

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МЕЛІТОПОЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ БОГДАНА ХМЕЛЬНИЦЬКОГО
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ А. С. МАКАРЕНКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Горбань Дар'я Дмитрівна

УДК 612.135 – 057.87

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ НА ПРИКЛАДІ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ З РІЗНОЮ
РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА НА ТЛІ СТРЕСУ**

Спеціальність 091 – Біологія

Галузь знань 09 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Горбань Дар'я Дмитрівна

Науковий керівник: **Кучменко Олена Борисівна**, доктор
біологічних наук, професор

Мелітополь – 2021

АНОТАЦІЯ

Горбань Д. Д. Особливості циркуляції крові на прикладі мікроциркуляції у осіб юнацького віку з різною резистентністю та на тлі стресу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. – Мелітопольський державний педагогічний університет імені Богдана Хмельницького, Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Мелітополь, 2021.

Дисертація присвячена дослідженню особливості циркуляції крові на прикладі мікроциркуляції у осіб юнацького віку з різною резистентністю при дозованому навантаженні та на тлі стресу у тварин за дії метаболічно активних сполук.

Типологічні особливості людини і тварин знаходяться в тісній кореляції з різними фізіологічними показниками, в тому числі і з показниками системи мікроциркуляції, яка є найважливішою ланкою енергетичного і трофічного обміну. Станом мікрогемодинаміки визначається гомеостаз і адаптаційні резерви організму. Порушення в даній ланці судинної системи лежать в основі різних патологічних станів або корелюють з їх розвитком. Тому великий інтерес представляє вивчення компонентів мікроциркуляції і механізмів її регуляції в різних умовах як діагностичного, так і прогностичного аспекту в оцінці функціонального стану організму.

На даний час, одним з основних методів вивчення мікроциркуляції крові є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), що являє собою метод інтегральної неінвазивної оцінки стану мікроциркуляторної гемодинаміки у капілярах і є, безсумнівно, актуальним методом діагностики мікроциркуляторних розладів. Коливання тканинного кровотоку є результат суперпозиції активних і пасивних модуляцій. Випадання тих чи інших ритмічних складових флаксмоцій трактуються як «спектральне звуження» ЛДФ-грами, що може служити діагностичним критерієм порушень механізмів регуляції мікроциркуляції крові.

Незалежно на великий інтерес і актуальність вивчення гемодинамічних процесів, нині питання про особливості мікроциркуляції крові у здорових людей не розкривається настільки широко, як у клінічних діагностиках. На сьогодні відсутні нормативні показники параметрів тканинного кровотоку у здорових людей при використанні методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ).

Також у тварин метод ЛДФ у хронічних експериментах практично не використовується, що значно обмежує фізіологічні дослідження. Разом з тим, тварини є незамінним об'єктом для моделювання різних адаптаційних станів, в тому числі і стресу, який часто неможливо відтворити у людини. Крім того, у вітчизняній і закордонній літературі відсутні дані про виявлені за допомогою ЛДФ-метрії типологічні особливості мікроциркуляції у щурів.

Метою роботи було: виявити особливості циркуляції крові на прикладі мікроциркуляції у осіб юнацького віку з різною резистентністю при дозованих навантаженнях та у тварин на тлі стресу за дії метаболічно активних сполук.

Для реалізації поставленої мети були застосовані такі **методи**: аналіз та систематизація літературних, наукових, методичних та інших джерел з досліджуваної теми; метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) для вивчення особливостей мікроциркуляції кровотоку на різні функціональні проби з наступним амплітудно-частотним аналізом ритмічних складових кровотоку; метод тестування; методи статистичної обробки результатів дослідження.

У ході дослідження було обстежено 192 практично здорових юнаків та дівчат віком 17-22 років, студентів-добровольців, які навчаються у Мелітопольському державному педагогічному університеті імені Богдана Хмельницького та постійно проживають на південному сході України. Дослідження проводилися відповідно до сучасних вимог біоетики.

Моделювання серцевої недостатності здійснювали на щурах. Експеримент проведено на 50 білих безпородних щурах-самцях масою 220-260 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію.

У роботі були одержані *нові дані* про особливості показників мікроциркуляції крові у здорових осіб юнацького віку, що постійно проживають на півдні України. За допомогою ЛДФ-графічної реєстрації тканинного кровотоку були визначені ЛДФ-метричні параметри мікроциркуляції крові у лабораторних щурів в нормі та при експериментальній серцевій недостатності. Одержані *нові дані* щодо реакції тканинного кровотоку на різні функціональні проби та особливості реактивності мікроциркуляції крові, а також реакції тканинного кровотоку тварин на дію метаболічно активних сполук.

Одержані дані щодо особливостей процесу мікроциркуляції крові мають важливе теоретичне та практичне значення для розуміння механізмів регуляції тканинного кровотоку. *Вперше* продемонстровано можливість корекції змін мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю за допомогою метаболічно активних сполук, а саме убіхінону-10, тіатріазоліну та композиції, що складається з вітаміну Е, пара-оксібензойної кислоти, метіоніну та іонів магнію (ЕПМ-Mg). Враховуючи той факт, що доксорубіцин є широкоживаним препаратом для терапії онкологічних захворювань, отримані результати можуть стати основою для обґрунтування застосування убіхінону-10, тіатріазоліну та композиції ЕПМ-Mg для корекції побічних ефектів від введення доксорубіцину. Обґрунтовані в результаті дослідження показники параметрів мікроциркуляції крові дають можливість виявити функціональні зміни кровообігу з використанням методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) та рекомендувати цей метод для скринінгових досліджень з метою виявлення груп ризику розвитку патологій серцево-судинної системи.

За умов експериментальної серцевої недостатності, змодельованої шляхом введення доксорубіцину, у щурів спостерігається зменшення всіх

досліджуваних показників ЛДФ, що свідчить про пригнічення мікроциркуляторних процесів.

У тварин з експериментальною серцевою недостатністю продемонстровано ефективність застосування метаболічно активних сполук – убіхінону-10, тіотріазоліну та композиції ЕПМ-Mg.

Найбільш перспективним виявилась композиція ЕПМ-Mg, в результаті застосування якої покращувалися більшість показників мікроциркуляції крові. Отримані результати можуть стати патогенетичною основою для розробки ефективних засобів на основі метаболічно активних сполук для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань.

При локальному короткочасному охолодженні поверхні хвоста інтактних щурів шматочками льоду спостерігалася нормотонічна реакція мікросудин. Зміни показників мікроциркуляції репрезентують вплив нейрогенних та інших видів регуляторних механізмів мікросудин у процесі рефлекторної симпатичної активації. Це вказує про те, що в умовах низьких температур адаптація капілярного кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції.

У ході проведення оклюзійної проби в обстежених нормальних тварин спостерігалася різке зниження параметру мікроциркуляції. Це пояснюється відтоком крові з судин мікроциркуляції. Після закінчення оклюзії і протягом наступних 3-5 хвилин реєструвалася реакція параметру мікроциркуляції у ході відновлення кровотоку. Підвищення параметру мікроциркуляції обумовлено станом нейрогенної регуляції, яка забезпечує необхідний рівень тону м'яких судин.

За допомогою ЛДФ-метрії у осіб юнацького віку були виявлені три типи ЛДФ-грам, що відповідали трьом типам мікроциркуляції крові: аперіодична ЛДФ-грама відповідала нормоемічному типу мікроциркуляції крові, синусоїдальна ЛДФ-грама відповідала гіпоемічному типу мікроциркуляції крові, монотонна ЛДФ-грама відповідала гіперемічному типу. У більшості з обстежених студентів переважно реєструвалася

монотонна високоамплітудна ЛДФ-грама II типу (48,4%), що визначалася як гіперемічний тип мікроциркуляції крові.

Різний рівень реактивності на пробу із затримкою дихання обумовлений різними типами ЛДФ-грам. Так, найбільша реактивність мікросудин була виявлена у студентів з нормоемічним типом мікроциркуляції крові, при гіперемічному типі рівень реактивності був значно нижче, при гіпоемічному типі мав середнє значення.

Рівень реактивності тканинного кровотоку на холодову пробу у студентів 17-22 років у середньому складав 49,34%.

Найбільша резистентність при оклюзійній пробі була в обстежених осіб із гіпоемічним типом мікроциркуляції крові. Резистентність капілярного кровотоку в осіб із нормоемічним та гіперемічним типами мікроциркуляції крові була нижче. Ці відмінності обумовлені станом нейрогенної регуляції, яка забезпечує необхідний рівень тонуусу мікросудин, та особливостями кровотоку у мікроциркуляторному руслі.

За даними ЛДФ-метрії в обстежених студентів при інтенсивних фізичних навантаженнях спостерігається значне збільшення показників стану мікроциркуляції крові: на 6% параметру мікроциркуляції, на 28% показнику середнього квадратичного відхилення та на 45% від вихідного значення коефіцієнту варіації. Ця динаміка показників мікроциркуляції крові показує, що під впливом фізичних навантажень у людини створюються значні функціональні резерви для перерозподілу току крові і для більш досконалого внутрішньоорганного капілярного кровотоку.

Отримані нами дані про виявлення функціонального стану системи мікроциркуляції крові в організмі осіб юнацького віку при функціональних пробах відкривають перспективи подальшого поглибленого вивчення наслідків інтенсивних фізіологічних змін, функціональних порушень і виникнення патологічних процесів.

Порівняльний аналіз отриманих результатів дозволяє віднести досліджуваних осіб юнацького віку з гіпоемічним типом мікроциркуляції

крові до потенційної групи ризику розвитку патологій серцево-судинної системи, зокрема серцевої недостатності та рекомендувати метод лазерної доплерівської флоуметрії для скринінгових досліджень з метою виявлення цих груп ризику.

Ключові слова: мікроциркуляція крові, серцева недостатність, реактивність тканинного кровотоку, резистентність, функціональні проби, метаболічно активні речовини.

ABSTRACT

Horban Daria. Peculiarities of blood circulation in the application of microcirculation in young people with different resistance and on the basis of stress. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy, speciality 091 – Biology. – Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Sumy State Pedagogical University named after AS Makarenko, Melitopol, 2021.

The dissertation is devoted to the peculiarities of blood circulation on the application of microcirculation in young people with different resistance and on the body of stress in animals at the action of metabolically active spores.

Typological peculiarities of humans and animals are in close correlation with different physiological parameters, including those of the microcirculation system, which is the most important link of energy and trophic metabolism. The state of microhemodynamics determines homeostasis and adaptation reserves of the body. Deviations in this area of the cardiac system are at the root of various pathological conditions or correlate with their development. Therefore of great interest is the study of components of microcirculation and mechanisms of its regulation in different conditions as a diagnostic and prognostic aspect in the assessment of the functional state of the body.

At the present time, one of the main methods of microcirculation study is Laser Doppler flowmetry (LDF-metry), which is a method of integral noninvasive assessment of the state of microcirculatory hemodynamics in the capillaries and is undoubtedly a relevant method for the diagnosis of microcirculatory disorders.

Tissue blood flow is the result of superposition of active and passive modulations of fluxmotions. Depression of these or those rhythmic components of fluxmotions is interpreted as «spectral sounding» of LDF-graph, which can serve as a diagnostic criterion of disturbances in the mechanisms of regulation of microcirculation of blood.

Despite the great interest and relevance of studying hemodynamic processes, nowadays peculiarities of blood microcirculation in healthy people are not so widely disclosed as in clinical diagnostics. Today there are no normative indicators of tissue blood flow parameters in healthy people using Laser Doppler flowmetry (LDF-metry).

Also in animals LDF method in chronic experiments is practically not used, which significantly limits the physiological studies. At the same time, animals are an indispensable subject for modelling various adaptation states, including stress, which is often impossible to create in humans. Besides, domestic and foreign literature lacks data on the identified by LDF-metry typological peculiarities of microcirculation in humans.

The aim of the work was: to reveal peculiarities of blood circulation on the application of microcirculation in young people with different resistance and in animals to stress under the influence of metabolically active spores.

For the realization of the set aim the following **methods** were used: analysis and systematization of literary, scientific, methodical and other sources on the investigated subject; method of Laser Doppler flowmetry (LDF-metry) to study the peculiarities of microcirculation of blood flow on different functional tests with the following amplitude and frequency analysis of the rhythmic components of blood flow; method of testing; methods of statistical processing of research results.

The study involved 192 healthy young men and women aged 17-22 years, volunteer students at the Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, who live permanently on the east coast of Ukraine. Investigations were carried out in accordance with modern bioethical requirements.

Modelling of cardiac insufficiency was carried out on pups. The experiment was carried out on 50 purebred male pikes weighing 220-260 g. The pikes were kept on standard diet.

This work obtained *new* data on features of blood microcirculation in healthy young people permanently residing in the eastern part of Ukraine. LDF-graphic registration of tissue blood flow was used to determine LDF-metric parameters of blood microcirculation in laboratory animals in normal and experimental cardiac deficiencies. *New* data on the reaction of tissue blood flow to various functional tests and peculiarities of microcirculation reactivity as well as the reaction of tissue blood flow to the action of metabolically active spores were obtained.

The data *obtained* on the peculiarities of the blood microcirculation process are of great theoretical and practical importance for understanding the mechanisms of regulation of the tissue blood flow. The possibility of correction of changes in blood microcirculation in animals with experimental cardiac insufficiency by metabolically active compounds has been demonstrated for the first time, namely Ubiquinone-10, tetrazolin and a composition consisting of vitamin E, para-oxybenzoic acid, methionine and magnesium ions (EPM-Mg). Considering the fact that doxyrubicin is a widely used drug for the therapy of oncological diseases, the results obtained may form the basis for the treatment of ubiquinone-10, titrazolin and EPM-Mg compositions to correct the side effects of doxyrubicin administration. The results of the study show indices of microcirculation parameters, which enable to reveal functional changes of the blood circulation with uses of the laser doppler method. Laser Doppler flowmetry (LDF) and recommend this method for screening examinations to reveal risk groups for the development of cardiovascular system pathologies.

Under conditions of experimental cardiac deficiency, modeled by the introduction of doxorubicin, in pups there is a decrease in all the studied indicators of LDF, indicating the oppression of microcirculatory processes.

In animals with experimental cardiac insufficiency demonstrated the efficacy of the use of metabolically active solutions – ubiquinone-10, tiotriazolin and EPM-Mg composition.

The most promising composition was EPM-Mg, which resulted in an increase in blood microcirculation indices. The results obtained can be a pathogenetic basis for the development of effective products based on metabolically active spores for prevention and treatment of cardiovascular disease.

At local short-term cooling of the surface of the tail of normal beetles with ice flakes a normotonous reaction of microvessels was observed. Changes in microcirculation indices represented the influence of neurogenic and other kinds of regulatory mechanisms of microvessels in the process of reflex sympathetic activation. This indicates that under conditions of low temperatures the adaptation of the capillary blood flow is ensured by active regulatory mechanisms.

In the course of the occlusion test a sharp decrease in the microcirculation parameter was observed in the examined normal animals. This is explained by the outflow of blood from the microcirculation vessels. After the end of the occlusion and for the next 3-5 weeks the response of the microcirculation parameter in the course of renewed blood flow was registred. The increase of microcirculation parameter is caused by the state of neurogenic regulation, which provides the required level of tone of microvessels.

By means of LDF-metry three types of LDF-grams were detected in young children, which corresponded to three types of blood microcirculation: aperiodic LDF-gram corresponded to the normoemic type of blood microcirculation, sinusoidal LDF-gram corresponded to the hypoemic type of blood microcirculation, monotonic LDF-gram corresponded to the hyperemic type. Most of the examined students had monotonous high-amplitude type II LDF-gram (48,4%), which was recognized as hyperemic type of blood microcirculation.

Different level of reactivity to the test with respiratory stasis is caused by peculiarities of blood microcirculation. Thus, the highest reactivity of microvessels was found in students with normocompetent type of blood microcirculation, in

hyperemic type the reactivity level was significantly lower, in hypocompetent type it was of average value.

The average level of tissue blood flow reactivity to the cold test in 17-22 year old students was 49,34%.

The greatest resistance at the occlusion test was in patients with hypoelectric type of microcirculation. Capillary blood flow resistance was lower in patients with normocompetent and hyperemic types of microcirculation. These differences are caused by the state of neurogenic regulation, which provides the required level of tone of microvessels, and peculiarities of blood flow in the microcirculatory system.

According to LDF-metry in the examined students under intensive physical strain there is a significant increase in indicators of the state of microcirculation of the blood: 6% increase in the microcirculation parameter, 28% increase in the mean square deviation and 45% increase in the output value of the coefficient of variation. This dynamics of indicators of microcirculation of the blood shows that under the influence of physical stress in humans formed significant functional reserves for pererospodiluem blood flow and for more thorough intra-orginal capillary blood flow.

Our findings about the functional state of blood microcirculation system in the organism of young children in functional tests open up prospects for further in-depth study of the consequences of intensive physiological changes, functional disruptions and the emergence of pathological processes.

A comparative analysis of the obtained results allows us to classify the studied juvenile patients with a hypoelectric type of microcirculation into the potential risk group for the development of pathologies of the cardiovascular system, particularly cardiac insufficiency and recommend laser Doppler flowmetry for screening examinations to reveal these risk groups.

