идущих артериол (DA) и венул (DB) с последующим расчетом артериоло-венулярного соотношения (ABC): $ABC = DA/DB$ (рис. 4).

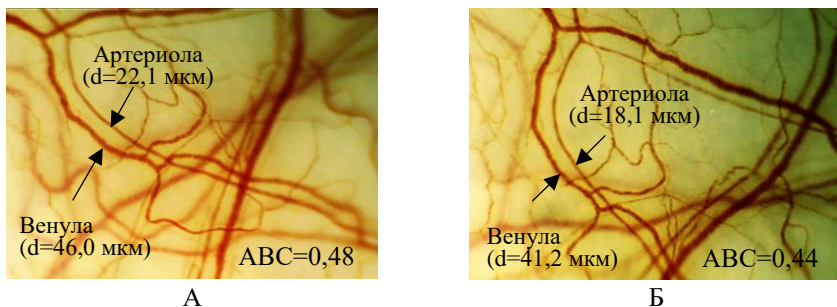
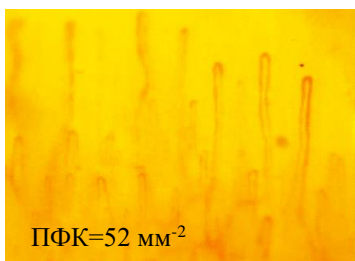


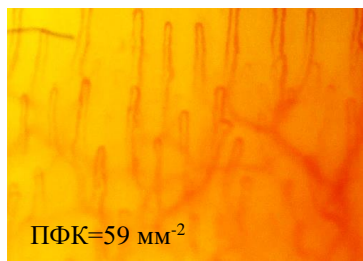
Рисунок 4 – Пример регистрации сосудов конъюнктивы испытуемого группы ФАЛ до (А) и после (Б) выполнения дозированной мышечной работы (увеличение 96×)

Биомикроскопия ногтевого ложа

Основу установки представляет бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС-9. Для визуализации изображений применяли цифровой окуляр DCM510. Общее увеличение установки составляло 105х. Морфометрический анализ изображений включал определение числа функционирующих капилляров, приходящихся на площадь 1 мм^2 (ПФК), и измерение диаметра переходной части капилляра (DK) (рис. 5).



А



Б

Рисунок 5 – Пример регистрации капилляров ногтевого ложа до (А) и после (Б) выполнения дозированной мышечной работы (увеличение 105×)

Лазерная доплеровская визуализация

Для регистрации функциональных характеристик МЦ была применена новая технология – лазерная доплеровская визуализация (ЛДВ), которая выполнялась с помощью установки EasyLDI (AIMAGO SA, Лозанна). Регистрирующим элементом EasyLDI является неинвазивная, бесконтактная камера, работающая в масштабе реального времени. С помощью данного метода регистрировали перфузию кожи на середине предплечья, ее величина была выражена в относительных единицах перфузии.

Исследование МЦ проводили в положении сидя. Исходные данные регистрировали после 5 минут пребывания в состоянии покоя. Для определения реакции микрососудов на дозированную мышечную работу и оценки резервов перфузии измерения повторяли сразу после окончания велоэргометрического тестирования.

Статистическая обработка данных

Хранение данных и формирование базы осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Excel. Статистическую обработку полученных цифровых материалов и все виды анализа результатов проводили посредством программного пакета «Statistica» 6.0. Достоверность различий определяли с использованием параметрических и непараметрических критериев. За уровень статистически значимых различий принимали изменения при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Гипотеза о взаимосвязи данных проверялась с помощью корреляций Спирмена и Пирсона. Для поиска скрытой структуры взаимосвязей множества переменных был применен факторный анализ. В тексте и таблицах данные приведены в виде средней арифметической величины (M) и статистической ошибки средней (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные изменения показателей центральной гемодинамики и аэробной работоспособности у лиц с разным уровнем физической активности

Анализ результатов исследования системы кровообращения показал, что с возрастом происходит повышение одного из ключевых показателей центральной гемодинамики – артериального давления (АД), и изменения были зарегистрированы среди физически неактивных лиц (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ). Однако, у ФНЛ достоверное увеличение ДАД наблюдали уже в возрастной группе 31-40 лет, тогда как у ФАЛ, позже на декаду – в 41-50 лет (рис. 6). При этом САД в группе ФНЛ 41-50 лет по своим значениям приблизилось к верхней границе нормы и статистически значимо отличалось от показателя группы ФАЛ того же возраста.

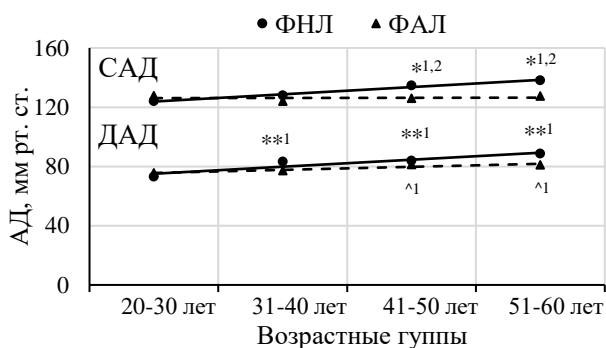


Рисунок 6 – Возрастные изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у физически неактивных лиц (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

Обозначения: *^{1,2} – различия с первой (20-30 лет), второй (31-40 лет) возрастными группами ФНЛ статистически достоверны при $p < 0,05$; **¹ – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФНЛ статистически достоверны при $p < 0,01$; ^¹ – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФАЛ статистически достоверны при $p < 0,05$.

Было установлено, что индекс ДП, косвенно отражающий степень функционального напряжения сердечно-сосудистой системы (И.К. Шхвацабая с соавт., 1981; Ф.З. Меерсон, 1993), во всех возрастных группах ФАЛ был меньшим, чем у ФНЛ. Это свидетельствует о более экономичной работе аппарата кровообращения в покое у ФАЛ.

Если скоррелировать величины АД и возраст каждого испытуемого, то обнаруживается заметная положительная связь этих показателей в группах ФНЛ ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и ее слабая выраженность у лиц ФАЛ ($r = 0,12$). В качестве одной из причин повышения АД с возрастом рассматривают увеличение жесткости сосудистой стенки, ведущее к росту общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), и, следовательно, давления крови. Это может служить маркером старения (R.S. Vasan et al., 2008).

Регрессивные возрастные изменения в системе кровообращения существенно лимитируют аэробную работоспособность (В.Л. Карпман, Б.Г. Любина, 1982). В основном это связано со снижением максимального потребления кислорода (МПК) с возрастом (E.R. Migliaro et al., 2001; T.S. Goldsmith, 2009; W.Y. Jang et al., 2019). Было найдено достоверное уменьшение МПК в возрастном периоде 31-40 лет как у ФНЛ, так и у ФАЛ, по сравнению с данными групп 20-30 лет (рис. 7).