Key words: blood microcirculation, cardiac insufficiency, reactivity of tissue blood flow, resistance, functional tests, metabolically active reagents.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Горбань Д. Д., Юсупова О. В., Собіщанська М. І., Чорна В. Г. Особливості мікроциркуляції крові у студентів. Біологічний вісник. 2015; 3: 122-128. DOI: 10.15421/2015031. Фахове наукове видання ВАК України (біологічні науки) та індексується в міжнародній науковій базі даних Web of Science.
2. Горбань Д.Д., Станішевська Т.І., Горна О.І. Особливості резистентності капілярного кровотоку у студентів при оклюзійній пробі. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. 2016; 10: 154-160. DOI: 10.29038/2617-4723-2016-337-12-156-160. Фахове наукове видання ВАК України (біологічні науки).
3. Горбань Д.Д., Дзюба В. О., Кучменко О. Б., Яковійчук О. В. Дослідження змін в роботі мікроциркуляторної системи щурів за умов введення доксорубіцину та метаболічних препаратів корекції. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1(148): 375-380. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-375-380. Фахове наукове видання ВАК України (біологічні науки) та індексується в міжнародних наукових базах даних Index Copernicus та Ulrichs Web.
4. Horban D., Stanishevskaya T., Gorna O., Yusupova O. Features of blood`s microcirculation at physical loads. Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science», 2020; 4(25): 4-7. DOI: 10.15587/2519-8025.2020.217693. Фахове наукове видання ВАК України (біологічні науки) та індексується в міжнародних наукових базах даних Index Copernicus та Ulrichs Web.
5. Горбань Д. Д., Станішевська Т. І., Горна О. І. Особливості гемодинаміки у пубертатний та постпубертатний етапи онтогенезу людини. Вісник Запорізького національного університету. 2020; 1: 50-58. DOI <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2020-1-07>. Фахове наукове видання ВАК України (біологічні науки).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації в зарубіжних спеціалізованих виданнях:

6. Horban D. Changes of capillary blood flow during the local hyperemia. International independent scientific journal. 2021; 29: 9-12. The journal is indexed in Index Copernicus, Ulrichs Web, Google Scholar.

7. Horban D Reactivity of students` tissue blood flow during the test with bated breath. German International Journal of Modern Science. 2021; 15:4-7. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-15-4-7. The journal is indexed in Index Copernicus, Ulrichs Web, Google Scholar.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Горбань Д.Д. Вивчення особливостей мікроциркуляції крові за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії. Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні питання біології та медицини», м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. Суми: ФОП Цьома С.П., 2017: 17-20.

9. Горбань Д.Д. Особливості мікроциркуляції крові під впливом лікарських засобів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку»: Зб. наук. праць. Переяслав-Хмельницький, 2018; 41: 7-10.

10. Горбань Д.Д. Вплив лікарських засобів на мікроциркуляцію крові. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «ScienceMax II». Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018: 4-7.

11. Горбань Д.Д., Кучменко О.Б., Дзюба В.О. Поєднаний вплив доксорубіцину та вітамінних препаратів на показники мікроциркуляції крові у щурів. IV Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки» (присвячена 100-річчю від дня народження академіка Петра Григоровича Богача). Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2018: 60-63.

12. Горбань Д.Д., Ревіна Д.О., Сажнев М.Ю. Визначення показників фізичного розвитку студентської молоді у рамках здоров`язберезувальної

поведінки. Матеріали другого міжнародного симпозиуму «Освіта і здоров'я підрастаючого покоління. Київ: Алатон, 2018; 2: 25-28.

13. Горбань Д.Д., Махонько Ю.О. Показники мікроциркуляції крові при впливі доксорубіцину та вітамінних препаратів. Сучасна наука: тенденції та перспективи: Матеріали Всеукраїнської Internet-конференції молодих вчених, 14-18 травня 2018 р.. Мелітополь, 2018: 63-66.

14. Горбань Д.Д., Власенко А.Ю. Зміни шкірного кровотоку при помірному фізичному навантаженні у студентів. Актуальні проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук: зб. матер. Міжнар. наук.практ. конф., 5 груд. 2019 р. Луцьк, 2019: 174-175.

15. Горбань Д.Д., Станішевська Т. І., Ісмаїлова Е. Е. Виявлення зміни резистентності тканинного кровотоку на оклюзійну пробу. V Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки». Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2019: 121-124.

16. Горбань Д.Д. Динаміка реактивності капілярного кровотоку при затримці дихання. Сьогодення біологічної науки: матеріали III Міжнародної наукової конференції, 15-16 листопада 2019 р. Суми: ФОП Цьома С. П., 2019: 23-25.

17. Горбань Д.Д., Горна О.І. Вивчення резистентності тканинного кровотоку при ішемії у студентів. Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XVI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів, присвяченої 75 річниці створення біологічного факультету Львівського національного університету ім. І. Франка та 90 річниці від дня народження проф. М.П. Деркача. Львів, 2020: 175-176.

18. Горбань Д.Д., Станішевська Т. І., Горна О.І. Виявлення реактивності капілярного кровотоку при затримці дихання. VI Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки». Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2020: 114-116.

19. Горбань Д.Д., Горлачова А.О. Показники тканинного кровотоку у осіб юнацького віку. Збірник наукових публікацій I Всеукраїнської

студентської науково-практичної конференції: «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук». Житомир, 2021: 18-21.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

20. Горбань Д.Д. Вивчення особливостей мікроциркуляції крові за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Біологія. 2017; 42: 62-66.

21. Горбань Д.Д. Діагностика впливу доксорубіцину та вітамінних препаратів на показники мікроциркуляції крові у щурів. Фізіологічний журнал. 2019; 65(3): 75-76.

22. Horban Daria, Babienko Volodymyr, Stanishevskia Tetiana. Dynamics of blood`s microcirculation indicators at physical loads. Contemporary technologies in the educational process: Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and Applied Arts. Publishing House of Katowice School of Technology, 2020. Monograph 40: 228-232.

23. Horban D., Nalyvaiko L. Influence on the work of rats microcirculatory system by using doxorubicin and metabolic drugs. Education in the post-coronavirus world: the place of information and innovative technologies: Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and Applied Arts. Publishing House of Katowice School of Technology, 2020. Monograph 41: 340-346.

24. Gorna Oksana, Stanishevskia Tatiana, Kopulova Tatiana, Yusupova Olga, Horban Daria. Research of the somatic health of student youth using information and communication technologies. ICSF 2020: E3S Web of Conferences. 2020; 166 (10034). <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202016610034>. The Web of Conferences is indexed in SCOPUS.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ.....	26
1.1. Морфофункціональні особливості мікроциркуляції крові.....	26
1.2. Сучасні методи дослідження тканинного кровотоку.....	35
1.3. Особливості пристосування системи мікроциркуляції крові до патологічних станів.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	69
2.1. Характеристика осіб юнацького віку, долучених до дослідження.....	69
2.2. Оцінка рівня соматичного здоров'я.....	70
2.3. Методика лазерної доплерівської флоуметрії та характеристика основних параметрів мікроциркуляції.....	71
2.4. Визначення реактивності мікросудин при різних дозованих навантаженнях.....	83
2.4.1. Визначення реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання.....	83
2.4.2. Визначення реактивності тканинного кровотоку за допомогою холодової проби.....	84
2.4.3. Визначення резистентності капілярного кровотоку за допомогою оклюзійної проби.....	85
2.4.4. Проба з дозованим фізичним навантаженням.....	87
2.5. Моделювання серцевої недостатності у тварин та схема введення метаболічно активних сполук.....	88
2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	89
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ У ТВАРИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	90

3.1. Особливості мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю та за дії метаболічно активних сполук.....	90
3.2. Особливості мікроциркуляції крові у тварин при дозованих навантаженнях.....	104
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ РЕАКТИВНОСТІ ТКАНИННОГО КРОВОТОКУ У ЛЮДИНИ.....	109
4.1. Особливості показників мікроциркуляції крові в обстежених осіб юнацького віку.....	109
4.2. Особливості реактивності тканинного кровотоку у студентів на різні функціональні проби.....	117
4.2.1. Реактивність мікросудин на пробу із затримкою дихання.....	117
4.2.2. Реактивність мікроциркуляції крові при холодовій пробі.....	124
4.2.3. Резистентність капілярного кровотоку при оклюзійній пробі.....	129
4.2.4. Динаміка показників тканинного кровотоку після фізичного навантаження.....	135
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	140
ВИСНОВКИ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТКИ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЧС	амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку
Перф. од.	перфузійні одиниці
ПМ	параметр мікроциркуляції
ПМ _{вих.}	вихідне значення тканинного кровотоку
ПМ _{мін.}	мінімальне значення параметру мікроциркуляції
ПМ _{мак.}	максимальне значення кровотоку у період відновлення
ПМ _{відн.}	параметр мікроциркуляції у період відновлення
РКК	реактивність капілярного кровотоку
СКВ	середнє квадратичне відхилення
ЦНС	центральна нервова система
СF	пульсові коливання кровотоку
HF	високочастотні дихальні коливання кровотоку
Kv	коефіцієнт варіацій
LF	низькочастотні вазомоторні коливання кровотоку
VLF	низькочастотні метаболічні коливання кровотоку

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Відомо, що в будь-якій експериментальній вибірці існують особини більш-менш сенситивні до впливу, а різниця в чутливості може бути настільки значна, що усереднення призведе до нівелювання результату. Стає очевидним, що типологічний поділ перспективний для адекватної оцінки стану фізіологічних систем в нормі і при навантаженні, що підтверджується численними дослідженнями в різних сферах фізіології [5, 17, 23, 28, 68]. Разом з тим показано, що типологічні особливості людини і тварин знаходяться в тісній кореляції з різними фізіологічними показниками, в тому числі і з показниками системи мікроциркуляції [7, 14, 64], яка є найважливішою ланкою енергетичного і трофічного обміну. Станом мікрогемодинаміки визначається гомеостаз і адаптаційні резерви організму. Порушення в даній ланці судинної системи лежать в основі різних патологічних станів або корелюють з їх розвитком [18, 28, 31, 44]. Тому великий інтерес представляє вивчення компонентів мікроциркуляції і механізмів її регуляції в різних умовах як діагностичного, так і прогностичного аспекту в оцінці функціонального стану організму.

Для існування живого організму необхідні постійні системи циркуляції рідин, завдяки яким по організму транспортуються поживні речовини та виводяться продукти обміну. Минуло трохи більше ніж три з половиною століть відтоді, як Вільям Гарвей довів, що кров в організмі рухається по замкнутому колу. Протягом минулих років зусилля дослідників були спрямовані на вивчення різних ланок, складових системи кровообігу. До кінця XIX століття склалися уявлення про три відділи, кожен з яких виконує свої функції: артеріальний, венозний, мікроциркуляторний. У подальшому продовжувалися дослідження [24, 27, 30, 31, 38, 54, 65, 101], результатом яких є доказ значення периферичного кровообігу, що істотно впливає на функціонування як окремих клітин, так і організму в цілому.

Постійний прогрес методів аналізу мікроциркуляції [7, 12, 23, 38, 67, 89] сприяв успіхам в отриманні нових даних і розробці поглиблених теоретичних уявлень про шляхи транспорту біологічних рідин. Все більше деталізується загальний план будови судинних комунікацій, що складають русло мікроциркуляторного кровотоку. Саме завдяки мікроциркуляції крові в органи доставляється кисень і глюкоза, амінокислоти і жири, вітаміни і мінеральні речовини, гормони і антитіла; саме вони забезпечують підтримку водного балансу і локальної температури; їй же належить важлива роль в підтримці тканинного гомеостазу.

Важливим етапом дослідження мікросудинної системи є вивчення резервних можливостей мікросудин, тобто вивчення реактивності системи мікроциркуляції крові. Експериментів у цьому напрямку недостатньо, щоб створити цілісну картину про особливості динаміки кровотоку при впливі різних факторів життєдіяльності організму – як нормальних, так і патологічних. У той же час недавні дослідження [13, 25, 27, 29, 38, 48, 56, 66] дозволяють нам судити про мікросудинну мережу як важливий компонент серцево-судинної системи, у якій спостерігаються найбільш важливі події в процесі адаптації організму до різних впливів.

У даний час одним з найважливіших методів дослідження мікроциркуляції крові є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), яка є методом комплексної неінвазивної оцінки стану тканинного кровотоку на рівні капілярів і є, безсумнівно, актуальним методом діагностики порушень мікроциркуляції крові. Коливання тканинного кровотоку є результатом суперпозиції активних і пасивних модуляцій. Випадання тих чи інших ритмічних складових флаксмоцій трактуються як «спектральне звуження» ЛДФ-грами [83, 92], що може служити діагностичним критерієм порушень механізмів регуляції мікроциркуляції крові.

Аналізуючи дослідження особливостей мікроциркуляції крові на світовому рівні, більшість робіт присвячено дослідженню процесів кровотоку при патологічних станіх. Такі вчені як, Friese R. S., Edwards K. M. [101]

проводять дослід, що направлені на вивчення процесів кровотоку при гіпертензії. Mills P. J., Heller M. J., Lefkowitz R. B., Schmid-Schönbein G. W. [100, 101] досліджують показники крові при впливі ферментів. Shoucri B. M., Edwards K. M. [101] розглядають генетичні особливості параметрів мікроциркуляторного русла.

Роботи В. І. Козлова, Ф. Б. Литвина, М. В. Морозова, Т.І. Станішевської, О. М. Чуян та інших [25, 27, 41, 48, 64, 77] присвячені огляду онтогенетичних особливостей мікроциркуляції крові у здорових людей. У роботах цих вчених наведені індивідуально-типологічні особливості капілярного кровотоку у дітей, підлітків та юнаків, розглядається динаміка мікроциркуляторного русла в процесі онтогенезу, вивчаються резервні можливості кровотоку при різних функціональних проб та при фізичному навантаженні у спортсменів.

Не зважаючи на значний інтерес і актуальність до вивчення гемодинамічних процесів, особливості мікроциркуляції крові у здорових людей сьогодні не так широко розкриті, як у клінічних діагнозах. На сьогоднішній день не обґрунтовані нормативні показники параметрів кровотоку в здорових тканинах людини за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ-метрія).

Також у тварин метод ЛДФ-метрії у хронічних експериментах практично не використовується, що значно обмежує фізіологічні дослідження. Разом з тим, тварини є незамінним об'єктом для моделювання різних адаптаційних станів [44, 55, 78, 95, 98, 104], в тому числі і стресу, який часто неможливо відтворити у людини. Крім того, у вітчизняній і закордонній літературі відсутні дані про виявлені за допомогою ЛДФ-метрії типологічні особливості мікроциркуляції у щурів.

Таким чином, нами були проведені дослідження особливостей мікроциркуляції крові, її реактивності під дією різних функціональних проб у людей та при дії метаболічно активних сполук у тварин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження було виконане у науково-дослідній лабораторії фізіологічних досліджень кафедри анатомії та фізіології людини та тварин Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького у рамках комплексної науково-дослідної теми кафедри «Психосоматичні особливості здоров'я студентської молоді» (реєстраційний номер 0120U101436).

Тему дисертації затверджено Вченою радою Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького (протокол 7 від 28.11.2017 р.), затверджено в уточненому формулюванні Вченою радою Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького (протокол 18 від 29.06.2021 р.).

Об'єкт дослідження – особливості мікроциркуляції крові в осіб юнацького віку та дослідних тварин.

Предмет дослідження – показники мікроциркуляції крові при дозованих навантаженнях та дії метаболічно активних сполук.

Мета дослідження: виявити особливості циркуляції крові на прикладі мікроциркуляції в осіб юнацького віку з різною резистентністю при дозованих навантаженнях та у тварин на тлі стресу за дії метаболічно активних сполук.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю.
2. Простежити вплив метаболічно активних сполук на показники мікроциркуляції у тварин з експериментальною серцевою недостатністю.
3. Визначити особливості мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю при дозованих навантаженнях.
4. Виявити за допомогою методу ЛДФ-метрії основні типи ЛДФ-грам та ритмічні складові коливань тканинного кровотоку в обстежених осіб юнацького віку.

5. Проаналізувати зміни показників мікроциркуляції крові та визначити особливості реактивності тканинного кровотоку при різних функціональних пробах в осіб з різними типами ЛДФ-грам юнацького віку.

Методи дослідження:

- теоретичні: аналіз та систематизація літературних, наукових, методичних та інших джерел з досліджуваної теми;
- експериментальні: метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) для вивчення особливостей мікроциркуляції кровотоку на різні функціональні проби з наступним амплітудно-частотним аналізом ритмічних складових кровотоку; метод тестування;
- методи статистичної обробки результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі були одержані нові дані про особливості показників мікроциркуляції крові у здорових осіб юнацького віку, що постійно проживають на півдні України. За допомогою ЛДФ-графічної реєстрації тканинного кровотоку були визначені ЛДФ-метричні параметри мікроциркуляції крові у лабораторних щурів в нормі та при експериментальній серцевій недостатності. Одержані нові дані щодо реакції тканинного кровотоку на різні функціональні проби та особливості реактивності мікроциркуляції крові, а також реакції тканинного кровотоку тварин на дію метаболічно активних сполук.

Практичне значення отриманих результатів дослідження. Одержані дані щодо особливостей процесу мікроциркуляції крові мають важливе теоретичне та практичне значення для розуміння механізмів регуляції тканинного кровотоку. Вперше продемонстровано можливість корекції змін мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю за допомогою метаболічно активних сполук, а саме убіхінону-10, тіатріазоліну та композиції, що складається з вітаміну Е, параоксібензойної кислоти, метіоніну та іонів магнію. Враховуючи той факт, що доксорубіцин є широкоживаним препаратом для терапії онкологічних захворювань, отримані результати можуть стати основою для обґрунтування

застосування убіхінону-10, тіатріазоліну та композиції ЕПМ-Mg для корекції побічних ефектів від введення доксорубіцину. Обґрунтовані в результаті дослідження показники параметрів мікроциркуляції крові дають можливість виявити функціональні зміни кровообігу з використанням методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ-метрії) та рекомендувати цей метод для скринінгових досліджень з метою виявлення груп ризику розвитку патологій серцево-судинної системи. Результати дослідження впроваджені у навчальний процес Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького та Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя (акти впровадження додаються).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Було самостійно здійснено інформаційний пошук, аналіз та інтерпретацію даних джерел наукової літератури із теми дослідження. Разом із науковим керівником було сформульовано мету, ключові завдання та узгоджені методи і методики проведення дослідження. Були самостійно проведені дослідження, здійснено вимірювання показників мікроциркуляції крові та аналіз отриманих даних, написані усі розділи дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником проведено узагальнення основних результатів, обговорено висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні теоретичні і практичні результати дослідження апробовано на науково-практичних конференціях:

міжнародних: Міжнародна науково-практична конференція «ScienceMax II» (Вінниця, 2018); IV Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки» (присвячена 100-річчю від дня народження академіка Петра Григоровича Богача) (Ніжин, 2018); II міжнародний симпозіум «Освіта і здоров'я підрастаючого покоління» (Київ, 2018); XVII міжнародна науково-практична конференція «Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку» (Харків, 2019); VIII міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасний рух науки» (Дніпро, 2019); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні

проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук» (Луцьк, 2019); V Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2019); III Міжнародна наукова конференція «Сьогодення біологічної науки» (Суми, 2019); XVI Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 2020); Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2020); XVIII міжнародна науково-практична конференція «Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку» (Харків, 2020); VI Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні питання розвитку біології та екології» (Вінниця, 2020); Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (Переяслав, 2020); XVII Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 2021);

всеукраїнських: Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні питання біології та медицини» (Суми, 2017); Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку» (Переяслав-Хмельницький, 2018); Всеукраїнська Internet-конференція молодих вчених «Сучасна наука: тенденції та перспективи» (Мелітополь, 2018); I Всеукраїнська студентська науково-практична конференція «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, 2021).

Публікації. Результати дослідження висвітлено в наукових працях, з яких: 5 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у закордонних наукових виданнях, 5 статті в інших наукових виданнях та 12 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових Всеукраїнських та Міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків, містить 29 рисунків і 13 таблиць. Повний обсяг дисертації становить 161 сторінка, з основного тексту – 147 сторінок.

РОЗДІЛ 1

АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ

1.1. Морфофункціональні особливості мікроциркуляції крові

На сьогодні, вивчення проблем мікроциркуляторного русла насамперед пов'язано з дослідженням закономірностей руху крові по капілярах, де реалізується транспортна функція серцево-судинної системи і забезпечується обмін речовин. Так, система мікроциркуляції крові являє собою структурно і просторово впорядковані та взаємопов'язані кровоносні та лімфатичні судини, їх складові частини, навколишня сполучна тканина, що забезпечують процеси обміну на рівні клітин та тканин [43, 74].

Мікроциркуляторне русло об'єднує всі шляхи кровотоку. Так, встановлено, що воно складається з мікрорегіонів, модулів, гістонів, які впорядковані залежно від їх функціонального значення [27, 82].

У гемодинамічному відношенні мікроциркуляторне русло являє собою складну багатоканальну систему, яка складається з судин різного діаметру, що послідовно та паралельно пов'язані між собою. Місце і роль кожної мікросудини унікальна та залежить від шляхів кровотоку та механізмів регуляції процесів, що відбуваються у певному органі [27]. Тобто, капіляри є специфічними для певного органу. Це пояснюється тим, що капіляри є обов'язковою частиною серцево-судинної системи та одночасно є частиною того органу, де знаходяться. Капіляри проходять весь шлях філо- та онтогенетичного розвитку разом з клітинами органу. В результаті онтогенезу окремого органу, капіляри об'єднуються у єдиний структурно-функціональний комплекс [30, 82] з навколишньою сполучною тканиною, і, особливо, паренхіматозними клітинами органів. Функції капілярів будуть підпорядковані метаболічним потребам клітин певного органу [94].

У мікроциркуляторне русло об'єднують певні мікроскопічні структурні судини (рис. 1), які беруть участь у здійсненні поетапного транспорту крові з артеріальної системи у венозну. Артерії, які наближаються до органу, багаторазово діляться і одночасно зменшуються у діаметрі. Найбільш дрібні з них переходять на органному та тканинному рівнях послідовно в артеріоли, прекапіляри і капіляри, які дають початок кореневим венозним судинам – посткапілярам і венулам [27, 43].

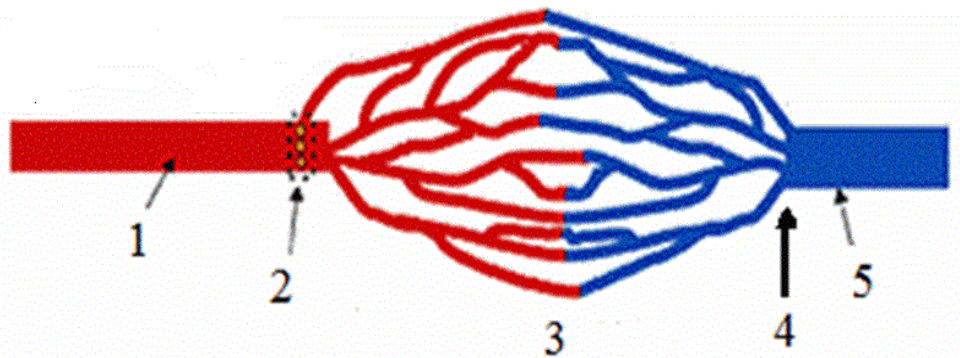


Рис. 1.1. Структура мікроциркуляторного русла

Примітки: 1 – артеріола, 2 – прекапіляри, 3 – капіляри, 4 – посткапіляри, 5 – венула.

Мікроциркуляторне русло влаштовано по мережевому типу на рівні артеріол і венул та за класичним типом – на рівні капілярів. Артеріоли утворюють замкнуту кільцеподібну мережу, від якої відходять прекапіляри. Вони далі діляться на капіляри. Далі ці мікросудини збираються в посткапіляри, потім у венули, які знову утворюють замкнуті мережі [43].

Гемодинаміка у системі мікроциркуляції крові визначається внутрішніми силами кровообігу та метаболічними потребами клітин [17, 35, 49, 58]. Мікроциркуляція починається там, де мікросудини структурно об'єднані у єдиний функціональний блок, або модуль, який обслуговує певний орган [94].

Більшість авторів [27, 43, 68, 70] у мікроциркуляторному руслі крові виділяють кілька функціональних відділів:

- ланка приливу та розподілу крові, до якого відносяться артеріоли та прекапіляри;
- ланка обміну – капіляри;
- посткапіляри та венули.

У першій артеріальній ланці здійснюється контроль за рівнем кровотоку за допомогою зміни просвіту артеріол, закриттям прекапілярних «кранів», перекриттям кровотоку через артеріоло-венулярні анастомози. Тобто, вони регулюють приток крові до органа, тому їх ще називають «кранами судинної системи». За допомогою цієї ланки регулюється кількість крові, що надходить у різні відділи капілярних мереж [27].

Артеріолярне русло є однією з найважливіших структур, що забезпечує надійність тканинного кровотоку при зміні функціональної активності клітин у різних тканинах та плавності перерозподілу кровотоку між функціонально навантаженими і структурами, що «відпочивають» [43].

Стінка артеріоли містить один ряд міоцитів. У прекапілярних артеріолах м'язові клітини розташовані поодинокі, відстань між ними збільшується у дистальних відділах. Перед початком капілярів можуть бути розташовані прекапілярні сфінктери, які регулюють надходження крові до органів. Ці сфінктери є відгалуженням артеріол. В прекапілярних сфінктерах містяться останні в артеріальному руслі гладкі м'язові клітини – зазвичай 2-3 клітини. Під час скорочення сфінктер стискається і в капіляр не надходить кров. [43].

Артеріоли переходять в прекапіляри, в яких м'язовий шар вже не суцільний і м'язові клітини розкидані по судині. Далі прекапіляри переходить в капіляри [27].

Капіляри забезпечують обмін речовин. У всьому діапазоні функціональних станів органу постійно змінюється об'єм всієї мережі капілярів та швидкість кровотоку в них. При цьому стан кожного капіляра визначається місцевими умовами тканинного метаболізму та особливостями гемодинаміки у судинній системі в цілому [8, 32, 45, 65, 70].

Стінки капілярів побудовані з одного шар ендотелію, які лежать на базальній мембрані.

Розрізняють три види капілярів: невікончасті (безперервні), вікончасті та перервні [27].

Безперервні мають суцільну базальну мембрану і щільно розміщені ендотеліоцити. Поміж клітинами є численні пори діаметром 3-5 нм. Звичайно, такі капіляри пропускають лише низькомолекулярні речовини: неорганічні речовини, глюкозу, амінокислоти, воду тощо. Вони знаходяться в тих тканинах і органах, де немає потреби переносити високомолекулярні сполуки – у скелетних і гладких м'язах, легенях, нервовій, жировій тканинах.

У вікончастих капілярах шар ендотеліоцитів пронизаний отворами – віконцями до 0,1 мкм діаметром, базальна мембрана суцільна. Капіляри цього типу знаходяться в органах, де через їхню стінку повинні проходити значні об'єми рідини або відносно великі молекули: у нирках, шлунково-кишковому тракті, екзо- та ендокринних залозах [27].

Капіляри перервного типу мають значні проміжки між ендотеліоцитами. Це дає змогу їм пропускати не тільки макромолекули, а й навіть цілі клітини. Такі капіляри є в кістковому мозку, селезінці, печінці. Їх називають синусоїдними [43].

Також існують капілярні сітки:

- у нирці – артеріальна сітка, де капіляри розміщені між двома артеріями;
- в печінці – венозна сітка, у якій капіляри розташовані між двома венами.

Середній капіляр має радіус від 2-3 до 6 мкм, довжину 750 мкм. Якщо площа поперечного перерізу капіляра 30 мкм^2 , то обмінна площа складає близько 14000 мкм^2 .

Швидкість кровотоку в капілярі найменша – 0,3 мм/с, що дозволяє кожній частці крові (наприклад, еритроциту) знаходитися у ньому близько 2-3 с. У стінках капілярів м'язових волокон немає, тому за регуляцію

кровотоку через них відповідають артеріоли і венули.

Об'єм крові, що надходить до капілярів, залежить від просвіту як артеріол, так і венул. Розширення артеріол, які розташовані попереду, інтенсифікує кровоток, підвищує тиск у капілярах. У результаті капіляри пасивно відкриваються. Звуження артеріол, навпаки, зменшуючи кровоток, забезпечує закривання капілярів [43, 101].

Оскільки стінка капілярів складається з одного шару ендотеліальних клітин, між якими наявні ще й вузькі щілини, то це забезпечує можливість вільного обміну між кров'ю і тканинами. Проте найбільший внесок (майже 50%) у створення загального судинного опору роблять кінцеві артерії й артеріоли, через що й дістали назву судин опору. Капіляри також беруть участь у загальному опорі. Опір післякапілярних судин – венул і вен – дуже незначний (6-7%) [27].

Артеріо-венулярні анастомози забезпечують скидання крові без переходу її через капілярне русло. У стані спокою частина капілярів закрита.

Посткапілярні венули (діаметр 8-30 мкм) переходять до збиральних венул, а далі – до дрібних збиральних вен [43].

Структурні особливості третьої ланки мікроциркуляторного русла лежать в основі безлічі фізіологічних функцій венозного русла, серед яких найважливішими є: дренажна, евакуаторна та депонуюча [74].

При вивченні розвитку серцево-судинної системи на різних етапах онтогенезу особливий інтерес представляють морфофункціональні зміни в системі мікроциркуляції. В онтогенезі відбувається не тільки формування і послідовне розгортання матеріальної структури мікроциркуляторного русла в просторі, але водночас і послідовне ускладнення його функціонування.

Перебудова системи мікроциркуляції крові протікає протягом усього онтогенезу. Тільки після досягнення статевозрілого стану організму вона досягає того ступеня структурної завершеності, яка забезпечує досконалість функціонування в мінливих умовах навколишнього середовища [28, 30].

У процесі ремоделювання мікроциркуляторного русла змінюються кількість та щільність мікросудин, їх довжина та діаметр, орієнтація у просторі. Якісні перетворення мікросудин у постнатальному онтогенезі ведуть до кількісних змін структурних параметрів мікроциркуляторного русла. У дослідженнях з вивчення розвитку мікроциркуляторного русла у постнатальному онтогенезі людини в різних органах показано, що діаметр капілярів з віком збільшується. Достовірне збільшення діаметра капілярів відзначають при вивченні мікроциркуляції у серці [17, 24, 49, 60], твердій мозкової оболонки спинного мозку [10, 38], ясна зуба [33, 34, 35, 85], кон'юнктиві очного яблука [16, 22].

Система кровообігу є чи не найголовнішою системою людського організму. Саме завдяки їй всі органи і системи організму отримують необхідні поживні речовини та кисень і виділяють назовні продукти обміну, які є токсичними для організму. Система кровообігу також розносить по організму гормони, які здійснюють ендокринну регуляцію діяльності організму. Завдяки руху крові по судинах (гемодинаміці) тканини отримують всі необхідні для життєдіяльності речовини та виділяють продукти метаболізму. Таким чином підтримується гомеостаз [27].

Регуляція системного кровообігу здійснюється переважно центральними нервовими й гуморальними механізмами та місцевими механізмами [19, 24, 40].

Місцеві механізми – як гуморальні, так і нервові відіграють у цих процесах незначну роль. Місцеві міогені механізми пов'язані з розтяганням стінки судин, механічним відкриттям кальцієвих каналів, входом Ca^{2+} , підвищенням сили скорочення (звуження судини) та зростанням динамічної зони контакту – посиленням скорочення. До місцевих нервових механізмів відносять аксон-рефлекс та місцеві гуморальні системи.

Центральні механізми регуляції кровообігу обумовлені симпатичними й парасимпатичними рефlekсами автономної нервової системи, які можуть бути як умовними, так і безумовними, власними та спряженими.

Здійснюються вони гемодинамічним центром і спрямовані на забезпечення об'ємного кровообігу. Це досягається підтриманням необхідного градієнта тиску та регуляції периферичного опору внаслідок регуляції хвилинного об'єму кровообігу [24, 58].

Гуморальний вплив найчастіше зумовлений взаємодією вазоактивних речовин із рецепторами мембран. Так, більшість судин на мембранах гладких м'язових клітин мають α - і β -адренорецептори. Взаємодія адреналіну (норадреналіну) з цими рецепторами може спричинити виникнення різних ефектів. Активація α -адренорецепторів призводить до звуження судин. Взаємодія із β -адренорецепторами супроводжується розслабленням гладких м'язових клітин [15].

Найбільший вплив на судинний тонус мають гормони мозкового шару надниркових залоз адреналін і норадреналін. Обидва гормони виділяються у кров під час підвищення тонуру симпатичної нервової системи, спричинюючи звуження кровоносних судин і підвищення артеріального тиску. Реакції судин на адреналін і норадреналін залежать від співвідношення у них названих рецепторів і від їхньої чутливості до відповідних гормонів [15].

Адреналін може не тільки звужувати, а й розширювати судини, оскільки він активує як α -, так і β -адренорецептори. Активація перших зумовлює звуження судин, а других – розширення їх. Адреналін звужує ті судини, в яких переважають α -адренорецептори (судини шкіри, органів черевної порожнини) і розширює судини скелетних м'язів та серця, де переважають (β -адренорецептори). У фізіологічній концентрації він взаємодіє з більш чутливими до нього β -адренорецепторами, що викликає розширення судини. У високій концентрації гормон взаємодіє з α -адренорецепторами і спричиняє звужування судини.

На відміну від адреналіну норадреналін, діючи переважно через α -адренорецептори, тільки звужує кровоносні судини в усіх органах і підвищує артеріальний тиск. Такий вплив він має навіть у невеликій концентрації.