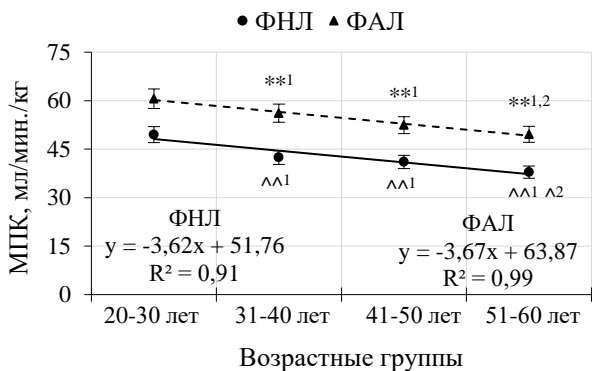


Рисунок 7 – Регрессионные соотношения, характеризующие возрастные изменения величины МПК/кг у физически неактивных лиц (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

Обозначения: $**1,2$ – различия с первой (20-30 лет), второй (31-40 лет) возрастной группой ФНЛ статистически достоверны при $p < 0,01$; $\wedge\wedge^1$ – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФАЛ статистически достоверны при $p < 0,01$; \wedge^2 – различия со второй (31-40 лет) возрастной группой ФАЛ статистически достоверны при $p < 0,05$

Из анализа регрессионных уравнений следует, что средний темп возрастного снижения МПК в группах ФНЛ и ФАЛ был одинаковым и составил в среднем 0,30 млО₂/мин./кг в год. При равных темпах возрастных изменений аэробного потенциала организма у ФАЛ он оставался на 30% ($p < 0,01$) выше, чем в группах ФНЛ соответствующего

возраста (рис. 7).

К важным отличительным особенностям возрастных изменений аэробной производительности следует отнести более раннее снижение величины критической мощности ($W_{кр.}$) у физически неактивных лиц (в возрастной группе 31-40 лет) по сравнению с ФАЛ (41-50 лет). Уменьшение $W_{кр.}$ может быть обусловлено как количественными, так и качественными изменениями в мышечной системе, в том числе изменениями их капилляризации (S.L. Amaral et al., 2001; K. Tang et al., 2004; C. Ma et al., 2018). Однако важно иметь в виду, что основная роль в регуляции роста новых микрососудов связана с активностью VEGF (эндотелиального фактора роста сосудов). При этом имеются данные о том, что экспрессия этого фактора в мышцах в ответ на физическую нагрузку у мужчин с возрастом практически не изменяется (A.C. Jozsi et al., 2000; B. Hoier, Y. Hellsten, 2014; A.J. Wagenmakers et al., 2016; C. Busquets-Cortés et al., 2018). Следовательно, более раннее снижение $W_{кр.}$ у ФНЛ, чем у ФАЛ, вполне вероятно, может быть связано не с возрастными инволюционными процессами, а с отсутствием метаболической потребности (адекватной двигательной активности).

Возрастные изменения системы микроциркуляции (МЦ) у лиц с разным уровнем физической активности

Полученные данные свидетельствовали об умеренном уменьшении с возрастом диаметров артериол и венул МЦР конъюнктивы. Взаимосвязь диаметра микрососудов с возрастом у ФНЛ выражалась коэффициентом корреляции $-0,63$ ($p < 0,05$) для артериол и $-0,42$ ($p < 0,05$) для венул. У ФАЛ корреляционная связь была менее выраженной для диаметров артериол ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а для венул сходной ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Умеренная обратная взаимосвязь с возрастом была характерна и для диаметра обменных сосудов кожи. Коэффициент корреляции у ФНЛ был равен $-0,51$ ($p < 0,05$), а среди лиц групп ФАЛ $-0,55$ ($p < 0,05$). На основе анализа этих отрицательных корреляций можно полагать, что с возрастом наблюдается уменьшение пропускной способности микрососудистого русла. Компенсировать эти изменения и сохранить перфузию на адекватном запросе тканей уровне может увеличение числа функционирующих капилляров. О такой возможности свидетельствовала корреляционная связь между плотностью функционирующих капилляров (ПФК) и их диаметром $r = -0,48$ ($p < 0,05$) среди ФНЛ и $r = -0,66$ ($p < 0,05$) у ФАЛ. Более высокая взаимосвязь среди ФАЛ может свидетельствовать о более значительных компенсаторных резервах по сравнению с ФНЛ.

Механизмы повышения (или сохранения на фоне возрастных процессов) адаптивных возможностей системы МЦ тесно связаны с режимом двигательной активности, так как процессы ангиогенеза и ремоделирования сосудов, лежащие в основе долгосрочных адаптационных преобразований, в значительной мере опосредуются через действие специфических белков (в частности VEGF), экспрессия которых усиливается во время физической нагрузки и в период восстановления (L.F. Guerreiro et al., 2016; A.L. Meneses et al., 2017; C. Ma et al., 2018; S. Buffa et al., 2019). В комплексе показателей МЦ, зарегистрированных в состоянии покоя, наиболее выраженные различия в темпах возрастных изменений между ФНЛ и ФАЛ были характерны для диаметров резистивных сосудов конъюнктивы. Так в возрастном периоде от 20 до 60 лет уменьшение диаметра артериол у ФАЛ составило 0,6% в год, а у ФНЛ 1,0% в год. Более высокие темпы возрастных изменений у ФНЛ могут быть связаны со снижением адаптивных стимулов для долгосрочной перестройки микрососудистого русла под задачи повышения метаболизма при регулярной мышечной активности. Это может сопровождаться значительным сокращением стимулов для экспрессии вазорегуляторов и снижением их биодоступности (L.Y. Tanaka et al., 2015; E. Nader et al., 2019).

Микрососудистая перфузия мало изменялась с возрастом у ФАЛ, тогда как у ФНЛ после 40 лет было зарегистрировано достоверное уменьшение интенсивности кожного кровотока. Отрицательная связь выражалась коэффициентом корреляции $r = -0,42$ ($p < 0,05$). Уменьшение перфузии кожи у ФНЛ может быть связано с изменением АД, которое в тот же возрастной период (41-50 лет) достоверно повысилось до $134,5 \pm 3,1$ мм рт. ст. и умеренно коррелировало с показателем микрососудистой перфузии ($r = -0,38$; $p < 0,05$), тогда как в группах ФАЛ взаимосвязи выявлено не было.

Во всех группах ФНЛ перекалибровка диаметров артериол и венул конъюнктивы после мышечной работы вызывала увеличение артериоло-венулярного соотношения (АВС), величина которого превосходила значения аналогичного показателя у ФАЛ даже если до физической нагрузки картина была обратной.

Прирост величины перфузии кожи в ответ на физическую нагрузку с возрастом снижался как у ФНЛ, так и у ФАЛ (рис. 8). Однако, у последних уменьшение резервов кожного кровотока было зарегистрировано на декаду позднее (41-50 лет).

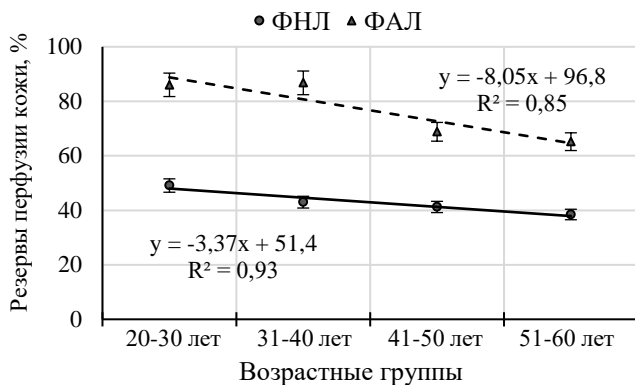


Рисунок 8 – Изменения с возрастом резервов перфузии кожи в условиях рабочей гиперемии у физически неактивных лиц (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

Во всех возрастных группах резервы кожного кровотока у ФАЛ в 1,5-2 раза превосходили показатели ФНЛ. Среди ФАЛ увеличение перфузии преимущественно обеспечивалось повышением ПФК, а у ФНЛ как за счет повышения ПФК, так и за счет увеличения их просвета, который в покое был достоверно меньше (в среднем на 21%; $p < 0,05$), чем у ФАЛ.

Однократная тестирующая мышечная нагрузка, как модель срочной адаптации, может уточнить механизмы долговременной перестройки МЦ. Так, с помощью корреляционного анализа была установлена взаимосвязь между перфузией и ПФК у лиц групп ФАЛ ($r = 0,58$; $p < 0,05$) при выполнении физической нагрузки, тогда как среди ФНЛ такой взаимосвязи выявлено не было.