Вазопресин – гормон задньої частки гіпофіза, є антидіуретичним гормоном. Вазопресин значно звужує кровоносні судини, особливо артеріоли. У фізіологічних концентраціях вплив вазопресину виявляється лише на нирки [15].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система є одним із найпотужніших судинозвужувачів. Під впливом ангіотензину-II зростає виділення корою надниркових залоз гормону альдостерону, який посилює зворотне всмоктування натрію й води в нирках і травному каналі. Це також підвищує артеріальний тиск внаслідок збільшення об'єму крові [101].

Серотонін також звужує судини внаслідок прямого впливу на гладкі м'язи стінки судин, а діючи через ЦНС, навпаки, розширює їх, знижуючи артеріальний тиск. Виробляється в слизовій оболонці кишківника, синтезується деякими нейронами головного мозку і тромбоцитами. При руйнуванні тромбоцитів серотонін виділяється у кров як тромбоцитарний фактор гемостазу і, звужуючи кровоносні судини, зменшує кровотечу, що сприяє утворенню тромбу [15].

Симпатична адренергічна іннервація є універсальною, оскільки охоплює судини всіх органів і тканин тіла. Вона підтримує судинний тонус, а її збудження звужує кровоносні судини.

Роль парасимпатичної нервової системи в безпосередній іннервації судин незначна. Парасимпатична іннервація охоплює менше органів (секреторні залози, статеві органи) і здебільшого розширює їх судини не прямо, а за допомогою фізіологічно активних речовин, які виробляються під час посиленого функціонування, що зумовлено збудженням парасимпатичних волокон [27].

Для розуміння законів гемодинаміки слід пригадати основні закономірності руху крові по судинах. До особливостей кровотоку слід віднести чинник одnobічного руху крові, який зумовлений різницею тисків (градієнтом тисків) на початку і на кінці судинної системи, і його сталість, що пов'язана з еластичністю судин [30].

Майже у всіх відділах судинної системи кровоток має ламінарний характер – кров рухається окремими шарами паралельно до осі судини. Водночас із ламінарним для судинної системи характерний і турбулентний рух крові – рух із завихреннями, який виникає у місцях розгалуження та звуження артерій, у ділянках згинів судин. Розгалужуючись і утворюючи сплетіння, вони утворюють складну мережу трубок. Якби судини являли собою жорсткі трубки, заповнені водою, то для такої системи були б повністю справедливі усі закони гідродинаміки [27].

У капілярах при найменшій швидкості кровотоку спостерігається і найменша в'язкість крові. Це обумовлено тим, що елементи крові, в тому числі й еритроцити як частинки з найбільшою густиною на одиницю об'єму й таким самим зарядом, як у стінки судин, вишиковуються в центрі просвіту судини, де найбільша швидкість течії, та рухаються змієюю. На швидкість течії крові в судинах впливає не тільки градієнт тиску, а й тонус судин та її кількість на вдиху й видиху [43].

Кров у судинах рухається під різним тиском. Це обумовлено різним діаметром судин. Так, в артеріолах швидкість дорівнює 80/60 мм рт. ст., у капілярах – 30/10 мм рт. ст., у венах, розташованих далеко від серця – 5-10 мм рт. ст.. Що стосується об'ємної швидкості кровотоку, то вона вповдовж усієї кровоносної системи однакова і становить у середньому 80-90 мл/с, або 5 л/хв. [43].

Капіляри здатні закриватись і відкриватись, завдяки чому і змінюється їх кількість, тобто кількість видимих капілярів, що функціонують. Проте капіляри позбавлені гладком'язових клітин, тобто не здатні до скорочення. Тому механізм, що здійснює закривання та відкривання капілярів, знаходиться в ділянці відгалуження капіляра від артеріоли. Там знаходяться передкапілярні сфінктери, які й здійснюють регуляцію капілярного кровообігу шляхом припинення чи відновлення доступу крові до капілярів. Таку саму функцію виконують найближчі до капілярів ділянки артеріол – метартеріоли [27].

Функція передкапілярних сфінктерів і артеріол регулюється двома механізмами: судинозвужувальним (вазоконстрикторним) та судинорозширювальним (вазодилаторним) [83].

Капіляри відкриваються і закриваються не всі одночасно, а по чергово з періодичністю від 3-20 с до 2-5 хвилин. Поки одні капіляри відкриті і живлять прилеглі до них клітини, що утворюють навколо кожного капіляра своєрідний тканинний циліндр, інші капіляри закриті – в їх тканинних циліндрах накопичуються метаболіти. Через певний час закриті капіляри відкриваються, а попередні, вимивши з тканин метаболіти, закриваються. Так здійснюється функціонування капілярів, завдяки чому кровоносна система, використовуючи відносно невеликий об'єм крові, по черзі живить усі тканини і клітини тіла. При цьому артеріальний тиск залишається сталим [43].

1.2. Сучасні методи дослідження тканинного кровотоку

Існує ряд методів вивчення стану мікроциркуляції крові.

Перше за все, це мікроскопічна техніка – телевізійна з використанням комп'ютерної обробки. Це офтальмоскопія, мікроскопія судин шкіри, нігтьового ложа. Вони дозволяють оцінити структуру та діаметр мікросудин, стан їх тонусу, виявити різні внутрішньо- та позасудинні зміни [7, 33, 99]. Але дані методи дослідження, як зазначає В. І. Козлов, вкрай трудомісткі і непридатні для скринінгової оцінки [29].

Окрім цього існують інші методи оцінки тканинного кровотоку, зокрема оклюзійна плетизмографія, вимивання радіоактивних ізотопів, флуоресцентна мікроангіографія, введення мічених мікросфер та інші. Але деякі з них знайшли застосування лише у експериментальній медицині через складність застосування, інші – пов'язані з необхідністю використання коштовного обладнання.

Найбільш доступним нині методом дослідження тканинного кровотоку є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ).

Метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) вперше була запропонована М. Штерном. У 1977 році був створений перший апарат ЛДФ для клінічного застосування G. Holloway і P. Watkins [89, 96]. Об'єктом дослідження була шкіра на верхній або нижній кінцівки.

Застосування ЛДФ показало, що при серцевій недостатності з прогресуванням недостатності кровообігу спостерігається зниження швидкості тканинного кровотоку. Причому, якщо у нормі на кровоток шкіри припадає близько 5% хвилинного об'єму крові, то при недостатності кровообігу цей показник знижується до 0,5% [8].

Тому, очевидно, що вивчення реакцій кровотоку шкіри на проведення будь-яких функціональних проб дозволяє оцінити характер кровотоку у мікроциркуляторному руслі, а також здійснювати непряму оцінку регуляції тону судин.

Деякі автори [8, 32, 63, 70, 76, 93] вказують, що судини шкіри володіють здатністю швидко і різноманітно реагувати на дію різних подразників. В основі цих реакцій лежать явища вазоконстрикції та вазодилатації, що викликаються судиноруховими нервами. Більшою мірою це належить до ділянок шкіри, де є велика кількість артеріоловеноулярних анастомозів. Там, де їх немає або мало, вазодилатація та вазоконстрикція обумовлені станом базального тону судин [83].

Метод ЛДФ ґрунтується на оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом (зазвичай в червоній області спектра) та аналізі амплітудно-частотного спектра відбитого від рухомих еритроцитів сигналу [1, 26, 37] (рис. 1.2).

Відбите від статичних (нерухомих) компонентів тканини, лазерне випромінювання не змінює своєї частоти, а відбите від рухомих формених клітин крові – має доплерівський зсув частоти зондуючого сигналу.

Змінна складова відбитого сигналу визначається двома факторами: кількістю еритроцитів у мікроциркуляторному руслі та їх швидкістю руху.

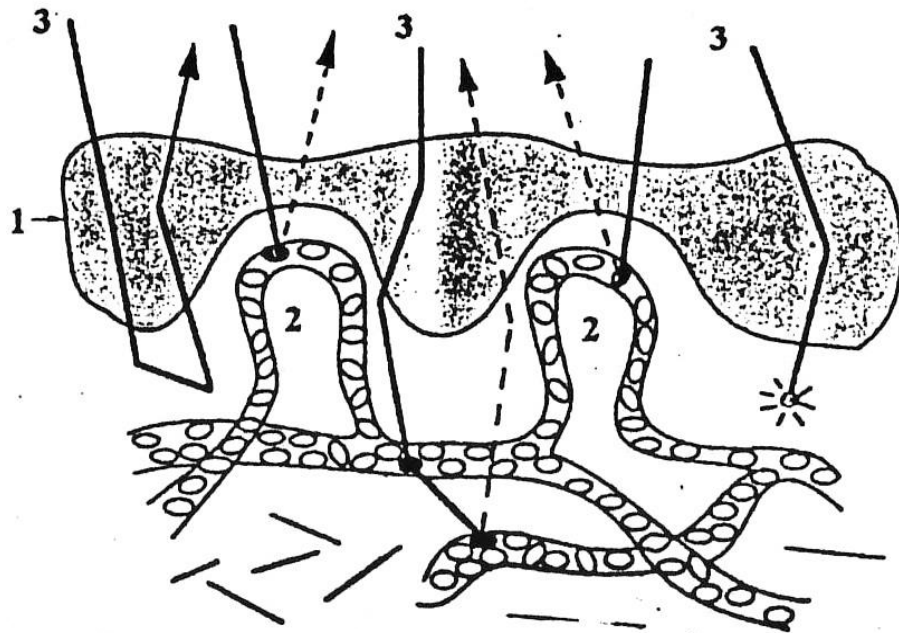


Рис. 1.2. Оптичне зондування поверхні шкіри лазерним випромінюванням при ЛДФ-метрії

Примітки: 1 – поверхня шкіри, 2 – капіляри, 3 – шляхи випромінювання.

Подальший розвиток цього методу показав [37, 90, 96, 99], що найбільш істотним є не стільки вимірювання швидкості руху еритроцитів, скільки часової мінливості потоку еритроцитів. Ритмічні коливання кровотоку та їх зміни дозволяють отримати інформацію про певні співвідношення різних механізмів, що визначають стан мікроциркуляції крові.

Метод ЛДФ-метрії, не зважаючи на те, що він дає напівкількісну характеристику стану мікроциркуляції крові поверхневих шарів тканин (шкіра, слизові оболонки), досить широко використовується у клінічній практиці.

На думку ряду авторів [4, 12, 36, 38, 69, 86, 97], ЛДФ-метрія більшою мірою характеризує періодичні зміни (коливання) перфузії тканин кров'ю,

які можуть протікати з різною частотою та амплітудою. Як виявилось, кровоток на мікроциркуляторному рівні не є абсолютно стабільним. Він схильний до тимчасових та просторових варіацій.

Коливання кровотоку, звані ще осциляціями або флаксмоціями [26, 83, 102], періодично відбуваються в тканинах, відображаючи найважливіші характеристики процесу їх життєдіяльності: мінливість та пристосованість кровотоку до мінливих умов гемодинаміки. Частота і амплітуда осциляцій кровотоку є варіабельними у часі та просторі, що відбивається на ЛДФ-грамах.

Варіабельність ритмічних характеристик флаксмоцій залежить від багатьох факторів індивідуальної мінливості кровотоку за думкою багатьох авторів [25, 41, 48, 56, 62, 73], оптичних властивостей тканин, а також стану пре- та посткапілярного опору.

G. Schmid-Schonbein et. al. [100, 101] розвивають концепцію, згідно з якою коливання тканинного кровотоку є результатом суперпозиції активних та пасивних модуляцій. Активні модуляції обумовлені як міогенним механізмом, який більшою мірою характеризується періодичністю флаксмоцій, так і нейрогенним механізмом, для якого характерні аперіодичні фази. Випадання тих чи інших ритмічних складових флаксмоцій трактуються як «спектральне звуження» ЛДФ-грами. Ці дані можуть бути діагностичним критерієм порушень механізмів регуляції мікроциркуляції крові. Якісний аналіз ЛДФ-грам свідчить про те, що їх спектральне звуження відповідає прогресуванню облітерувального ураження артеріальних судин.

Розрізняють різні коливання тканинного кровотоку, серед яких найбільш фізіологічно змістовними є низькочастотні, високочастотні та пульсові флаксмоції.

Низькочастотні коливання кровотоку (LF) від 4 до 10 коливань на хвилину (0,05-0,15 Гц) обумовлені спонтанною періодичною активністю гладких міоцитів у стінці артеріол. Це викликає періодичні зміни їх діаметру. Тому їх називають вазомоціями [83]. Згідно з концепцією міогенного

механізму [100], спонтанні ритмічні скорочення гладких міоцитів обумовлені підвищенням трансмурального тиску.

На активні модуляції тканинного кровотоку за допомогою вазомоторного механізму накладаються високоамплітудні аперіодичні флаксмоції. Вони показують вплив симпатичної ланки регуляції. Зниження амплітуди аперіодичних низькочастотних флаксмоцій може свідчити про пригнічення нейрогенного вазомоторного механізму. Як механізм активної модуляції тканинного кровотоку, низькочастотні флаксмоції широко досліджуються за допомогою методу ЛДФ-метрії при різних патологіях [1, 4, 9, 12, 75, 102].

Серед низькочастотних коливань виділяють ще коливання з дуже низькою частотою (VLF) – менше ніж 0,03 Гц (1 коливання за 1-2 хвилини). VLF-коливання характеризують вплив гуморально-метаболических факторів на стан мікроциркуляції. Вони, можливо, пов'язані з періодичними скороченнями ендотеліоцитів, які обумовлені скороченням їх цитоскелету. G. Schmid-Schönbein [100] вважає, що коливання тканинного кровотоку з частотою 0,01-0,03 Гц мають міогену природу.

Високочастотні коливання кровотоку (HF) від 15 до 20 коливань на хвилину (в межах 0,25 Гц) вперше були описані у хворих з оклюзією периферичних артерій, хоча вони можуть спостерігатися і у здорових осіб [17]. Поява в ЛДФ-грамі HF-хвиль обумовлена періодичними змінами тиску у венозному відділі судинного русла. Це викликається дихальними оклюзіями. Цей компенсаторний механізм зазвичай спостерігається при ішемічних розладах тканинного кровотоку. Разом з тим не виключено, що HF-коливання тканинного кровотоку пов'язані з дихальним ритмом та показують опосередкований (через зміни скорочень серця) вплив парасимпатичної ланки регуляції на стан тканинного кровотоку [37].

Важливим компонентом осциляції тканинного кровотоку слід розглядати пульсові хвилі (CF). Вони відрізняються малою амплітудою коливань флаксмоцій та зумовлені змінами внутрішньосудинного тиску.

Пульсові коливання кровотоку у мікросудинах характеризують гемодинамічний механізм. Його слід розглядати як основний, базовий механізм руху еритроцитів по мікросудинах [27].

Необхідною частиною онтогенетичних досліджень системи мікроциркуляції крові є вивчення її функціональних можливостей.

Мікросудини постійно змінюються, адаптуються до мінливих гемодинамічних відношень, забезпечуючи високу реактивність мікроциркуляторної системи. Реактивність – це чутливість міоцитів артеріол, капілярів та венул до різноманітних впливів довкілля існування. Міогена чутливість проявляється звуженням або розширенням судин. Це призводить до зміни характеру кровотоку у мікросудинах [27].

У дослідженнях мікроциркуляції крові важливе значення мають різноманітні функціональні проби. Вони призводять до зміни тканинного кровотоку та рівня напруги його регуляторних механізмів. Функціональні проби дозволяють оцінити рівень реактивності мікросудин. Це проба із затримкою дихання, холодова проба, що ґрунтуються на ефекті вазоконстрикції. Вазоконстрикції дозволяють визначити активізацію адренергічної ланки у регуляції мікросудин. Теплова проба заснована на ефекті вазодилатації, що є наслідком активації холінергічної ланки у регуляції тканинного кровотоку [39, 45]. Оклюзійні проби призводять до локальної гіперемії [42, 71].

Також проводяться проби з дозованим фізичним навантаженням [47, 94]. Констрикторні та дилаторні реакції мікросудин, що при цьому з'являються, показують характер перерозподілу крові при розвитку робочої гіперемії у м'язах.

Використання різноманітних медикаментозних проб, заснованих на застосуванні вазоактивних препаратів, дозволяють оцінити індивідуальну чутливість мікросудин до різних препаратів в залежності від фармакокінетичних механізмів їх дії [36].

Особливий інтерес має вивчення реакції мікросудин на локальну зміну температури. Дослідження [26, 36, 46, 90] свідчать про високу функціональну

лабільність кровотоку у мікросудинах, яка є необхідною умовою пристосованості до мінливих потреб організму.

Відомо, що температура внутрішніх органів і тканин, незалежно від коливання температури навколишнього середовища, підтримується на відносно постійному рівні завдяки фізіологічним механізмам терморегуляції. Ці механізми пов'язані з перерозподілом крові в судинах і зміною об'єму крові, що циркулює. Оскільки система мікроциркуляції тонко реагує на будь-які дії факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, то її зміни будуть супроводжуватися змінами як структурних параметрів мікросудин, так і руху крові по ним. Звідси стає зрозумілим інтерес дослідників [27, 39, 45, 46, 83] до вивчення реакції судин мікроциркуляторного русла на зміну навколишньої температури.

Механізми реакції мікросудинного русла на вплив температурного чинника заведено ділити на нейрогенні, фізичні (міогені) та гуморальні. Як свідчать результати досліджень [27, 42, 48], внесок різних механізмів у регуляцію кровотоку при температурному впливі різний. За деякими даними [96], нервова система забезпечує стійкість мікросудин за допомогою зміни тонусу їх стінок. Що ж стосується безпосереднього впливу різних подразників на мікросудини, то, мабуть, воно залежить від прямої реакції гладком'язових клітин. Як зазначає В. І. Козлов [27], скорочення та розслаблення гладких м'язів у стінці артеріол та венул протікають порівняно швидко, через що відбувається швидкий перехід локальної капілярної гемодинаміки з одного функціонального стану в інший. Тому такий механізм називають механізмом термінового (швидкого) реагування системи мікроциркуляції крові.

При зниженні температури судинна реактивність спочатку знижується, але згодом значно зростає. Ймовірно, при зміні місцевої температури відбуваються зрушення тканинного метаболізму та зміни реактивних властивостей мікросудин. На думку дослідників [46], реактивність

мікросудин дійсно пов'язана з надзвичайною чутливістю гладком'язових елементів, що оточують артеріоли.

Таким чином, структурно-функціональні зміни у мікроциркуляторному руслі при локальному функціональному впливі на тканину обумовлені різними механізмами адаптації.

При розгляді дисертаційного фонду на базі Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, було проаналізовано автореферати дисертацій. Так, Тютюнник О. А. (2007) [72] займався розробленням оптимального способу хірургічної реваскуляризації у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок з наявністю хронічної критичної ішемії на підставі вивчення особливостей патогенезу змін регіонарної гемодинаміки, мікроциркуляції, активності процесів перекісного окиснення ліпідів і метаболізму простагландинів.

Шоріков Є. І. (2000) [81] проводив дослідження мікроциркуляторних розладів у печінковому кровоносному руслі. Швець С. В. (2001) [80] було встановлено виражену імуномодельовальну дію системної ензимотерапії, її позитивний вплив на мікроциркуляцію та розв'язання холестатичного синдрому у хворих з ураженням печінки у разі хронічного вірусного гепатиту В. Сапожніков А. Р. (2002) [58] були уточнені зміни мікроциркуляції у хворих на хронічний гепатит та оцінено вплив препаратів цитопротекторної дії (ессенціале, гептрал і мілдронат) на печінковий кровоток та мікроциркуляцію крові.

Гуч А. О. (2003) [17] було проведено дослідження особливостей змін мікроциркуляції та обміну кисню в тканинах нижніх кінцівок, встановлено критерії діагностики стадій хронічної артеріальної недостатності.

Сидорова Н. М. (2003) [60] вивчено мікроциркуляцію хворих на нестабільну стенокардію у динаміці лікування та підвищення його ефективності шляхом розробки диференційованих рекомендацій стосовно призначення трансдермальних нітратів.

У роботі Тимошенко С. Г. (2003) [68] вивчено морфогенез змін церебральних мікросудин та встановлено, що в основі несприятливого перебігу постреанімаційної енцефалопатії лежить поширене і стійке не відновлення мозкового кровотоку.

У роботі Станішевської Т. І. (2006) [64] на підставі комплексного морфофункціонального дослідження було одержано нові дані про індивідуально-типологічні особливості мікроциркуляції крові у дівчат-студенток південно-східного регіону України з різним соматотипом та надано об'єктивну оцінку стану мікроциркуляції в різні фази оваріально-менструального циклу.

Біляченко І. В. (2007) [5] було виявлено зв'язок порушень добового профілю артеріального тиску з порушеннями мікроциркуляції крові та ліпідного обміну та встановлено, що у разі порушень артеріального тиску активізуються зміни стану мікроциркуляторного русла та гіперкінетичний тип відповіді на фізичні навантаження.

Чижова В. П. (2005) [74] було показано, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії похилого та старечого віку на рівні мікроциркуляторного русла є наявними зниження кількості активних капілярів на одиницю площі, уповільнення швидкості кровотоку, зниження об'ємної швидкості шкірного кровотоку, а також порушення ендотеліальної функції мікроциркуляторної ланки судинного русла. Павленко Л. О. (2010) [52] було удосконалено методи діагностики й оптимізації лікування гіпертонічної хвороби у людей похилого віку шляхом визначення впливу препаратів з лівообертальним ізомером метопрололу й амлодипіну на гемодинамічні типи мікроциркуляції, спектральні характеристики центральної та периферичної ланок регуляції мікросудинного тонуусу, гемореологічні показники та рівень артеріального тиску.

Ковганич Т. О. (2007) [24] був установлений кореляційний взаємозв'язок між змінами мікроциркуляції нігтьового ложа та бульбарної

кон'юнктиви, що обумовлений генералізованим характером ураження судинного русла.

Ніколаєвою З. А. (2007) [50] було встановлено наявність розладів мікроциркуляції у судинах шкіри хворих на псоріаз, зокрема, у зонах ураження псоріатичним висипом та у ділянках візуально неуразеної шкіри. Євдошенко К. І. (2009) [20] було визначено ефективність лікування алергодерматозів у робітниць швейного виробництва з урахуванням порушень мікроциркуляції у верхніх кінцівках. Гулей Л. О. (2007) [15] було вперше визначено роль мікроциркуляторних порушень, системних і локальних змін рівня цитокінів у патогенезі вугрової хвороби.

Гайдаш І. А. (2010) [11] було описано порушення мікроциркуляції крові у дітей хворих на пневмонію. Гулевич О. П. (2003) [14] було виявлено порушення мікроциркуляції крові у хворих на туберкульоз легень.

Захаров В. І. (2004) [21] було вивчено особливості порушень мікроциркуляції за умов вибухового шахтного травмування та за дії його окремих компонентів (термічного, токсичного, контузійного).

Летяго Г. В. (2008) [40] було встановлено, що у підлітків, хворих на остеоартроз знижуються показники, які показують інтенсивність мікроциркуляторних процесів.

У роботі Сегеди Т. П. (2011) [59] було обґрунтовано етіологічну роль іонізуючого випромінювання щодо патології судин мікроциркуляторного русла слизових оболонок бронхів, шлунка та дванадцятипалої кишки за хронічних запальних захворювань в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Але не зважаючи на широке поширення ЛДФ-метрії в клінічній практиці при вивченні мікроциркуляції крові в осіб з різною патологією, існує гострий дефіцит в характеристиці нормативних параметрів ЛДФ-грам у здорових людей, особливо з урахуванням віково-статевих відмінностей організму.

1.3. Особливості пристосування системи мікроциркуляції крові до патологічних станів

Пристосування кровоносної системи, як і інших систем організму, відбувається безперервно, тому що організм перебуває в постійному русі. Всі зміни, що відбуваються в будь-якій системі, поділяють на: вікові, функціональні і патологічні. Висока пластичність, тобто пристосувальна мінливість кровоносних судин, доведена роботами Б. А. Довго-Сабурова, Д. А. Жданова, С. Н. Касаткіна, Е. П. Мельмана і інших морфологів [3, 6, 9, 74, 82]. Динаміка пристосувальних змін мікроциркуляторного русла вивчена недостатньо.

Система мікроциркуляції – одна з тих важливих систем, в якій різні захворювання проявляються на ранніх стадіях. При цьому порушення мікроциркуляції крові можуть бути не тільки вторинними, а й бути першопричиною багатьох захворювань, визначаючи надалі їх перебіг та наслідки. Велика кількість захворювань нерозривно пов'язана з тими чи іншими порушеннями окремих ланок мікроциркуляції, а саме атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ентеротоксемії і сепсис, діабетична нефропатія, венозна недостатність та багато інших [8, 10, 17, 24, 40, 49, 52, 53, 57, 84, 88].

Моніторинг мікроциркуляторної функції в клініці досить обмежене як через невелике число реальних безпечних методів дослідження, так і внаслідок складності інтерпретації одержуваних даних.

Метод ЛДФ ґрунтується на визначенні перфузії тканини кров'ю шляхом вимірювання доплерівського зсуву частот, що виникає при зондуванні тканини лазерним випромінюванням, з подальшою реєстрацією випромінювання, відбитого від рухомих і нерухомих компонентів тканини [26, 36, 96].

За допомогою методу ЛДФ-метрії є можливість надати ритмічну характеристику коливальних процесів в системі мікроциркуляції. Це має велику вагомість, особливо в ранній діагностиці, при багатьох нозологічних

формах [17, 23]. Так, втрата або навпаки поява в доплерограмі тих чи інших коливань прямо пов'язане з певними симптомами розладу кровотоку і порушенням трофіки тканин [28, 54].

Метод ЛДФ із застосуванням амплітудно-частотного аналізу коливань кровотоку дозволяє неінвазивно оцінити вплив міогенних, нейрогенних і ендотеліальних компонентів на тонус мікросудин. При цьому розраховується показник нейрогенного тонуру прекапілярних резистивних судин, міогенний тонус метартеріол і прекапілярних сфінктерів і показник шунтування [36]. Випадання тих чи інших ритмічних складових флаксмоцій трактується як «спектральне звуження» ЛДФ-грами [89], яке може служити діагностичним критерієм порушень механізмів регуляції мікроциркуляції. Якісний аналіз ЛДФ-грам свідчить про те, що спектральне звуження відповідає прогресуванню облітеруючого ураження артеріальних судин [17, 52].

При амплітудно-частотному аналізі отриманого ЛДФ-спектра використовують нормовані показники, що визначають максимальну амплітуду коливань кровотоку в різних діапазонах, а також їх співвідношення у вигляді індексу ефективності мікроциркуляції. Індекс визначає співвідношення між активними і пасивними механізмами регуляції кровотоку в системі мікроциркуляції крові, показує надходження кисню і поживних речовин в тканини [26].

Одні з ранніх ознак порушення мікроциркуляції – локальний спазм приносних артеріальних судин, застійні явища у посткапілярних венулярних судинах і зниження інтенсивності кровотоку капілярного русла. При припиненні активної вазомотії в тій частині капілярного русла, в якій опір кровотоку вище, об'ємний кровоток скорочується, і в ній з'являються ознаки стазу (а в самих тканинах починає переважати анаеробний метаболізм) [26].

Втрата вазомотії веде до так званого шунтування кровотоку, у результаті якого велика частина крові, що надходить у мікроциркуляторне русло, рухається по невеликій кількості капілярів. При цьому виникає в метаболічному плані недостатність кровотоку в інших тканинах. При

розвитку патологічного процесу, пов'язаного з об'ємним дефіцитом капілярного кровотоку, страждають тонкі механізми, що регулюють транскапілярний обмін та об'ємні процеси в тканинах [83].

Найбільш небезпечним мікроциркуляторним розладом є стаз судин. Він характеризується повною блокадою кровотоку і різким порушенням бар'єрної функції мікросудин, що супроводжується трансмуральною міграцією лейкоцитів і нерідко крововиливами. Поширеність стаза у мікроциркуляторному руслі залежить від важкості процесу. Магістральні і артеріовенозні анастомози більш стійкі до розладів мікроциркуляції і виявляють тенденцію до збереження кровотоку навіть в умовах поширення стаза на значну частину русла [36].

Різні функціональні і патологічні стани призводять до зміни біогенної активності артеріол і прекапілярів, що виражається у звуженні або розширенні їх просвіту, зміні артеріовенулярного співвідношення (по їх діаметрам) і, як наслідок, у зменшенні або збільшенні кількості капілярів, що функціонують. Структурні зміни мікросудин відзначаються в умовах значних функціональних навантажень і при патологічних порушеннях в організмі. До цієї групи ознак належать нерівномірність діаметра мікросудин, значне розширення венул, поява звивистості капілярів (у вигляді клубочків, спіралей та інше), а в нормі ці ознаки відсутні [43].

Від стану бар'єрної функції мікросудин безпосередньо залежить проникність їх стінки. При її збільшенні з'являється помутніння навколишнього фону, а також пристінкова адгезія лейкоцитів, що веде до помітного локального звуження просвіту мікросудин і подальшого діapedезу еритроцитів [57].

В системі кровообігу мікроциркуляторне русло служить сполучною ланкою між артеріальними і венозними судинами, тому стан капілярного кровотоку залежить від великої кількості факторів, що діють на тканинному рівні. Безпосередньо патофізіологічні механізми порушень мікроциркуляції можуть розвиватися за типом [43]:

- порушення припливу крові (в результаті як його посилення при артеріальній гіперемії, так і ослаблення при артеріальній ішемії);
- порушення відтоку, що супроводжується, як правило, венозним застоєм;
- первинної патології капілярів.

При різних типах гемодинамічних розладів у патофізіологічний механізм залучаються порушення проникності стінки мікросудин і гемореологічні зрушення, приводячи до наростання гіпоксії та ішемії тканин [43].

Мікроциркуляторні розлади не завжди виявляються в умовах спокою. Для визначення стану механізмів регуляції тканинного кровотоку, виявлення прихованих порушень мікрогемодинаміки і адаптаційних резервів системи мікроциркуляції необхідно виконання функціональних проб, які поділяються на констрикторні та дилататорні.

До констрикторних проб відносяться дихальна, з венозної оклюзії і постуральна проби, а до дилататорних – теплова, електростимуляційна та проба з артеріальною оклюзією [36].

Автори [27, 41] описують кілька типів мікроциркуляції периферичного кровообігу, які досліджували за допомогою методу ЛДФ-метрії:

1) нормоциркуляторний гемодинамічний тип мікроциркуляції – доплерограми у здорових людей без ознак порушення периферичного кровообігу;

2) гіперемічний гемодинамічний тип мікроциркуляції – спостерігається при збільшенні припливу крові у мікроциркуляторне русло і супроводжується збільшенням швидкості кровотоку; при дихальній пробі відзначається збільшення ступеня зниження параметру мікроциркуляції (якщо немає венозного застою), реакція на артеріальну оклюзію гіперактивна, рівень біологічного нуля не змінюється, резерв капілярного кровотоку і час напіввідновлення знижені;

3) спастичний гемодинамічний тип мікроциркуляції – при зниженні приливу крові у мікроциркуляторне русло завдяки спазму резистивних судин; відзначається зниження швидкості кровотоку, при дихальній пробі ступінь зниження параметру мікроциркуляції не змінюється або збільшується, реакція на артеріальну оклюзію ареактивна, резерв капілярного кровотоку і час напіввідновлення збільшуються;

4) стазичний гемодинамічний тип мікроциркуляції – виявляється при наявності уповільнення і стазу крові в компонентах мікроциркуляторного русла; супроводжується зниженням швидкості кровотоку, зниженням реакції параметру мікроциркуляції крові на проведення дихальної проби, ареактивний тип відповіді на артеріальну оклюзію, зниженням резерву капілярного кровотоку при нормальному або зниженому часі напіввідновлення;

5) застійний гемодинамічний тип мікроциркуляції – виявляється при ознаках застою крові у венулах; супроводжується нормальною або зниженою швидкістю кровотоку, наявністю дихальних ритмів, ареактивним або парадоксальним типом реакції на артеріальну оклюзію, зниженням показників резерву капілярного кровотоку і часу напіввідновлення.

Крім представлених «чистих» гемодинамічних типів мікроциркуляції існують змішані (з ознаками декількох типів) і перехідні (прикордонні типи). Однак три типи мікрогемодинаміки (гіперемічний, спастичний та нормоциркуляторний) досить наочно і чітко виявляють себе. Фізіологічні відмінності між ними полягають у вихідному рівні перфузії, наявності резерву капілярного кровотоку і у відповіді на функціональні навантаження (оклюзійний тест) [26].

Поряд з цим, К.М. Морозов та співавтори [48] описали чотири варіанти стану мікроциркуляції.

1) Нормоциркуляторний варіант – супроводжується стабільно зниженими показниками активних і пасивних характеристик мікроциркуляції (зниження не більше ніж на 20% результату) з нормальною перфузією,

середнє квадратичне відхилення прагне до одиниці, коефіцієнт варіації – до 18.

2) Вазоспастичний варіант – супроводжується зниженими активними і незміненими пасивними характеристиками мікроциркуляції зі зниженням перфузії, а середнє квадратичне відхилення і коефіцієнт варіації знижені.

3) Дилатаційний варіант – характеризується зниженням всіх показників активності мікроциркуляції понад 20% і зменшенням перфузії.

4) Застійний варіант – супроводжується практично повною відсутністю всіх характеристик активності мікроциркуляції і значним (практично до нульової позначки) зменшенням перфузії при зниженні середнього квадратичного відхилення і практично нормальному коефіцієнті варіації.

Кожна з форм мікроциркуляторних розладів характеризується певним співвідношенням структурно-функціональних та гемореологічних змін у мікросудинах, а також порушеннями бар'єрної функції.