Поскольку роль ключевого молекулярного медиатора возрастных изменений в сосудистой системе кожи отводят оксиду азота, то выявленное снижение резервов вазодилатации может быть связано с несколькими механизмами: 1) повышением продукции аргиназы (L.A. Holowatz et al., 2006); 2) увеличением активных форм кислорода (W.L. Kenney, 2017) и 3) снижением уровня тетрагидробиоптерина (ВН₄) (A.E. Stanhewicz et al., 2012). Указанные механизмы сопряжены с возрастным снижением NO-зависимой вазодилатации и характерны для лиц с разным уровнем двигательной активности, но резервные возможности кожного кровотока и темпы их возрастных изменений у ФНЛ и ФАЛ различны.

Возрастные изменения реологических свойств крови у лиц с разным уровнем физической активности

Более выраженное увеличение микрососудистой перфузии кожи у ФАЛ может быть связано с благоприятными изменениями гемореологического профиля, который включал более высокую текучесть крови и плазмы при высоких и низких скоростях сдвига, сниженную агрегацию эритроцитов в сочетании с приростом их деформируемости. Подобный комплекс изменений характерен для позитивных перестроек реологии крови у тренированных к физическим нагрузкам лиц (В.Н. Левин, А.В. Муравьев, 1985; Е. Ernst, А. Matrai, 1985; J.F. Brun et al., 2010, 2013). Вместе с тем полученные данные о параметрах гемореологического профиля у обследованных лиц свидетельствуют о том, что, во-первых, с возрастом вязкость крови увеличивается и, во-вторых, этот прирост был более выражен у ФНЛ (рис. 9).

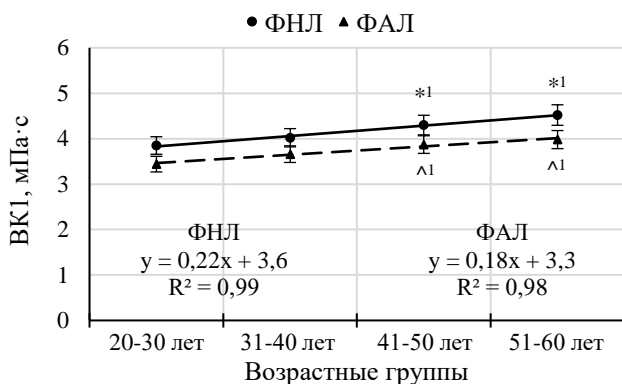


Рисунок 9 – Регрессионные соотношения возраста и вязкости крови при высоких скоростях сдвига (ВК1) в группах физически неактивных (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

Обозначения: *1 – различия с первой (20-30 лет), возрастной группой ФНЛ статистически достоверны при $p < 0,05$; \wedge^1 – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФАЛ статистически достоверны при $p < 0,05$.

Кроме того, во всех возрастных группах наблюдений была найдена достоверно более низкая вязкость цельной крови в группах ФАЛ, чем у ФНЛ (в среднем, на 14%; $p < 0,05$). Это дает преимущество в реализации транспортной функции крови и доставки кислорода в тканевые микрорайоны (J.F. Stoltz et al., 1991). Анализ регрессионных уравнений, приведенных на рисунке 8, позволил количественно определить темпы возрастных изменений. Так, при характерном для ФНЛ и ФАЛ возрастном

повышении вязкости крови у первых интенсивность изменений была на 18% выше. На это указывала большая величина коэффициента «а» в уравнениях вида $y=ax+b$, которая характеризует меру прироста «у» при увеличении «х» на единицу (В.М. Зациорский, 1982). Важно заметить, что аппроксимация экспериментальных данных (R^2) на 98-99% совпадает с регрессионной математической моделью.

Из уравнения объемного кровотока (Q): $(Q = \Delta P \frac{\pi r^4}{8\eta l})$, следует, что вязкость крови (η) вносит существенный вклад в сопротивление кровотоку (Б. Фолков, Э. Нил, 1976; T.W. Secomb, A.R. Pries, 2007). Поэтому вполне вероятно, что сердце вынуждено генерировать большую силу (повышать движущее давление – ΔP) для перфузии крови через сосудистое русло (К. Каро и соавт., 1981; П. Джонсон, 1982). Об этом свидетельствуют однонаправленные возрастные изменения АД и вязкости крови.

Возрастные изменения основного параметра реологии крови – ее динамической вязкости связаны с приростом вязкости плазмы (ВП), что согласуется с литературными данными о зависимости этих реологических характеристик (L. Dintenfass, 1981; S. Forconi, M. Guerrini, 1996; G. Kesmarky et al., 2008). Было установлено, что ВП на 15% ($p<0,05$) больше в старших возрастных группах (51-60 лет), чем у молодых лиц (20-30 лет). Типичными были корреляционные взаимосвязи между вязкостью крови и ВП. В группе ФАЛ коэффициент корреляции был равен 0,79 ($p<0,01$), а в группе ФНЛ 0,59 ($p<0,05$). В свою очередь ВП зависит от концентрации плазменных белков и, главным образом, от фибриногена и глобулинов (В.А. Галенок, 1987; А.В. Муравьев, С.В. Чепоров, 2009; R.S. Ajmani, 1997). Результаты наших исследований показали, что приросты ВП и концентрации фибриногена с возрастом были сходны и составили 15% и 18%, соответственно.

При оценке вклада гематокрита (Hct), который считается одним из основных факторов, определяющих вязкость цельной крови (В.А. Галенок с соавт., 1987; J.F. Stoltz et al., 1991; M. London, 1997), были получены высокие корреляционные взаимосвязи: у ФАЛ коэффициент корреляции между вязкостью крови и Hct был равен 0,78 ($p<0,01$), а у ФНЛ 0,82 ($p<0,01$). Вместе с тем не было обнаружено заметных изменений гематокрита с возрастом, поэтому его роль в выявленном возрастном приросте вязкости крови, вероятно, не существенна.

Известно, что транспортный потенциал крови определяется отношением гематокрита к вязкости крови (Hct/η) (S. Chien et al., 1986; J.F. Stoltz et al., 1991; J.F. Brun et al., 2010). Было найдено, что в группах ФНЛ и ФАЛ с возрастом этот показатель снижался, а разница между его

значениями в группах 20-30 лет и 51-60 лет составила 12% и 14% для групп ФАЛ и ФНЛ соответственно (рис. 10). Необходимо заметить, что во всех возрастных группах наблюдения имелись достоверные различия индекса Hct/η между физически неактивными и активными лицами в среднем около 11%.

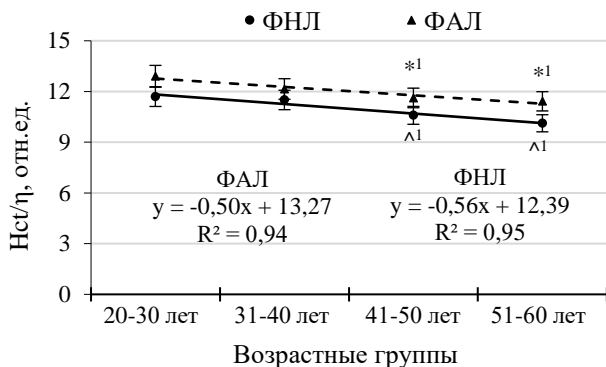


Рисунок 10 – Регрессионные возрастные тренды показателя эффективности транспортной функции крови (отношение Hct/η) в группах физически неактивных (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

Обозначения: *¹ – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФНЛ статистически достоверны при $p < 0,05$; ^¹ – различия с первой (20-30 лет) возрастной группой ФАЛ статистически достоверны при $p < 0,05$.