На сьогодні розроблена класифікація, що дозволяє оцінювати порушення системи мікроциркуляції за такими принципами [23, 31, 43]:

1) за етіологією: запальні, алергічні, циркуляторні, інфекційні, токсичні;

2) за типом розладів:

- циркуляторні: гіперемічні, спастичний, спастико-атонічні, застійні, стазичні;

- структурні: дистрофічні, диспластичні;

3) за походженням: первинні і вторинні;

4) за характером перебігу: гострі і хронічні;

5) за локалізацією: системні та регіональні;

6) за ступенем порушень (1-4 ступеня):

- 1-я ступінь – легка, характеризується компенсованими змінами у системі мікроциркуляції;

- 2-й ступінь – середньої тяжкості, характеризується структурними і гемореологічними зрушеннями, а також зниженням рівня мікроциркуляції на 20-25%;

- 3-й ступінь – важка, характерні декомпенсовані зміни в системі мікроциркуляції і ослаблення тканинного кровотоку на 25-40%;

- 4-я ступінь – дуже важка, характерні пригнічення тканинного кровотоку і ослаблення мікроциркуляції більш ніж на 40%.

У проблемі морфологічної адаптації мікроциркуляторного русла слід розрізняти дві сторони: напрямок адаптації, їх функціональну обумовленість і засоби пристосування. Напрямок адаптації – це стратегічні завдання, які вирішує організм через судинну систему. Засоби пристосування – це пристосувальні пристрої і механізми, що забезпечують рішення приватних тактичних завдань.

Крім пускових засобів, в регуляції кровотоку беруть участь структури, які реалізують пусковий сигнал. Такі матеріальні структури – пристосувальні пристрої – широко поширені в периферичному судинному руслі. При впливі будь-яких стресових факторів у судинах, їх стінках і зовні від них місцеві регуляторні механізми діють в різних напрямках, а інтегровальна система сприяє усуненню недостатності функцій мікроциркуляторного русла [54].

Як і у всьому організмі, в мікросудинному руслі пристосувальні пристрої можуть бути специфічними і неспецифічними. Крім того, зустрічаються зміни, зумовлені вичерпанням адаптивних потенцій. Як приклад, доцільно навести утворення мікроаневризм капілярів сітківки ока [16, 22] при глаукомі і цукровому діабеті [84, 88].

Динамічна, надзвичайно залежна від багатьох умов мікроциркуляція потребує пристосувальних пристроїв, які існують як обов'язкові компоненти конструкції. Вони функціонують для запобігання «поломки» системи, і вони ж набувають особливого значення в процесах компенсації, коли «поломки» вже виникли [28].

Як показано [28, 31, 43], морфологічні зміни кровоносних судин відповідають клінічним феноменам хвороби, синдромам місцевих розладів кровообігу і захворюванням судинної системи.

При стресі мікроциркуляція характеризується повільним рухом крові, коли застійні явища в дрібних судинах, агрегація еритроцитів, згущення крові, розлад проникності – виступає на перший план. Перебудовується і структура мікроциркуляторного русла, мобілізуються резервні механізми.

В результаті безперервного пристосування мікроциркуляторна ланка часто змінює своє архітектурне оформлення. Це знаходить вираження в зміні щільності судинних мереж, в мозаїці капілярів, артеріол і венул, в акомодациї судинних стінок. Значення таких резервних структур, як шунти, синусоїди, мікроклапани, м'язові сфінктери, що забезпечують стійкість системи, особливо чітко виявляється в умовах експерименту [31, 54].

На сучасному етапі здається досить актуальним і цілком назрілим завданням вивчення патологічної морфології системи мікроциркуляції. Однак для вирішення цього завдання дослідники ще не володіють необхідним запасом фактичних даних. Доводиться говорити і про методичні труднощі елективного виявлення структурних перетворень мікроциркуляції. Фактично відомості про стан капілярів у хворих отримують з використанням методики капіляроскопії, яка не відрізняється точністю, і методики фотографування судин. Якщо врахувати, що в організмі єдиного типу капілярів не існує, так само як не існує однорідності капілярархітектоніки, стає очевидним, наскільки перспективно прижиттєве вивчення нормальної і патологічної морфології термінальної частини судинного русла. Про структурну динаміку кровоносних судин наразі отримано відомості лише переважно завдяки використанню методів фіксації і забарвлення біопсійного і секційного матеріалу [7, 12, 33].

Периферична кровоносна система вивчалася при таких захворюваннях як перитоніт, облітеруючий ендартеріт, хронічний тонзиліт, глаукома,

гідроцефалія, варикоцеле, гідронефроз, а також при фізичних перевантаженнях і набряках різного походження [3, 5, 6, 49, 53].

Будь-яке захворювання супроводжується порушенням гомеостазу і обмінних процесів в тканинах. Одночасно порушуються периферичний кровообіг і циркуляція тканинних рідин. Це проявляється в коливаннях кількості крові, що протікає через місцеві «філії» судинної системи, в перерозподілі крові між компонентами судинного русла під впливом зовнішніх і внутрішніх потреб, в зміні швидкості кровотоку і тиску крові. Сюди ж потрібно додати зміни рухливості і проникності судинної стінки, динаміку згортання крові і гідрофільності тканин [28, 61].

Перераховані функціональні пертурбації корелюють з морфологічними перетвореннями в мікросудинному руслі. Вони відносяться або до мікроаргіоархітектоніки, або до стану стінки судин, або до величини просвіту, або до вмісту судин (крові) та є, як правило, неспецифічними [61].

Під впливом різних факторів можуть виникати розширення судин, нерівності контурів, звивистість, агрегація еритроцитів, адгезія, реєстровані за допомогою світлового мікроскопа. Неспецифічний спектр змін стінок капілярів було встановлено за допомогою електронного мікроскопа. Це утворення вакуолей і великих везикул завдяки злиттю піноцитозних бульбашок і дрібних везикул, зміна поверхні ендотелію внаслідок збільшення числа і розмірів цитоплазматичних відростків ендотеліальних клітин, поява транендотеліального шару або базальної мембрани [68].

У дослідженнях [21] опікових травм (опік полум'ям 20% поверхні тіла кролика) в стінці капілярів спостерігається розрідження матриксу цитоплазми, в результаті чого вона набуває пінистий вигляд. Це супроводжується і просвітленням базальної мембрани. У деяких ділянках виявляється також її розпушення і зникнення на кордоні з зовнішньою мембраною клітини. Відзначається розширення перикапілярного гелю, в якому колагенові фібрили здаються набряклими і віддаленими на деякій відстані один від одного. Значно зростають кількість і розміри

цитоплазматичних складок, звернених у просвіт капіляра. Суміжні складки мають здатність захоплювати вміст просвіту капіляра.

У частині ендотеліальних клітин відбувається різке збільшення розмірів вакуолей, які у вигляді великих світлих порожнин займають значний простір у клітині. Зменшується число цитогранул, але збільшується кількість мікропіноцитозних везикул у поверхні клітини, зверненої до базальної мембрани. На стінці ендотеліальних клітин виникають розширені ділянки, заповнені речовиною, по щільності однорідною з речовиною базальної мембрани. Надалі перераховані ознаки наростають. Але збільшується кількість мікропіноцитозних везикул у поверхні клітини, зверненої до базальної мембрани. На стику ендотеліальних клітин виникають розширені ділянки, заповнені речовиною, по щільності однорідною з речовиною базальної мембрани [21].

Поки тільки деякі явища можна розглядати як ознаки адаптації капілярів на субмікроскопічному рівні, наприклад збільшення числа мікроворсинок, наростання піноцитозного індексу, вакуолізація і везикуляція цитоплазми ендотеліальних клітин, потовщення базальної мембрани [75]. Необхідні подальші дослідження для обґрунтування ролі цих феноменів в розвитку реактивності капілярної стінки, адаптації мікроциркуляторного русла.

В дослідженні [8] продемонстровано, що хронічний гемостаз викликає порушення структури судин. Так, тривалий стаз обумовлює набряк, наприклад при недостатності кровообігу. Капілярне русло ущільнюється. Контури посткапілярів і венул стають нерівними. Особливо далеко заходять зміни венулярної ланки, яке швидко реагує на циркуляторні дисфункції. Окремі фрагменти венул виявляють збільшення калібру в 5-10 разів. Але збільшення просвіту багатьох судин свідчить про критичну напругу адаптації периферичного судинного русла. Тобто ці морфологічні зміни підтверджуються вираженими ознаками набряку (зміщення тканинних елементів, зміна текстури органу, зниження температури та інше). Дійсно, у

всіх цих феноменах демонстративно виступає роль венозних судин в регуляції відтоку крові.

Для того, щоб показати, що зовнішня картина судинного постачання залежить від динаміки крові і стану тканин, були пророблені спеціальні експерименти при накладанні лігатур на ворітну вену у собак [70, 83, 86], простежувався вплив розладів гемодинаміки на мікроциркуляторне русло. Незабаром після операції з'являлися переконливі ознаки набряку. Зміни виражаються головним чином у виразній дилатації капілярів і венул у вісцеральній очеревині. Виявляються розлади стінки капілярів. Концентрація сполучнотканинних клітин тут веде до стирання різниці між капілярами і посткапілярами. Можливо, що розширення посткапілярів, яке спостерігається при цьому, пов'язане з накопиченням інтерстиціальної рідини.

Експерименти з перев'язкою сечоводу у собак [70] показали помітне розширення лімфатичних і венозних судин фіброзної капсули нирки після цієї операції. Вивчення стадій морфологічного перетворення шляхів відтоку рідин при гідронефрозі дозволяє говорити про ланцюг рефлюксів. Слідом за нирковими виникають перітубулярно-венозні і перітубулярно-капсулярні лімфатичні рефлюкси. Всі шляхи відтоку мобілізуються для максимального дренажу ниркової тканини [10].

Препарати, отримані за допомогою тонкої ін'єкції судин кінцівки, ураженої ендартерітом, показали картину надзвичайно густого розростання навколосудиного капілярного русла. Порівняння нормального розподілу капілярів по ходу живлення судин в ковзних оболонках м'язів гомілки з розподілом їх при ендартеріті дозволяє зробити висновок про компенсаторну перебудову мікроциркуляторного русла [53, 72].

В роботах [5, 17] підкреслюється, що зміни в одній частині кровоносної системи (облітерація артерій) не можуть не відбиватися на стані іншої частини. Тобто, картина мікроциркуляторного русла при набряку поліморфна. Застійні явища викликають набряки не тільки на

мікроскопічному, але навіть і на макроскопічному рівні. Інтерстиційна рідина накопичується у м'яких тканинах, кількість рідини у синовіальних піхвах зростає. Фрагменти венул перетворюються у цистерни, хоча артеріоли, що проходять поруч, здаються навіть зменшеними у діаметрі. Навантаження на кровоносне русло мінливе внаслідок посилення одних функцій або ослаблення інших, в патології, так само як і в експерименті, веде до змін калібру судин з появою феноменів звивистості.

Як бачимо, тканинний гомеостаз залежить від регіонарних пристосувальних механізмів. Адже результатом набряку може бути повне блокування капілярів з порушенням трофіки тканин.

Для порівняння змін мікроциркуляторного русла в залежності від етнологічних та патогенетичних чинників науковці проводили спостереження [11, 14] наслідків хронічної ангіни на мікросудинах мигдалин. Так, при токсико-алергічній формі хронічного тонзиліту II ступеню в піднебінної мигдалини, її капсулі і паратонзілярних тканинах спостерігаються паралельні зміни:

а) стінка більшості артеріальних судин потовщена, гіалінізована, різко аргірофільна; поряд з цим зустрічаються артерії з тонкою стінкою і деструкцією ядер гладких м'язових клітин;

б) розширення капілярів, явища діapedезу, що вказують на підвищену проникність стінки, поєднуються з пікнозом ядер ендотеліальних клітин, різкою аргірофілією базальної мембрани;

в) найбільш виражені і однотипні зміни венозної ланки.

Експериментальна перевірка реактивності кровоносних судин параінтратонзілярних тканин у відповідь на холодний вплив на шкіру шийної області допомогла простежити генез змін в судинному руслі. У тварин відразу після впливу спостерігаються розширення капілярів, переповнення їх форменими елементами крові, зміщення і деформація ядер ендотеліальних клітин, перетворення плазматичних капілярів в активні; венозні судини різко розширені, утворюють лакуни, петлі венозного

сплетення деформовані. На 3-й день після впливу в стінках капілярів, посткапілярів і венул виявляються численні осередки діapedезу формених елементів крові; приєднуються також атонія артеріальних судин, явища каріолізу в гладких м'язових клітинах. На 5-й день відбувається зрушення в бік нормалізації ланок мікроциркуляторного русла [11, 14].

Багато досліджень демонструють, що мікроциркуляторне русло як складова частина внутрішнього середовища неодмінно бере участь в балансі тканинної рідини. Рівновага рідин в організмі – це динамічна рівновага. Порушення регуляції цієї рівноваги призводить до розвитку набряку. Він може виникнути не обов'язково при недостатності серцевої діяльності. Набряк супроводжується розширенням венулярного русла. Правда, іноді застійні явища тимчасового характеру не ведуть до стійкого накопичення рідин в тканинах. Наприклад, при перевантаженнях, яким піддаються тварини в центрифусі, стаз крові у венулах виявляється мінімальний. Так, зміни гемодинаміки і набряк супроводжуються різким підвищенням проникності стінки судин мікроциркуляторного русла [5, 17].

Також різні види конструкції капілярної мережі свідчать про коливання умов кровотоку. Різноманітність конструкції обумовлюється мозаїкою елементів, які розподіляються в судинній мережі не за шаблоном. Наприклад, звивистість капілярів входить в їх нормальну характеристику в певних тканинах. У разі появи звивистості там, де її не повинно бути, слід думати про назрівання порушень кровотоку.

Труднощі дослідження [7, 12, 35] виникають при визначенні еталону норми в організації мікроциркуляторного русла. Оптимальне функціонування, або так зване нормальне функціонування, означає мобілізацію лише частини структурних резервів. Залучення в функціонування більшої частини резервів призведе до стану гіперфункції, скорочення числа активних структур означатиме стан гіпофункції. При хронічній напрузі в системі мікроциркуляції виникають нові феномени, що забезпечують надійність системи.

При дослідженнях [30, 65, 82] також спостерігають феномен мультиплікації венозних капілярів в результаті їх розростання. Поява і зростання нових капілярів з подальшою їх диференціацією відбуваються не тільки в пре- і постнатальному розвитку або в надзвичайних умовах. Це нормальний процес пристосування до умов кровотоку. Урівноваження структури і функції в судинній системі відбувається відповідно до принципів доцільної реактивності, зумовленої вимогами економного витрачання енергетичних ресурсів. Очевидно, однією з форм такого врівноваження і буде новоутворення судин.

На умови кровопостачання функціонуючого органу впливає не тільки ангіоархітектоніка, але і стан судинної стінки, яка може бути потовщеною або, навпаки, атонічною. У стінках судин може спостерігатися відкладення ліпідів, гіпертрофія м'язового шару, наслідком чого може бути спазм артеріол і прекапілярів [18].

Роль м'язових елементів в переміщенні крові на рівні мікроциркуляції досить велика. Зокрема, патологічні зміни стінки мікроскопічних судин різноманітні. Відомі приклади розростання веноулярного комплексу в зоні біфуркації загальної сонної артерії при гемоцитобластозі. Подібні зміни зафіксовані при застої в системі ворітної вени. Такі патологічні прояви проліферативних реакцій з боку стінок судин з утворенням випинань реєструються при тривалому застої крові. Їм передують максимальне розширення венул і посткапілярів [49, 58, 81].

Зміни крові піддаються і морфологічному аналізу. Так, може відбуватися адгезія і агрегація еритроцитів, нашарування формених елементів на ендотелій, згущення їх в просвіті судин, вихід за межі стінки.

У нормальних умовах еритроцити рухаються в судинах або ізольовано, або об'єднуються в окремі групи («пакети»), які відокремлені один від одного ділянками плазми. До складу подібних груп входить від 3-4 до 8-10 еритроцитів, між якими зберігається тонкий прошарок плазми від 0,5 до 1 мкм. При зменшенні швидкості капілярного кровотоку нижче 0,2-0,1 мм / с

спостерігається утворення еритроцитних агрегатів по типу «монетних стовпчиків». До певного моменту подібна агрегація еритроцитів оборотна. При спонтанній внутрішньосудинній агрегації еритроцитів в «монетні стовпчики» зазначається їх тимчасове зчеплення по типу поверхневих контактів. Склеювання (адгезія) між еритроцитами в «монетних стовпчиках» відсутнє, про що свідчить легке руйнування цих агрегатів при збільшенні швидкості кровотоку [43].

У судинах можуть з'являтися великі об'єднання еритроцитів, які нерідко призводять до блокади кровотоку. Така зміна агрегатного стану крові, що спостерігається в патологічних умовах, супроводжується порушенням перфузії тканин кров'ю. Це супроводжується комплексом порушень мікроциркуляції, серед яких слід відзначити такі, як повільний кровоток, адгезія лейкоцитів до стінки судин, внутрішньосудинна агрегація формених елементів, артеріальний або венозний стаз, спазм артеріол і вен, відкриття артеріоло-венулярних анастомозів. Є відомості, що ці порушення спостерігаються майже при всіх патологічних станах. Тому це є одним з найбільш загальних проявів мікроциркуляторних розладів [43].

У прижиттєвих умовах простежують фізіологічні і патологічні зміни мікроциркуляції у людини на прикладі судин кон'юнктиви очного яблука [16, 22]. Так, були виявлені наступні ознаки патологічних змін у судинах: спастичний і атонічний стан судин, стовбурове скупчення клітин крові, утворення аневризмів, розгалуження судин, тромбоз. Більшість зазначених змін відноситься до оборотних, але за певних умов вони є провісниками стійких порушень кровотоку.