Важность гемореологического компонента в реализации интегрального показателя аэробного потенциала организма подчеркивает семейство корреляций между: $PWC_{170}/кг$ – вязкость крови ($r = -0,74$; $p < 0,05$); МПК – вязкость крови ($r = -0,73$; $p < 0,05$); МПК/кг – вязкость крови ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Наличие отрицательных корреляций свидетельствует о том, что снижение вязкости (величины обратной текучести) будет способствовать приросту аэробной работоспособности.

Выявленные увеличения ВП с возрастом с высокой степенью достоверности аппроксимации экспериментальных данных ($R^2 = 0,98$) описываются уравнениями линейной регрессии (рис. 11). Так, математическая модель в группе ФНЛ имеет вид: $y = 0,094x + 0,9$, а у ФАЛ $y = 0,077x + 0,9$. Меньшая величина коэффициента «а» в уравнении $y = ax + b$ указывает на менее выраженный прирост ВП с возрастом у ФАЛ.

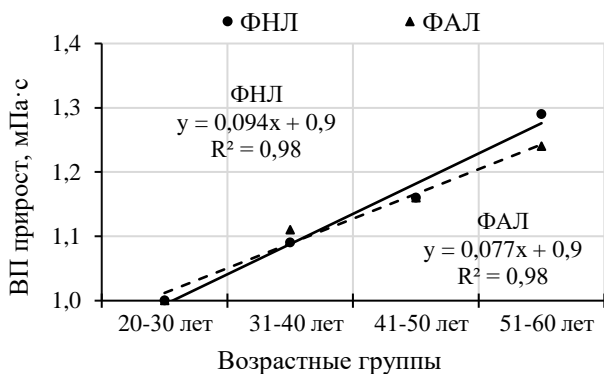


Рисунок 11 – Математическая модель, описывающая прирост (мПа·с) вязкости плазмы с возрастом в группах физически неактивных лиц (ФНЛ) и физически активных лиц (ФАЛ)

На уровне МЦ существенное влияние на капиллярную перфузию оказывает агрегация эритроцитов (Н.Л. Meiselman et al., 2007; V. Somogyi et al., 2018), которая считается одной из важнейших детерминант неньютоновских свойств крови (В.А. Левтов и др., 1982; J.F. Stoltz et al., 1999; Н.Н. Lipowsky, 2005). При анализе агрегации эритроцитов и вязкости крови, при разных скоростях сдвига было найдено, что у ФНЛ, имеющих больший показатель агрегации, наблюдается более выраженное неньютоновское поведение крови (рис. 12).

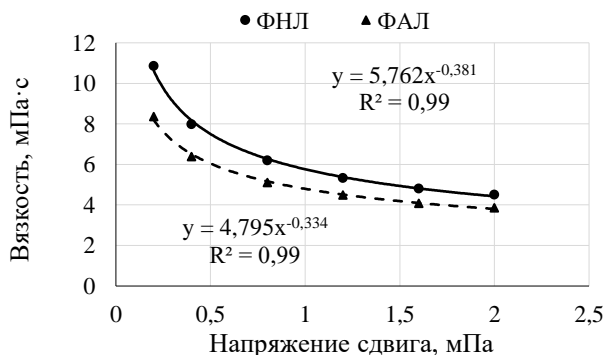


Рисунок 12 – Представление неньютоновского течения крови моделью жидкости степенного закона ($y = ax^n$) в группах ФНЛ и ФАЛ 51-60 лет

Это приводит к снижению транспортных возможностей крови (J.F. Stoltz et al., 1991) и следует из анализа уравнений, описывающих течение крови как неньютоновской жидкости, степенного закона (У.Л. Уилкинсон,

1964). У ФНЛ в группе 51-60 лет агрегация эритроцитов и вязкость крови были выше, чем у ФАЛ, и при низких скоростях сдвига оба показателя неньютоновости крови («а» и «п») у них были больше на 19 и 14% соответственно по сравнению с данными ФАЛ того же возраста (рис. 12).

При анализе показателей агрегации эритроцитов было установлено, что во всех возрастных группах ФАЛ она была меньшей, чем у ФНЛ. При этом разница между соответствующими возрастными группами составляла по двум индексам (ПА1 и ПА2) от 10% до 24% ($p < 0,05$). Наиболее вероятная причина более низкой агрегации эритроцитов у ФАЛ связана не с самими эритроцитами (с их способностью к агрегации или агрегируемостью по Н. Meiselman, 1993), а с белковым составом плазмы, как агрегирующей среды. Известно, что глобулины и фибриноген обладают проагрегационными свойствами, а альбумины – напротив, ингибируют процесс агрегации эритроцитов (N. Maeda et al., 1986; Н. Meiselman, 1993; М. London, 1997; X. Weng et al., 1998; M.W. Rampling, 2007). Показателем соотношения про- и противоагрегационных белков плазмы служит А/Г коэффициент (L. Dintenfass, 1981). Во всех возрастных группах ФАЛ наблюдали более низкие величины концентраций фибриногена и глобулинов, а соотношение альбумины/глобулины (А/Г коэффициент) было больше на 7-20% у ФАЛ, чем в группах ФНЛ. Кроме установленной разницы агрегации эритроцитов между ФНЛ и ФАЛ в каждой возрастной группе, было найдено, что с возрастом показатель агрегации увеличивается. Причем относительно средних данных лиц 20-30 лет, прирост был существенным и достигал в старшей возрастной группе 51-60 лет 72% и 67% в группах ФНЛ и ФАЛ, соответственно.

Другой важной микрореологической характеристикой эритроцитов является их способность деформироваться – изменять форму при прохождении узких капилляров (D.K. Kaul, M.E. Fabry, 2004; O.K. Baskurt et al., 2004). Этот микрореологический параметр с возрастом уменьшался, однако изменения были не велики и составляли всего 1-5% в десятилетие. Была найдена заметная корреляция ($r = 0,68$; $p < 0,05$) между индексом удлинения эритроцитов (ИУЭ) и МПК/кг. Кроме того, ИУЭ хорошо коррелирует с индексом транспортной функции крови (Hct/η) ($r = 0,69$; $p < 0,05$), что наблюдали и другие авторы (J.F. Brun et al., 1995). Наличие корреляционной связи ($r = 0,78$, $p < 0,01$) между вязкостью суспензии эритроцитов и средней концентрацией гемоглобина в эритроците могло указывать на существенное влияние вязкости внутреннего содержимого эритроцитов на их общую деформируемость (G. V. Nash, H. J. Meiselman, 1991). Кроме того, в группах ФНЛ с возрастом наблюдали заметное

увеличение концентрации холестерина в плазме, который участвует в проявлении такого свойства мембраны эритроцитов, как эластичность и, следовательно, может существенно влиять на их деформируемость (С. Leonard, et al., 2017). Что касается ФАЛ, то изменения концентрации холестерина у них были менее выраженными и не превышали диапазон колебаний нормальных значений этой биохимической характеристики.

В группах ФНЛ и ФАЛ индекс Тк, характеризующий жесткость клеток и рассчитанный для цельной крови, изменялся от одного возрастного периода к другому не более чем на 4% ($p > 0,05$). Что касается индекса Тк, рассчитанного для суспензии эритроцитов с постоянным гематокритом ($Hct = 40\%$) и вязкостью суспензионной среды, то его величина в смежных возрастных группах менялась более заметно (до 9%; $p < 0,05$). При анализе различий между группами ФНЛ и ФАЛ одного возрастного периода было установлено, что индекс Тк существенно и достоверно меньше у ФАЛ (рис. 13).