В роботах [16, 39] було вивчено бульбарну мікроциркуляцію крові при синдромі Луї-Бар та продемонстровано, що при цьому захворюванні в мікроциркуляторному руслі кон'юнктиви очного яблука чітко реєструються деформація капілярів, а також різке розширення судин посткапілярної та венулярної ланок.

Було виконано підрахунок деформації на судинах кон'юнктиви очного яблука школярів і студентів. Виявилось, що такі феномени, як мікроаневризми, в нормі не зустрічаються зовсім. Але судинні розширення (саккулізація) і звивистість судин у студентів виникають у 22-46% випадків, хоча їх майже немає у школярів [16].

В дослідженні [7] експериментальних тварин було показано, що дефіцит вітаміну С веде до розширення всіх судин та зменшення швидкості кровотоку. При холіновій недостатності зустрічаються масові геморагії. Автори [7] вказують на нерівномірність змін, різномірність реакцій в артеріолах і венулах. Виражену участь в компенсаторних реакціях веноулярно-венозного відділу системи мікроциркуляції необхідно оцінювати як гарантію стабілізації кровотоку.

Дослідження мікроциркуляції в прижиттєвих умовах при дії токсинів [27, 29] показало, що до остаточної декомпенсації мікроциркуляції в тканинах і розвитку тотального стаза ведуть сукупність судинних порушень і зміна агрегатного стану крові, що супроводжуються токсичним і ішемічним ураженням тканин.

Клінічна практика показує, що за деяких захворювань легко виявити зміни мікроциркуляції. Але розлади термінального кровообігу, що виникли під впливом будь-яких причин, самі нерідко обумовлюють початок патологічного процесу. Первинні і вторинні зміни мікроциркуляції, причини і наслідки в картині судинних розладів не займають раз і назавжди встановлене місце.

Всі органи мають подвійну циркуляцію: одна здійснює трофічну функцію, інша забезпечує специфічні функції органів. Логічно допустити різні результати патологічного ураження кожної з цих систем циркуляції [9].

Гемодинамічні зрушення свідчать про порушення кровообігу в усьому організмі і в кожному органі. Морфологічно це виявляється у вигляді перерозподілу крові і реорганізації судинного русла. Характер, локалізація і ступінь порушення визначаються напрямком, величиною, часом дії

перевантажень і градієнтом їх наростання, а також індивідуальною чутливістю організму.

Термінальне судинне русло при цьому страждає в першу чергу, хоча порушення мікроциркуляції не є причиною смерті. Разом з тим ознаки набряку в легенях, головному мозку, застій крові в судинах внутрішніх органів безсумнівно пов'язані з розладом мікроциркуляції [9, 28].

В дослідженнях [78, 104] на експериментальних тваринах було показано, що найбільш виразні зміни в судинному руслі виявляються в перші години після обертання тварин в центрифугі. Звертають на себе увагу наступні морфологічні показники:

- 1) затримка крові в посткапілярах і венулах, які різко розширюються внаслідок переповнення їх кров'ю;
- 2) дрібні геморагії по ходу посткапілярів і венул, мікрогематоми;
- 3) агрегація еритроцитів і утворення мікротромбів;
- 4) підвищення звивистості судин мікроскопічного рівня;
- 5) поява мікротромбозів та мікроаневризмів;
- 6) дилатація лімфатичних капілярів і посткапілярів, розширення артеріо-венулярних анастомозів;
- 7) супутні зміни в тканинах органів на мікро- і субмікроскопічних рівнях (виснаження запасів глікогену, деструкція крист в мітохондріях, периваскулярний набряк, розтягнення клубочкової капсули в нирки та інше).

Механізми регуляції кровотоку, що відбувається через термінальне русло, як внутрішньосудинні, так і позасудинні включаються в процес зміни гемодинаміки, що виражається в мобілізації резервної еластичності судинних стінок, збільшення проникності, заповненні кров'ю всього судинного регіонарного басейну, відкриття або закриття шунтів. Нездатність судинної системи подолати наслідки перевантажень зумовлює появу патологічних ознак – мікротромбозів, стійкого спазму артеріол, мікророзривів стінки судин. Все залежить від рівня пристосування до перевантажень, який коливається навіть у тварин одного виду, віку і ваги. У кожному випадку при

надмірній напрузі життєво важливих функцій організму вступають в дію рефлекторні засоби захисту. Висока опірність організму передбачає готовність серцево-судинної системи витримувати значні перевантаження, не зважаючи на те, що з'являються різноманітні локальні симптоми «поломки» компонентів системи [78].

Але все одно в судинній системі при збільшенні тривалості стресового стану можуть виникнути інші ознаки, такі як: порушення проникності, периваскулярний набряк, діapedез формених елементів крові, агрегація еритроцитів, емболії. Зрозуміло, всі ці процеси можуть бути виявлені лише на мікроскопічному рівні, хоча слід припускати, що дезорганізація діяльності в будь-яких ланках неодмінно позначиться на функціях системи в цілому.

Одночасно з морфологічними змінами в судинній системі відзначаються функціональні порушення і в тканинах. Це виявляється шляхом гістохімічних проб і при використанні електронного мікроскопа. Цілком можливо, що первинну дію стресу при цьому доповнює ефект гіпоксії [39]. Сукупність усіх цих показників свідчить про розлад механізмів ауторегуляції кровотоку та структурну дезорганізацію апаратів локального пристосування судин до незвичайних умов руху крові.

Слід сказати, що поряд з адаптивними змінами зустрічаються ознаки розпаду окремих ланок і елементів системи. Вони не обов'язково свідчать про регрес системи в цілому, хоча в старечому віці трапляється, наприклад, дійсна «недостатність капілярного зрошення», оскільки стінка капілярів змінюється, деякі капіляри спустошуються, мережа їх рідшає, кровопостачання тканин погіршується. У молодому віці при спустошуванні одних капілярів відбувається новоутворення інших [41, 47].

Для адаптації необхідно, щоб кровоносні судини як частини системи могли доцільно реагувати на мінливі функції. З іншого боку, в судинній системі повинні бути представлені різноманітні пристосувальні механізми і реакції, які існують в нормі, але виявляються найбільш чітко при підвищеному функціональному навантаженні, в експерименті та при

патології. Патологічний процес як би оголює і підкреслює ті зміни в судинному мікроциркуляторному руслі, які лише реєструються в нормі. Тому в умовах експерименту і патології частота виявлення пристосувальних структур і їх вираженість різко зростають. Разом з тим значну різницю між функціональними пристосуваннями і патологічними трансформаціями судинної стінки і всієї мікроангіоархітектоніки виявити не так просто.

Патоморфологія мікроциркуляції ще донедавна вважалася неопрацьованим розділом медичної і біологічної науки. Патологію мікроциркуляції можна пов'язувати з особливостями ангіоархітектоніки термінальних артерій, що функціонують як артерії кінцевого типу, саме цим пояснюється, на його думку, найбільше поширення ішемічних розладів у серці, нирках, головному мозку, сітківці ока. Але це, безперечно, вузьке однобічне трактування причин походження патологічних розладів мікроциркуляції [30, 48].

Спроби систематизації цих причин переконують перш за все в тому, що вони дуже різні. Є підстави розділити їх на ендовазальні і екзовазальні, хоча і такий розподіл значною мірою умовний. До ендовазальних причин слід відносити зміни фізичних і хімічних властивостей крові, запальні процеси в судинах, крововтрати, переродження стінок, ослаблення або різке посилення тону судин. Екзовазальними стосовно до судинного русла будуть травми, пухлини, запалення навколишніх тканин, порушення метаболізму, зміна внутрішнього тиску, лімфотоку та інше. Зрозуміло, що складність проблеми не вичерпується необхідністю класифікації причин змін судин і форм прояву їх [30].

За останні роки успіхи патологічної фізіології в вивченні мікроциркуляції стали дуже відчутними [28, 57, 68]. Визначилися і перспективи в дослідженні анатомії мікроциркуляції [27]. Але більш винятковим є широке проникнення теоретичних положень вчення про мікроциркуляцію і методів її вивчення в клініку [12, 22, 61].

Таким чином, використання сучасних медико-біологічних даних дозволяє вважати, що успіхи в попередженні та лікуванні ряду хвороб, в перфузії і трансплантації органів істотно залежать від збереження або відновлення нормальної мікроциркуляції в функціонуючих органах. Звідси випливає необхідність морфологічного контролю за станом усіх ланок мікроциркуляторного русла з урахуванням тих відмінностей, які можуть бути віднесені до віку, конституції, рівня функціональної активності або робочим навантаженням.

Мікроциркуляторне русло кожного органу влаштовано своєрідно і неповторно. У його конструкції показують специфічні функції органу. З цієї точки зору було б цінно зібрати інформацію про структурну організацію капілярів всіх органів, вивчити капілярну архітекtonіку в різних частинах тіла [27].

Ретроспективний аналіз інформації важливий для визначення найбільш ефективних і раціональних підходів до подальших досліджень. Ігноруючи такий аналіз, навряд чи вдасться подолати дистанцію між теоретичними, в тому числі і експериментальними дослідженнями і невідкладними запитами практики. Тим часом передумовами експериментальних підходів є клінічні і паталогофізіологічні спостереження. Саме звідси виникають нові ідеї, що стимулюють науковий пошук, що є джерелом рушійних сил розвитку науки.

Сучасне вчення [27] про мікроциркуляції крові робить безпредметним суперечкам про межі компетенції морфологів, фізіологів, біофізиків і біохіміків у розв'язанні багатьох питань транспорту крові, проникності, організації матеріального субстрату у сфері взаємодії крові і тканин.

Морфологія, що володіє своїми методами структурного аналізу мікросудинного русла, на рівні субмікроскопічних елементів стикається з проблематикою фізіології, фізики та хімії. Але і біохімік, який шукає відповідь на питання молекулярної взаємодії, потребує точної структурно-морфологічної орієнтації. Своєю чергою морфолог цілком правомірно вважає, що функція є не що інше, як вираз динамічної структури.

На питання, якому процесу підпорядковані організації системи мікроциркуляції – метаболізму або гемодинаміці, відповідь може бути тільки один: визначальними є і гемодинаміка, і метаболізм. Одне без іншого не існує. Крім того, підпорядкованість слід вважати умовною, тому більш правильним казати про взаємозалежність [27].

Так, розвиток та диференціація судинної системи в цілому обумовлені потребами в харчуванні і необхідністю доставляння поживних речовин. Різноманітність судинних трубок бере свій початок від простих тонкостінних каналів. Це результат ускладнення шляхів транспорту, які обслуговують обмін речовин. Перетворення стінок судин, наростання порядків розгалуження, підвищення щільності капілярів, збільшення поверхні зіткнення їх з тканинами – все це строго детерміноване в ході еволюції [30].

Виділення мікроциркуляції як системи означає синтез фактичних знань, що відносяться як до організації, так і до діяльності термінального судинного русла в єдності зі шляхами позасудинного транспорту речовин. Системно-структурний підхід з неминучістю призводить до визнання системи мікроциркуляції родоначальницею всіх надбудов у вигляді розгалужень артеріальних, венозних, лімфатичних систем. При цьому доводиться, що і капіляри і всі інші судини виникли в результаті взаємодії між кров'ю і клітинами тканин. Мінливі умови обміну речовин вимагали такої структури шляхів транспорту, які забезпечили б нормальну життєдіяльність організму.

Неминучість звернення дослідників мікроциркуляції до принципів системно-структурного аналізу стала очевидною [27]. Така концепція системи мікроциркуляції не зводиться до механічної суми всіх її компонентів, а виділяється як єдність елементів, що взаємодіють, втілені разом з їхніми зв'язками у спеціальній структурі. На цій підставі у систему мікроциркуляції включаються, крім капілярного кровоносного русла, тканинні рідини і лімфатичні шляхи мікроскопічного рівня. Перебуваючи в рухомій рівновазі, система мікроциркуляції має свої засоби адаптації і

здібності протидіяти змінам, які виникають в системі при порушенні будови і функції будь-якого її елемента.

Структурно-функціональні відносини в системі мікроциркуляції припускають [27]:

- 1) спеціалізовану організацію шляхів мікроциркуляції, здатних забезпечити безперервний потік крові і лімфи в органах і тканинах;
- 2) наявність механізмів трансваскулярного транспорту речовин;
- 3) виборчу проникність гематоклітинних бар'єрів;
- 4) існування шляхів тканинної циркуляції;
- 5) структурні механізми регуляції взаємодії між кров'ю і тканинами.

Ступінь структурної напруги органу врівноважується циркуляцією і запасами тканинних рідин. Якщо їх маса збільшується, напруга наростає. Якщо ж рівень тканинних рідин стає меншим, орган ущільнюється. Порушення рівноваги між надходженням нових запасів тканинної рідини і її виходом в кров і лімфу відновлюється шляхом саморегуляції: підвищення або зниження напруги веде до зменшення або збільшення специфічної активності тканин органу [27].

Як тканинна активність, так і баланс тканинних рідин цілком залежать від циркуляції крові. Без доставлення кисню і поживних речовин рівень діяльності органу не може бути підвищений. Зміни проникності стінок посткапілярів і венул також відбиваються на русі тканинної рідини. Тому в актах спонтанної і центральної регуляції життєдіяльності органу завжди присутній і повинен враховуватися судинний компонент [27].

Клітини живого організму в нормі ніколи не стикаються з кров'ю, їх відділяє ендотеліальні клітини судин і капілярів. До того, для багатьох клітин кров зовсім не є оптимальною для життя середовищем. В таких умовах життя клітин підтримується завдяки циркуляції тканинної рідини. Субстрат, що заповнює перикапілярний простір і тканинні «щілини», становить матеріальну основу інтерстиції, за яким і відбувається транспорт речовин. Так, кожна клітина взаємодіє з навколишньою тканинною рідиною, беручи з

неї речовини, яких потребує. Сюди ж клітини виділяють продукти своєї життєдіяльності. Таким чином, в життєвому циклі тканини важливі не тільки шляхи мікроциркуляції крові, а й засоби переміщення тканинних рідин – тканинна циркуляція (*tissue circulation*), що залежить від градієнта тканинного тиску [21].

Особливу роль в периферичній гемодинаміці відіграють артеріовенозні анастомози, що виникають на рівні судин мікроциркуляторного русла між артеріолами і венулами і створюють обхідні шляхи руху крові в обхід основної маси капілярів. Створюючи «короткі» шляхи, артеріовенозні анастомози разом з «кращими каналами» забезпечують умови для паралельного включення основної маси капілярів до периферичного кровотоку. Це має особливе адаптаційне значення не тільки при інтенсифікації тканинного кровотоку у метаболічно активних зонах, а й для його збереження при тих чи інших порушеннях [27].

Висновки до першого розділу

Мікросудини є найменшою функціональною одиницею серцево-судинної системи. Капіляри прямо оточують клітини, до яких вони постачають кисень та поживні речовини і від яких виводять залишкові продукти метаболізму. Гемодинаміка в системі мікроциркуляції, особливо в її капілярній ланці, визначається як внутрішніми силами кровообігу, так і метаболічними потребами тканин.

Функціональна участь мікроциркуляторного русла в обмінних процесах визначається діаметром і числом одночасно включених у кровоток мікросудин, тобто тими структурними параметрами, від яких залежать сумарна площа обмінних мікросудин і перепад тиску на «вході» і «виході» системи мікроциркуляції.

Капіляри специфічні для кожного органу. Це пояснюється тим, що, капіляри є обов'язковою частиною серцево-судинної системи, та одночасно є частиною того органу, де знаходяться. Капіляри проходять весь шлях філо-

та онтогенетичного розвитку разом з клітинами органу. У процесі розвитку будь-якого органу, капіляри об'єднуються у єдиний функціональний комплекс. У цьому структурно-функціональному об'єднанні капілярів зі сполучною тканиною, і, особливо, паренхіматозними клітинами органів, функції капілярів підпорядковані метаболічним потребам робочих клітин органів.

Якщо врахувати, що в організмі єдиного типу капілярів не існує, так само як не існує однорідності капіляроархітекtonіки, стане ясно наскільки перспективно прижиттєве вивчення нормальної і патологічної морфології термінального судинного русла.

Опанування механізмами адаптації та компенсації вимагає точного знання конструкції усіх пристосувальних механізмів кровотоку. Неоціненну допомогу в цьому можуть надати нові інструментальні дослідження і строго кількісні критерії на базі біометричних показників. Так, актуальним є використання неінвазивного прижиттєвого методу лазерної доплерівської флоуметрії.

Але не зважаючи на широке поширення ЛДФ-метрії в клінічній практиці при вивченні мікроциркуляції крові в осіб з різною патологією, існує гострий дефіцит в характеристиці нормативних параметрів ЛДФ-грам у здорових людей, особливо з урахуванням віково-статевих відмінностей організму при впливі стресових факторів. Не менш важливим є також вивчення можливостей корекції змін мікроциркуляції за умов патологічних станів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика осіб юнацького віку, долучених до дослідження

У ході дослідження було обстежено 192 практично здорових юнаків та дівчат віком 17-22 років, студентів-добровольців, які навчаються у Мелітопольському державному педагогічному університеті імені Богдана Хмельницького та постійно проживають на південному сході України.