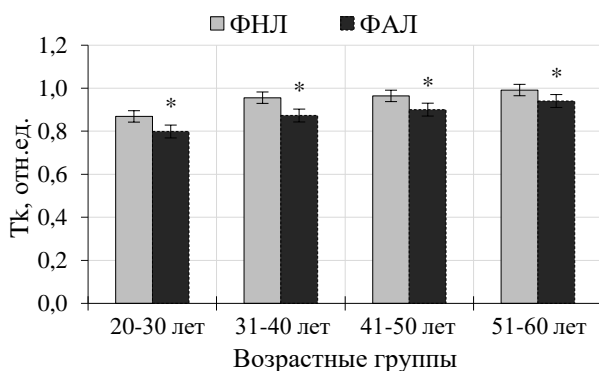


Рисунок 13 – Различия в величинах индекса ригидности эритроцитов (Тк), рассчитанных для суспензий клеток с постоянной вязкостью среды и величиной гематокрита ($Hct = 40\%$)

Обозначения: Тк – индекс ригидности эритроцитов, * – различия между группами ФНЛ и ФАЛ соответственного возрастного периода, статистически достоверные при $p < 0,05$.

Эти данные свидетельствуют о том, что даже если стабилизировать внешние деформирующие факторы и сделать их практически одинаковыми для всех возрастных групп ФНЛ и ФАЛ, то у последних эритроциты демонстрируют более высокую деформируемость и, следовательно, эффективнее могут доставлять кислород в тканевые микрорайоны.

Анализ всего комплекса макро- и микрореологических

характеристик крови показал, что с возрастом изменяются все параметры гемореологического профиля. Вместе с тем, если макрореологические характеристики, такие как вязкость цельной крови, плазмы и гематокрит, могут изменяться синхронизировано с общей возрастной динамикой, то микрореологические свойства эритроцитов (их агрегация и деформируемость) должны зависеть от их собственного возраста. За период своей жизни в кровотоке, который продолжается около 120 дней (S.P. Sutera et al., 1985), они проходят возрастные стадии «молодых», «зрелых» и «старых» клеток (H. Meiselman, 1993; F. Lang et al., 2010). При сравнении микрореологических характеристик эритроцитов, разделенных по возрасту в градиенте плотности (O. Linderkamp, H.J. Meiselman, 1982) была выявлена разница в деформируемости клеток (рис. 13). Так, у «молодых» эритроцитов ИУЭ был больше на 8% ($p < 0,05$), чем у «зрелых» клеток, и на 20% ($p < 0,01$), чем у «старых».

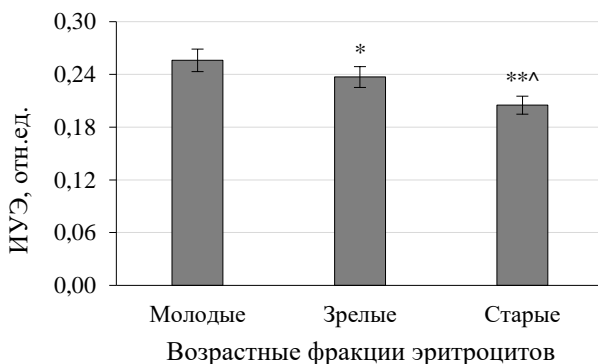


Рисунок 14 – Величины деформируемости эритроцитов, разделенных на фракции молодых, зрелых и старых клеток

Обозначения: * - различия с фракцией «молодых» эритроцитов статистически достоверны при $p < 0,05$; ** - различия с фракцией «молодых» эритроцитов статистически достоверны при $p < 0,01$; ^ - различия с фракцией «зрелых» эритроцитов статистически достоверны при $p < 0,05$

Полученные данные согласуются с более ранними исследованиями, в которых показаны различия в способности эритроцитов разного возраста деформироваться (G.B. Nash, H. Meiselman, 1983; C. Pfafferott et al., 1985; R. E. Waugh et al., 1992; O. Linderkamp et al., 1993; M. S. El-Sayed et al., 2005). Изменение этого микрореологического свойства эритроцитов связывают с увеличением вязкости мембраны и модуля упругости наряду со значительной потерей избыточной площади поверхности (S.P. Sutera et al., 1985; N. Mohandas, J.A. Chasis, 1992; T. Kamada et al., 1993). Поскольку

молодые клетки существенно эластичнее зрелых и старых, то это может объяснить более высокую в целом деформируемость эритроцитов у ФАЛ во всех возрастных группах, по сравнению с ФНЛ. Известно, что аэробная мышечная тренировка увеличивает популяцию молодых эритроцитов за счет более интенсивного эритропоза (А.А. Мельников, А.Д. Викулов, 2004; J. A. Smith, 1995; V. Díaz et al., 2011; M. Hu, W. Lin, 2012; H. Mairböurl, 2013). Поскольку обновление состава эритроцитов крови у ФАЛ, происходит значительно быстрее, чем у ФНЛ, то сокращается время их пребывания в кровотоке (L.M. Weight et al., 1991). Более того, показано, что аэробные физические нагрузки увеличивают деформируемость молодых эритроцитов, а старые клетки напротив, становятся более ригидными (С. Brinkmann et al., 2016). Полагают, что это может быть связано с изменением чувствительности эритроцитов к оксиду азота в результате тренировки (А. Filipovic et al., 2019). Этот газотрансмиттер существенно влияет на микрореологию клеток, повышая их деформируемость и снижая агрегацию (M. Grau et al., 2013; A.V. Muravyov et al., 2019), особенно старых эритроцитов.

Факторный анализ результатов исследования

Поскольку в организме человека, взаимосвязи отдельно взятых показателей могут быть сложными, опосредованными дополнительными факторами и при использовании парной корреляции не выявляться, то в этом случае представляется оправданным для поиска скрытой структуры связей множества переменных применение факторного анализа (А.А. Cohen, E. Milot, Q. Li et al., 2015). При построении факторной модели учитывались переменные с факторной нагрузкой более 0,60. Было выделено 3 фактора, которые составили 70% от общей дисперсии (табл. 2). Представленная факторная модель демонстрирует иерархическую структуру взаимосвязей комплекса рассматриваемых параметров, относящихся к физической работоспособности, центральной гемодинамике, микроциркуляции и реологии крови. Основной вклад в общую дисперсию вносит первый фактор (28%), в котором наибольшие факторные нагрузки (0,84-0,89) имели показатели, характеризующие организменный уровень организации – его аэробную работоспособность, при этом корреляционные взаимосвязи данного фактора с параметрами микроциркуляции и реологии крови были слабыми ($r < 0,40$). Вклад второго фактора в общую дисперсию был лишь на 1% меньше, чем первого, а параметры, имеющие наибольший факторный вес (0,70-0,87) относились к системному уровню организации и характеризовали условия гемодинамики в центральном (САД, ДАД) и периферическом отделах.

Вклад третьего фактора в общую дисперсию составил 16%. В него вошли переменные, относящиеся к микроциркуляторному уровню организации и характеризующие состояние тканевой перфузии в покое и в условиях мышечной работы, а также отдельные компоненты текучести крови и реологические свойства эритроцитов. Указанные параметры имели факторную нагрузку от 0,67 до 0,81. Следует отметить, что корреляционные взаимосвязи третьего фактора с параметрами центральной гемодинамики и физической работоспособности ослабевали и не превышали 0,50.

Таблица 2 – Результаты факторного анализа результатов исследования в объединенной выборке (в скобках указана факторная нагрузка параметров, вошедших в факторную модель)

Фактор 1 (28% от общей дисперсии)	Фактор 2 (27% от общей дисперсии)	Фактор 3 (16% от общей дисперсии)
ЧСС (-0,86)	САД (-0,73)	ДВ (0,77)
ДП (-0,75)	ДАД (-0,86)	ПФК (0,66)
ПКЭ (-0,81)	АДср. (-0,84)	ДК изм. (0,68)
PWC ₁₇₀ /m (0,86)	ВК1 (-0,77)	ПМ изм. (0,67)
МПК/m (0,84)	ВК6 (-0,80)	ВП (0,71)
Wкр. (0,89)	ВС (-0,76)	ДВ изм. (-0,70)
	ДА (0,70)	ИУЭ (-0,81)
	ДК (0,87)	
	Нст/η (0,87)	

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений; ДП – двойное произведение; ПКЭ – пульсовой критерий экономичности; PWC₁₇₀/m – относительный показатель аэробной работоспособности; МПК/m – относительный показатель максимального потребления кислорода; Wкр.– критическая мощность; САД – артериальное давление систолическое; ДАД – артериальное давление диастолическое; АДср. – артериальное давление среднее; ВК1 – вязкость крови при относительно высоком напряжении сдвига (2,0 мПа); ВК2 – вязкость крови при относительно низком напряжении сдвига (0,2 мПа); ВС – вязкость суспензии эритроцитов; ДА – диаметр артериол; ДК – диаметр капилляров; Нст/ВК – показатель эффективности транспортной функции крови; ДВ – диаметр венул; ПФК – плотность функционирующих капилляров; ДК изм. – изменение диаметра капилляров после дозированной физической нагрузки; ПМ изм. – изменение показателя микроциркуляции после дозированной физической нагрузки (приrost перфузии); ВП – вязкость плазмы; ДВ изм. – изменение диаметра венул после дозированной физической нагрузки; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов.

Таким образом, представленная факторная модель демонстрирует уровневую структуру связей показателей, относящихся к физической работоспособности, центральной гемодинамике, микроциркуляции и реологии крови. Наибольший факторный вес, в каждом отдельно рассматриваемом факторе, имели параметры, относящиеся к определенному уровню интеграции организма. Полученные данные могут являться статистическим подтверждением интуитивно понятных, но не всегда доступных для количественной оценки факторов, влияющих на результаты парной корреляции, при использовании которой не всегда удастся выявить взаимосвязи между переменными, характеризующими разный уровень интеграции: организменный, системный, клеточный.

Заключение

Проведенное комплексное исследование показало, что если к процессу старения добавить регулярные дозированные аэробные мышечные нагрузки, то этот дополнительный фактор не только не увеличивает негативное «давление» на, снижающие с возрастом свои функциональные резервы, системы организма, но, напротив, формирует положительные долговременные адаптационные эффекты. Полученные результаты демонстрируют принципиальные различия двух линий возрастных изменений системы кровообращения в период от 20 до 60 лет: 1) у ФНЛ, реализующих главным образом генетическую программу этого процесса, и 2) ФАЛ, у которых возрастные изменения сочетаются с постоянно действующим дополнительным фактором – регулярным воздействием аэробной мышечной работы. Сравнительный анализ двух указанных стратегий показал, что снижение физической активности хотя и представляется типичным для современного человека, но при этом не является естественным фактором, а наблюдаемое уменьшение функциональных резервов организма с возрастом и темпы их снижения могут быть связаны не столько с угасанием функций, сколько с недостаточной их упражняемостью.

ВЫВОДЫ

1. Возрастное снижение максимального потребления кислорода и физической работоспособности наблюдались во всех группах физически неактивных и активных лиц, что является показателем снижения адаптивных резервов организма. Однако на всех возрастных этапах величина максимального потребления кислорода у физически активных лиц оставалась больше на 30-40% и в возрасте 51-60 лет соответствовала уровню этого показателя 20-30-летних физически неактивных лиц.

2. У физически неактивных лиц выявлено достоверное увеличение артериального давления (АД), начиная с возраста 31-40 лет, а в возрастной группе 41-50 лет оно приблизилось к верхней границе нормы и статистически значимо отличалось от величины АД физически активных лиц того же возраста. При этом у физически активных лиц повышение АД с возрастом было зафиксировано на десятилетие позднее (в возрастной группе 41-50 лет) и прирост был меньшим, чем у физически неактивных лиц. Весь комплекс характеристик АД (САД, ДАД, АД_{ср.}) у последних коррелировал с микроциркуляторными, макро- и микрореологическими показателями сопротивления кровотоку (уменьшение диаметра микрососудов, прирост вязкости крови, повышение агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости), тогда как у физически активных лиц таких корреляций не выявлено.

3. В микрососудистом русле возрастные изменения проявлялись уменьшением диаметра микрососудов в резистивном отделе, что сочеталось с приростом артериального давления, величина которого в старших возрастных группах заметно коррелировала с артериоло-венулярным соотношением. Это свидетельствует о логической связи возрастных изменений параметров системной гемодинамики и микроциркуляции. Темпы возрастных изменений диаметров микрососудов у физически активных лиц были на 40% ниже, чем у физически неактивных лиц, регистрировались позднее и существенно слабее коррелировали с возрастом.

4. В состоянии покоя у физически неактивных лиц выявлено снижение микрососудистой перфузии тканей с возрастом, что сочеталось с уменьшением просвета капилляров и приростом артериального давления, тогда как у физически активных лиц не было обнаружено снижения микрососудистой перфузии, а диаметр капилляров более выраженно коррелировал с их функциональной плотностью, чем у физически неактивных лиц.

5. Выявленные в состоянии покоя положительные изменения характеристик микроциркуляции (долговременные адаптивные ответы) у физически активных лиц сочетались с более эффективной тканевой перфузией при мышечной нагрузке (срочные адаптивные ответы) и в полтора раза большей мощностью выполняемой работы, чем у ФНЛ. При этом показатель микрососудистой перфузии у физически активных лиц положительно коррелировал с важной морфо-функциональной характеристикой микрососудистого русла - функциональной плотностью капилляров, тогда как у физически неактивных лиц этой взаимосвязи не

было выявлено.

6. Интегральный реологический показатель крови – ее вязкость увеличивается с возрастом, что ведет к уменьшению текучести и транспортного потенциала крови. В основе этого лежит нарастание вязкости плазмы из-за повышения концентрации плазменных белков: глобулинов, фибриногена. При низких скоростях сдвигового течения крови на возрастное увеличение вязкости крови оказывает влияние повышение агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости. При этом изменения макро- и микрореологических характеристик были более выражены в группах физически неактивных лиц и коррелировали с возрастом и с уровнем артериального давления.

7. Гемореологический профиль во всех возрастных группах физически активных лиц характеризовался меньшей вязкостью цельной крови и плазмы, большей деформируемостью и меньшей агрегацией эритроцитов по сравнению с физически неактивными лицами соответствующего возраста. Как итог этих позитивных изменений текучести цельной крови и эритроцитов – физически активные лица всех возрастных групп имели в среднем на 13% более высокий транспортный потенциал, который положительно коррелировал с уровнем аэробной работоспособности и максимальным потреблением кислорода.

8. Анализ всего комплекса полученных данных позволяет предполагать, что микроуровень организации гемодинамики является, с одной стороны, детерминантом адаптационных резервов организма и претерпевает глубокие возрастные изменения, а с другой – основным эффектором при действии тренировочных стимулов. В долгосрочной перспективе регулярные аэробные мышечные нагрузки способствуют формированию системы механизмов адаптации и компенсации возраст-ассоциированных изменений гемодинамики, микроциркуляции и гемореологии, создавая и сохраняя аэробный потенциал, как основу физического здоровья и качества жизни человека.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рецензируемых ВАК РФ

1. Муравьев, А.В. Механизмы микрореологических ответов эритроцитов на действие газотрансмиттеров - оксида азота и сероводорода / А.В. Муравьев, П.В. Михайлов, И.А. Тихомирова с соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 2 (82). – С. 73–81.

2. **Михайлов, П.В.** Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности / П.В. Михайлов, А.В. Муравьев, И.А. Осетров и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 3. – С. 82–91.
3. Muravyov, A.V. Interrelations of hemorheological parameters and microcirculation in subjects with an increased blood pressure / A.V. Muravyov, I.A. Tikhomirova, **P.V. Mikhaylov**, A.A. Akhapkina, R.S. Ostroumov / Human Physiology. – 2018. – Т. 44, № 5. – С. 541–548.
4. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**, И.А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. Т. 16, № 2(62). – С. 90–100
5. Муравьев, А.В. Характеристика метода агрегатоскопии для регистрации микрореологии эритроцитов / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, А.В. Замышляев, **П.В. Михайлов** и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 4 (72). – С. 39–44.
6. Муравьев, А.В. Микромеханические ответы эритроцитов человека на стимулирование мембранных рецепторов, ионных каналов и ферментов / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, А.А. Ахипкина, С.В. Булаева, **П.В. Михайлов** и др. // Российский журнал биомеханики. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 28–36.
7. Муравьев, А.В. Микроциркуляция в коже при мышечной нагрузке как модель для изучения общих механизмов изменения микрокровотока / А.В. Муравьев, А.А. Ахипкина, **П.В. Михайлов** и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 2 (50). – С. 64–68.
8. Муравьев, А.В. Влияние вязкости плазмы и гематокрита на деформацию эритроцитов / А.В. Муравьев, Н.В. Кислов, И.А. Тихомирова, **П.В. Михайлов** и др. // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 75–83.
9. Муравьев, А.В. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции / А.В. Муравьев, В.Л. Комлев, **П.В. Михайлов** и др. // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. III, № 2. – С. 93–102.
10. Афанасьев, В.В. Математическое моделирование возрастных изменений параметров функциональных систем организма / В.В. Афанасьев, И.А. Осетров, **П.В. Михайлов** и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2013. – Т. III, № 2. – С. 103–108.

11. Муравьев, А.В. Деформируемость эритроцитов: основные механизмы адаптации / А.В. Муравьев, Е.В. Ройтман, И.А. Тихомирова, А.А. Муравьев, С.В. Булаева, **П.В. Михайлов** // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 3(55). – С. 4–17.

12. Muravyov, A.V. Role of protein kinases of human red cell membrane in deformability and aggregation changes / A.V. Muravyov, A.A. Maimistova, I.A. Tikhomirova, S.V. Bulaeva, **P.V. Mikhailov**, A.A. Muravyov // Human Physiology. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 200–205.

13. **Михайлов, П.В.** Возрастные особенности изменений микроциркуляторных характеристик в ответ на дозированную физическую нагрузку интенсивности / П.В. Михайлов, И.А. Осетров, В.В. Афанасьев и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2012. – Том III, № 2. – С. 119–123.

14. **Михайлов, П.В.** Оценка физической работоспособности в разных возрастных группах / П.В. Михайлов, И.А. Осетров, Ю.Л. Масленникова и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2012. – Том III, № 3. – С. 145–147.

15. Muravyov, A.V. Red blood cell aggregation changes are depended on its initial value: Effect of long-term drug treatment and short-term cell incubation with drug / A.V. Muravyov, I.A. Tikhomirova, A.A. Maimistova, S.V. Bulaeva, **P.V. Mikhaylov** et al. // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2011. – V. 48, № 4. – P. 231–240.

16. **Михайлов, П.В.** Параметры микроциркуляции у лиц с различной величиной артериального давления / П.В. Михайлов, Е.В. Круглова, М.Ю. Милорадов и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2011. – Том III, № 2. – С. 95–98.

17. **Михайлов, П.В.** Состояние микроциркуляции у лиц с разным уровнем аэробной работоспособности / П.В. Михайлов, Е.В. Круглова, Ю.Л. Масленникова и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2011. – Том III, № 3. – С. 87–93.

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

19. **Михайлов, П.В.** Микроциркуляция и реологические свойства крови у лиц с разным уровнем аэробной работоспособности / П.В. Михайлов, А.А. Муравьев, Ю.Л. Масленникова и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 66–70.

20. Муравьев, А.В. Математическое моделирование изменения микрореологических свойств эритроцитов / А.В. Муравьев, А.А. Маймистова, **П.В. Михайлов** и др. // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 88–93.

Материалы в журналах и сборниках конференций

1. Муравьев, А.В. Анализ чувствительности эритроцитов к действию газотрансмиттеров у лиц с разными состояниями организма / А.В. Муравьев, С.В. Булаева, Н.В. Кислов, **П.В. Михайлов** и др. // Физиология и патология кровообращения: VII Всероссийская с международным участием школа-конференция: Тезисы докладов. – М.: РА «Ильф», 2020. – С.93.

2. **Михайлов П.В.** Возрастные изменения реологических характеристик крови у лиц с различным режимом двигательной активности / П.В. Михайлов, А.А. Муравьев, С.В. Булаева и др. // Материалы международной конференции «Микроциркуляция и гемореология». – Ярославль, 2019. – С. 90.

3. **Михайлов П.В.** Сравнительный анализ возрастных изменений микроциркуляции и гемореологии у лиц с разным уровнем двигательной активности / П.В. Михайлов, А.А. Муравьев, Р.С. Остроумов // В книге: Новые подходы к изучению классических проблем Материалы IX Всероссийской с международным участием конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского. Под общей редакцией И.Б. Козловской, О.Л. Виноградовой, Б.С. Шенкмана. – 2019. – С. 131.

4. Муравьев, А.В. Микроциркуляции и микрореология эритроцитов при мышечной тренировке: сигнальная роль нуклеотидов / А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**, И.А. Тихомирова и др. // Материалы XXIII Всероссийского съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Воронеж: «ИСТОКИ», 2017. – С.874–876.

5. **Михайлов, П.В.** Анализ резервов адаптации микрососудистого русла у лиц разной физической тренированности и возраста / П.В. Михайлов, И.А. Осетров, Р.С. Остроумов и др. // Материалы международной конференции «Микроциркуляция и гемореология». – Ярославль, 2017. – С. 102.

6. Ахапкина, А.А. Возрастные изменения системы микроциркуляции у тренированных и нетренированных лиц / А.А. Ахапкина, **П.В. Михайлов**, Н.В. Бабошина и др. // Материалы VI

Всероссийской с международным участием школы-конференции «Физиология кровообращения». – Москва, 2016. – С.107.

7. Станкевич, А.В. Применение методов регистрации параметров микроциркуляции, основанных на эффекте Доплера, для оценки работоспособности спортсменов / А.В. Станкевич, А.А. Ахапкина, **П.В. Михайлов** // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии повышения спортивной работоспособности». – Великие Луки, 2013. – С. 65–66.

8. Akhapkina, A.A. The role of microcirculation and red blood cell microrheology in tissue perfusion: The study on the muscular exercise model / A.A. Akhapkina, **P.V. Mikhaylov**, A.A. Muravyov et al. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 151.

9. **Михайлов, П.В.** Возрастные особенности адаптации системы микроциркуляции к физическим нагрузкам / П.В. Михайлов, А.А. Ахапкина, А.А. Муравьев и др. // Материалы международной конференции «Микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения)». – Ярославль, 2013. – С. 158.

10. Муравьев, А.В. Реология крови: современное состояние и перспективы / А.В. Муравьев, С.В. Булаева, **П.В. Михайлов** и др. // Технологии живых систем. – 2012. – № 6. – С. 42–48.

11. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия и механизмы регуляции / А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**, И.А. Баканова и др. // Материалы V Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии кровообращения. – Москва, 2012. – С. 110–111.

12. **Михайлов, П.В.** Изменение некоторых параметров системы микроциркуляции в ответ на физическую нагрузку у лиц с разным уровнем аэробной работоспособности / П.В. Михайлов, М.Ю. Милорадов, А.М. Тельнова и др. // Материалы IV Всероссийской с международным участием конференции по управлению движением. – Москва, 2012. – С. 95.

13. Muravyov, A. Correlation of blood macro-and microrheology with microcirculation parameters – probable change mechanisms / A. Muravyov, **P. Mikhaylov** // Abstracts of European society for microcirculation and German society of microcirculation and vascular biology. – Munich, 2011. – P. 208.

14. Tikhomirova, I. Microcirculation and red cell microrheology: Their role of maintenance of higher level of oxygen transport / I. Tikhomirova, M. Miloradov, A. Muravyov, **P. Mikhaylov** et al. // Abstracts of European society for microcirculation and German society of microcirculation and vascular biology. – Munich, 2011. – P.110.

15. Muravyov, A. The role of microcirculation and red cell microrheology in maintenance of higher level oxygen transport / A. Muravyov, **P. Mikhaylov**, S.Terekhin et al. // Program and book of abstracts 9th World congress for microcirculation. – Paris, 2010. – P. 116.

16. Маймистова, А.А. Роль аденилатциклазной системы эритроцитов в изменении их микрореологических свойств / А.А. Маймистова, С.В. Булаева, А.В. Муравьев, Е.А. Баталова, **П.В. Михайлов** // Материалы IX Всероссийской молодежной конференции Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике. – 2010. – С. 97–100.

17. **Михайлов, П.В.** Физиологические особенности микроциркуляции у лиц с разным уровнем аэробной работоспособности / П.В. Михайлов, А.В. Муравьев, С.С. Терехин и др. // Материалы III Всероссийской с международным участием конференции по управлению движением. – Великие Луки, 2010. – С. 147–149.

18. **Михайлов, П.В.** Системная гемодинамика, гематологические характеристики и элементы гемореологического профиля у лиц с разной аэробной производительностью / П.В. Михайлов, А.А. Муравьев, Е.В. Круглова и др. // Физкультура. Спорт. Здоровье: Материалы конференции «Чтения Ушинского». – Ярославль, 2009. – С. 69–74.

19. **Михайлов, П.В.** Артериоло-веноулярное соотношение у лиц с разным уровнем аэробной работоспособности / П.В. Михайлов, С.С. Терехин, А.А. Муравьев и др. // Материалы международной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)». – Ярославль, 2009. – С. 151.

20. Tikhomirova, I.A. Investigation of the effect of elevated level of catecholamines on erythrocyte aggregation / I.A. Tikhomirova, A.V. Muravyov, **P.V. Mikhaylov** // Program and book of abstracts 12th European conference on clinical hemorheology. – Sofia, 2003. – P. 52–53.

21. Тихомирова, И.А. Влияние некоторых физико-химических констант плазмы на процесс агрегатообразования эритроцитов / И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов** // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – Т. 2, № 14. – С. 51.

22. Muravyov, A.V. Study of the role of Ca²⁺ as a second messenger in changes of red cell aggregation / A.V. Muravyov, P.A. Guzhova, I.A. Tikhomirova, **P.V. Mikhaylov**, E.V. Turova // Biorheology. – 2002. –Vol. 39, №.1. – P. 102.

23. Якусевич, В.В. Внутри- и внеклеточные механизмы агрегации эритроцитов / В.В. Якусевич, А.В. Муравьев, П.А. Гужова, Д.В. Борисов,

П.В. Михайлов и др. // Материалы II международной конференции «Микроциркуляция и ее возрастные изменения». – Киев, 2002. – С. 347–348.

24. Муравьев, А.В. Влияние блокады кальциевых каналов на агрегацию эритроцитов / А.В. Муравьев, П.А. Гужова, Д.В. Борисов, **П.В. Михайлов** и др. // Материалы международного сателитного симпозиума «Микрореологические свойства клеток крови: Физиологические и патологические аспекты». – Ярославль, 2001. – С. 6.

Монографии, учебные пособия

1. Осетров, И.А. Спортивная метрология: учебник (2-е изд. испр. и доп.) / И.А. Осетров, В.В. Афанасьев, А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**. – М.: Юрайт, 2019. – 246 с.

2. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и ангиогенез в опухолях: монография / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, **П.В. Михайлов**. – Ярославль: «Канцлер», 2016. – 95 с.

3. Муравьев, А.В. Введение в биомеханику физических упражнений: учебное пособие / А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**, И.А. Осетров, А.А. Муравьев. – Ярославль: «Канцлер», 2014. – 240 с.

4. Муравьев, А.В. Гемореология и микроциркуляция: учебное пособие / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, **П.В. Михайлов**, А.А. Муравьев. – Ярославль, 2010. – 198 с.

5. Основы отбора, прогноза и контроля в спорте: монография / В.В. Афанасьев, А.В. Муравьев, И.А. Осетров, **П.В. Михайлов**, А.А. Муравьев, Л.А. Огородникова, М.А. Сивов; под ред. В.В. Афанасьева. – Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2008. – 278 с.

Зарегистрированные базы данных

1. База данных № 2014621181 Российская Федерация Показатели аэробной работоспособности и микроциркуляции у мужчин 18-25 лет / А.В. Муравьев, **П.В. Михайлов**, А.А. Ахапкина. – Заявка № 2014620878; дата поступления 30.06.2014; дата госрегистрации в Реестре баз данных 22.08.2014.

2. База данных №2013620324 Российская Федерация. Возрастные изменения физической подготовленности / В.В. Афанасьев, А.В. Муравьев, И.А. Осетров, **П.В. Михайлов**, М.А. Суворова. – Заявка № 2012621525; дата поступления 27.12.2012; дата госрегистрации в Реестре баз данных 20.02.2013.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А/Г коэффициент – альбумин-глобулиновый коэффициент;
АВС – артериоло-веноулярное соотношение;
АД – артериальное давление;
АДср. – артериальное давление среднее;
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;
ВК1 – вязкость крови при высокой скорости сдвига (300 с^{-1});
ВП – вязкость плазмы;
ВС – вязкость суспензии;
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ДП – двойное произведение;
ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов;
ЛДВ – лазерная доплеровская визуализация;
МПК – максимальное потребление кислорода;
МЦ – микроциркуляция;
МЦР – микроциркуляторное русло;
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление;
ПА – показатель агрегации эритроцитов;
ПА1 – показатель агрегации эритроцитов при скорости сдвига 600 с^{-1} ;
ПА2 – показатель агрегации эритроцитов при скорости сдвига 3 с^{-1} ;
ПКЭ – пульсовой критерий экономичности;
ПФК – плотность функционирующих капилляров;
САД – систолическое артериальное давление;
ТО₂ – эффективность доставки кислорода к тканям;
ФАЛ – физически активные лица;
ФНЛ – физически неактивные лица;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЧССм – максимальная частота сердечных сокращений;
ДА – диаметр артериол;
ДВ – диаметр венул;
ДК – диаметр переходной части капилляров;
Hb – гемоглобин;
Hct – гематокрит;
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах;
NO – оксид азота;
PWC₁₇₀ – показатель физической работоспособности;
R² – величина достоверности аппроксимации данных;
Тк – индекс ригидности эритроцитов;
VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия;
Wкр. – критическая мощность;
η – вязкость;
τ – напряжение сдвига.