Дослідження проводилися відповідно до сучасних вимог біоетики (Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини», Європейської конвенції про захист прав людини та основних свобод, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (2005), Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО, 2005), Постанови Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) та відповідними Законам України).

Перед записом ЛДФ-грам студенти проходили Анкету (Додаток 1), у якій давали відповіді про загальний стан здоров'я та дозвіл на використання отриманих даних у дослідженні.

В Анкеті обстежені особи вказували прізвище, ім'я та по батькові, стать, дату, рік народження, зріст і масу тіла та давали відповіді на питання про стан здоров'я, а саме: наявність хронічних захворювань, використання медикаментів на постійній основі, наявність перенесених операцій, стан репродуктивної системи. Окрема увага при опитуванні приділялась наявності шкідливих звичок – зловживання алкоголю, паління, вживання наркотичних та психотропних речовин.

2.2. Оцінка рівня соматичного здоров'я

Г.Л. Апанасенко [2] була розроблена експрес-система оцінки рівня здоров'я, яка врахувала основні фізіологічні закономірності: ступень фізичного розвитку, загальну витривалість (економізації функцій і розширення фізіологічних резервів) та інше. Вона складається з кількох простих індикаторів, які оцінюються та виставляються у балах для кожного рівня. Загальний показник здоров'я визначається як сума чисел і дозволяє розділити всіх досліджуваних людей на 5 рівнів здоров'я відповідно до їх рівня адаптованості до змінних умов середовища.

Чим вище рівень здоров'я, тим рідше виявляються ознаки хронічних неінфекційних захворювань і ендогенних факторів ризику.

Для оцінки рівня здоров'я вимірюються в стані спокою:

- життєва ємність легенів (ЖЄЛ),
- частота серцевих скорочень (ЧСС),
- артеріальний тиск (АТ),
- маса тіла,
- довжина тіла,
- динамометрія кисті.

Потім виконується функціональна проба (проба Мартінета).

Враховується час відновлення ЧСС протягом 3 хвилин.

На підставі отриманих даних розраховуються наступні індекси:

Масовий індекс: Маса тіла, кг / (Зростання, м²), кг / м²

Життєвий індекс: ЖЄЛ, мл / (Маса тіла, кг), мл / кг

Силовий індекс: Сила кисті, кг / Маса тіла, кг, %

Індекс Робінсона: (ЧСС, уд / хв.) × (АДсист.) / 100, умов.од.

Функціональна проба (проба Мартінета):

1. Після 3-4 хвилини відпочинку в положенні сидячи, випробуваний вимірює ЧСС за 10 с, помноживши потім отримане число на шість.

2. Виконується 20 присідань за 30 с, тобто в темпі одне присідання за 1,5 с.
3. Відразу ж після виконаного навантаження вимірюється ЧСС за 6 секунд в положенні стоячи. Потім отримане число множиться на десять.
4. Випробуваний по 10 секунд відрізка часу протягом 3-х хвилин вимірює частоту пульсу.
5. Фіксується (у хвилинах і секундах) момент, коли пульс став дорівнювати початковому рівню.

Помноживши підраховану кількість ударів на цифру шість, обстежуваний отримує кількість серцевих скорочень за одну хвилину.

Отримані результати за всіма перерахованими вище показниками оцінюються в балах і записуються у зведений протокол результатів. Підсумовуючи бали за всіма п'ятьма показниками і зіставляючи їх зі шкалою, випробовуваний визначає рівень свого фізичного здоров'я – низький, нижче середнього, середній, вище середнього, високий.

2.3. Методика лазерної доплерівської флоуметрії та характеристика основних параметрів мікроциркуляції

З метою вивчення функціонального стану мікроциркуляції крові був використаний метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), що дозволяло оцінити стан тканинного кровотоку та виявити ознаки зміни мікроциркуляції крові під впливом різних чинників. Метод ЛДФ заснований на неінвазивному оптичному виявленні тканин монохроматичним сигналом (як правило, у червоній області спектру) та аналізі частотного спектра сигналу, відбитого від рухомих еритроцитів.

Під час дослідження використовували високоінформативний комп'ютерний лазерний доплерівський витратомір LAKK-0.1 (виробництво НПП «Лазма») з лазерним джерелом випромінювання на довжині хвилі 0,63

мкм. На екран монітора комп'ютера виводилася крива записів ЛДФ-грам у реальному масштабі часу.

Оскільки ЛДФ є високочутливим методом, то, для зведення до мінімуму зовнішніх перешкод, тварину на час запису поміщали в прозорий пенал з оргскла, що обмежує її рухливість. Розмір пенала регулювався індивідуально і підбирався так, щоб тварина могла вільно дихати і ні одна частина тіла не була щільно затиснута. Хвости фіксувалися на рівній поверхні на одній лінії з тілом в горизонтальному положенні тканинним пластиром. Оптиволоконний зонд приладу ЛАКК-0.1 також фіксувався тканинним пластиром перпендикулярно біля основи хвоста. Запис ЛДФ-сигналу проводили, коли тварина сиділа нерухомо і спокійно.

При дослідженні мікроциркуляції крові у людей голівка оптичного зонда (датчика приладу) фіксувалась на долонній поверхні дистальної фаланги четвертого пальця. Тривалість стандартного запису складала 4 хвилини (рис. 2.1).

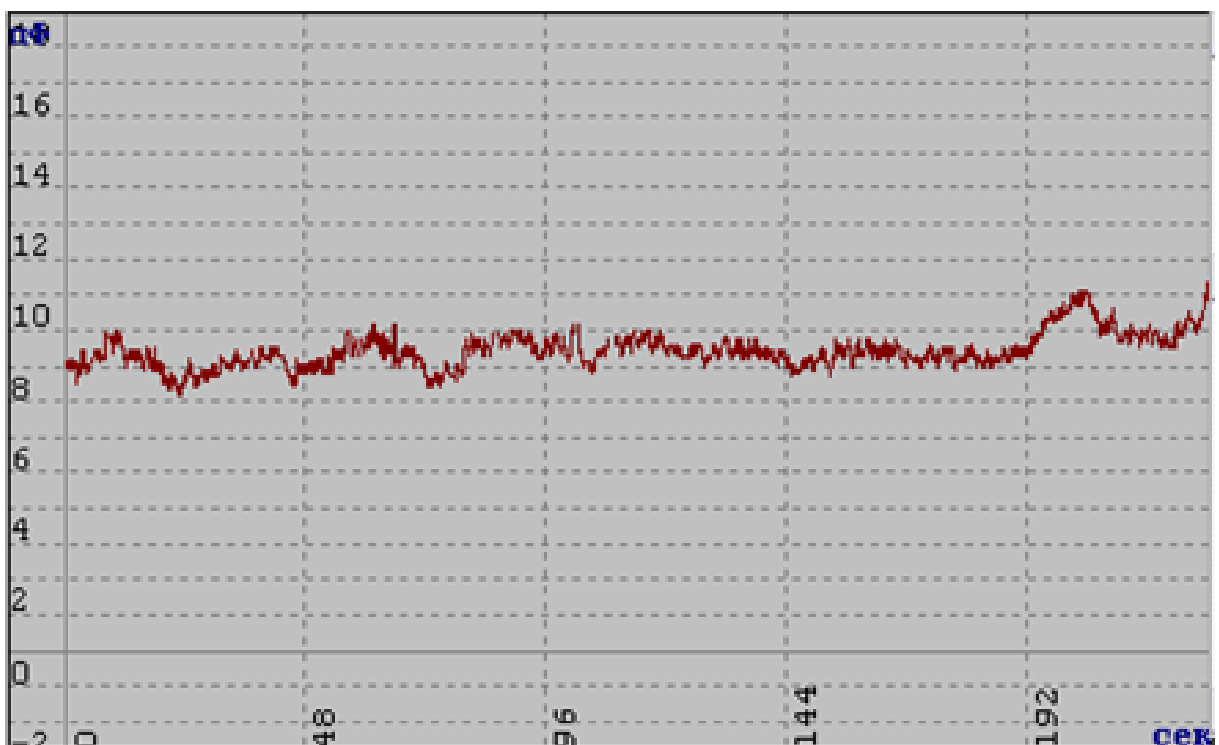


Рис. 2.1. Стандартна ЛДФ-грама при 4-х хвилинному записі

Результати ЛДФ-тестування реєструвалися у відносних перфузійних одиницях – перф. од., які відбивають ступінь перфузії тканин кров'ю та дозволяють простежити динаміку зміни кровотоку у відповідь на різноманітні впливи [36].

Вперше *in vivo* застосував технологію ЛДФ Stern M.D. [103] в 1970-ті роки. Змінна складова відбитого сигналу, пропорційна потужності спектра доплерівського зсуву, залежить від концентрації і швидкості рухомих еритроцитів у мікросудинах сполучної тканини. Зондуємий обсяг тканини залежить від довжини хвилі випромінювання і геометричного розташування робочої ділянки зонда.

Аналізатор ЛАКК-01 забезпечує вимірювання в об'ємі тканини 1-1,5 мм³. ЛДФ дає інформацію про кровоток у поверхневих мікросудинах. Серед формених елементів крові еритроцитів приблизно в 1000 разів більше, ніж лейкоцитів. Тромбоцити нечисленні і мають невелику масу, у зв'язку з цим їх роль в структуруванні кровотоку невелика. Використовувана в приладі ЛАКК-01 довжина хвилі випромінювання 0,63 мкм дозволяє вірогідно аналізувати еритроцитарний потік.

Вважається, що реєстрований при ЛДФ сигнал характеризує кровотік в мікросудинах в обсязі близько 1 мм³ тканини. Це означає, що в шкірі людини ЛДФ дає інтегральну інформацію по дуже великій кількості еритроцитів, близько $3,4 \times 10^4$, що одночасно знаходяться в зондуємому обсязі тканини. Як показали результати біомікроскопічного дослідження [27], в шкірі в області пальців кисті в обсязі 1 мм³ міститься близько 200 мікросудин: приблизно 20 артеріол, 110 капілярів, 40 посткапілярів і 30 венул. Найбільша кількість еритроцитів зустрічається в посткапілярних судинах. Тому приблизно половина величини ЛДФ-сигналу формується завдяки тим еритроцитам, які знаходяться в посткапілярно-венулярній ланці мікроциркуляторного русла. В інших ділянках шкіри, а також в слизових оболонках можуть бути інші структурні і функціональні відносини між мікросудинами і змістом еритроцитів, що може вплинути на формування ЛДФ-сигналу [36].

Для отримання вірогідних даних аналізується ЛДФ-грама без артефактів. Артефактами слід вважати будь-які зовнішні впливи, що порушують стаціонарність записів. У випадках необхідності порівняльних досліджень отримання вірогідних результатів можливо тільки при обробці записів рівної тривалості [36].

При аналізі ЛДФ-грами визначаються статистичні середні величини перфузії тканин, амплітудно-частотні характеристики коливань кровотоку та показники функціональних проб. Розрахункові параметри обчислюються за допомогою програмного забезпечення аналізатора ЛАКК.

Комп'ютерна програма обробки ЛДФ-грами дозволяла визначити такі характеристики мікроциркуляції крові [36]:

- параметр мікроциркуляції (ПМ);
- середнє квадратичне відхилення (СКВ) реєстрованих доплерівських сигналів;
- коефіцієнт варіації (Kv).

Основною характеристикою тканинного кровотоку є параметр або показник мікроциркуляції (ПМ), що відбиває рівень перфузії (середній потік еритроцитів) одиниці об'єму тканини за одиницю часу. ПМ характеризує загальний мікросудинний кровоток. ПМ є функцією від концентрації еритроцитів у обстеженому обсязі тканини ($N_{ep.}$) та їх усередненої лінійної швидкості ($V_{cp.}$):

$$ПМ = N_{ep.} \times V_{cp.} \quad (2.1)$$

$N_{ep.}$ визначається двома факторами: об'ємним вмістом еритроцитів у досліджуваному мікросудинному руслі або внутрішньосудинним гематокритом (H) та кількістю функціонуючих мікросудин ($N_m.$):

$$N_{ep.} = H \times N_m \quad (2.2)$$

H залежить від реології крові та може зростати при стазі. $N_m.$ визначається роботою прекапілярних сфінктерів, анастомозів, величиною пре- і посткапілярного опору, локальними органними особливостями кровотоку та геометрією судин.

$V_{\text{ср}}$. – це усереднена лінійна швидкість руху еритроцитів у мікросудинах різного типу: від 0,1-0,6 мм/с у капілярах до 3,8-4,5 мм/с в артеріолах та венулах.

У зв'язку з цим на величину ПМ впливають не тільки нейрогенна регуляція, але й гемодинамічні чинники. Наприклад, зростання ПМ може бути результатом як збільшення перфузії, так і венозного застою внаслідок зростання H [26].

При зондуванні тканини відбиття випромінювання відбувається від еритроцитів, що знаходяться у всіх ланках мікроциркуляторного русла. Тому, наприклад, збільшення M може бути пов'язано як з ослабленням артеріолярного судинного тону, що призводить до збільшення об'єму крові в артеріолах, так і з явищами застою крові у веноулярній ланці. При цих умовах підвищується концентрація еритроцитів, а значить і величина ПМ, яка пропорційна числу еритроцитів [26].

Параметр σ (СКВ) – середнє коливання перфузії щодо середнього значення потоку крові M . СКВ обчислюється за формулою для середньоквадратичного відхилення. Має розмірність в перфузійних одиницях.

Параметр σ характеризує тимчасову мінливість перфузії. Він показує середню модуляцію кровотоку у всіх частотних діапазонах. Чим більше величина σ , тим відбувається більш глибока модуляція мікрокровотока. Підвищення σ може бути обумовлене як більш інтенсивним функціонуванням механізмів активного контролю мікроциркуляції, так і в результаті підвищення серцевих та дихальних ритмів. Збільшення σ також не можна однозначно інтерпретувати [36].

Очевидно, що зміна значень ПМ та СКВ пов'язані. Наприклад, підвищення перфузії при ослабленні судинного тону призводить до збільшення ПМ в результаті збільшення обсягу кровотоку в артеріолах. Але, разом з тим, підвищення перфузії може призвести до збільшення СКВ через підвищення амплітуди серцевого ритму. Підвищення перфузії відбувається

коли приноситься з артерій велика кількість еритроцитів, що надходять в артеріоли. Аналогічно, при явищах застою крові у венулах збільшується кількість еритроцитів у венулярній ланці, що у випадку зниження перфузійного тиску призводить до збільшення амплітуди дихального ритму, і, як наслідок, до зростання ПМ та СКВ [26].

Тому, при аналізі розрахункових параметрів, доцільно орієнтуватися на співвідношення величин ПМ та СКВ, тобто на коефіцієнт варіації:

$$K_v = \frac{СКВ}{ПМ} \cdot 100, \text{ де} \quad (2.3)$$

K_v – коефіцієнт варіації, СКВ – середнє квадратичне відхилення реєстрованих доплерівських сигналів, ПМ – параметр мікроциркуляції.

Збільшення величини K_v показує поліпшення стану мікроциркуляції. Збільшення цього коефіцієнта пов'язане з підвищенням середнього квадратичного відхилення у результаті активації ендотеліальної секреції, нейрогенного та міогенного механізмів контролю при практично не змінній величині параметру мікроциркуляції [26].

Для ЛДФ-метрії тканинного кровотоку різних анатомічних областей тіла людини важливе значення має просторова орієнтація напрямки основних потоків крові до поверхні шкірного покриву, щодо якого фіксується оптичний зонд аналізатора. Проведені гістологічні і біомікроскопічні дослідження мікросудин в шкірі різних топографічних зон тіла людини показують, що мікросудини, а відповідно і потоки формених елементів крові, орієнтовані переважно перпендикулярно поверхні шкіри. Однак в різних ділянках шкіри істотно розрізняються глибина залягання мікросудин і щільність розташування функціонуючих капілярів [25]. На пальцях кисті, які порівняно часто використовуються для тестування мікроциркуляції, рівень ПМ в шкірі дорсальній і вентральній поверхні істотно відрізняється. Ці відмінності обумовлені тим, що на долонній поверхні пальців міститься велика кількість AV-анастомозів, через них середня швидкість кровотоку на вентральній поверхні пальців вище.

Важливим етапом ЛДФ-метрії є амплітудно-частотний аналіз (АЧС) гемодинамічних ритмів коливань тканинного кровотоку. АЧС-аналіз проводився за допомогою розщеплення ЛДФ-грами на складові, при якому з'являється можливість визначити ступінь вираження тих чи інших коливань тканинного кровотоку в тканинній гемодинаміці [36] (рис. 2.2). Це важливо для діагностики стану мікроциркуляції.

Програмне забезпечення ґрунтувалося на спектральному розщепленні ЛДФ-грами з використанням математичного апарату Фур'є. При цьому амплітуда кожної гармоніки автоматично визначалася в діапазоні частот від 0,01 до 1,2 Гц.

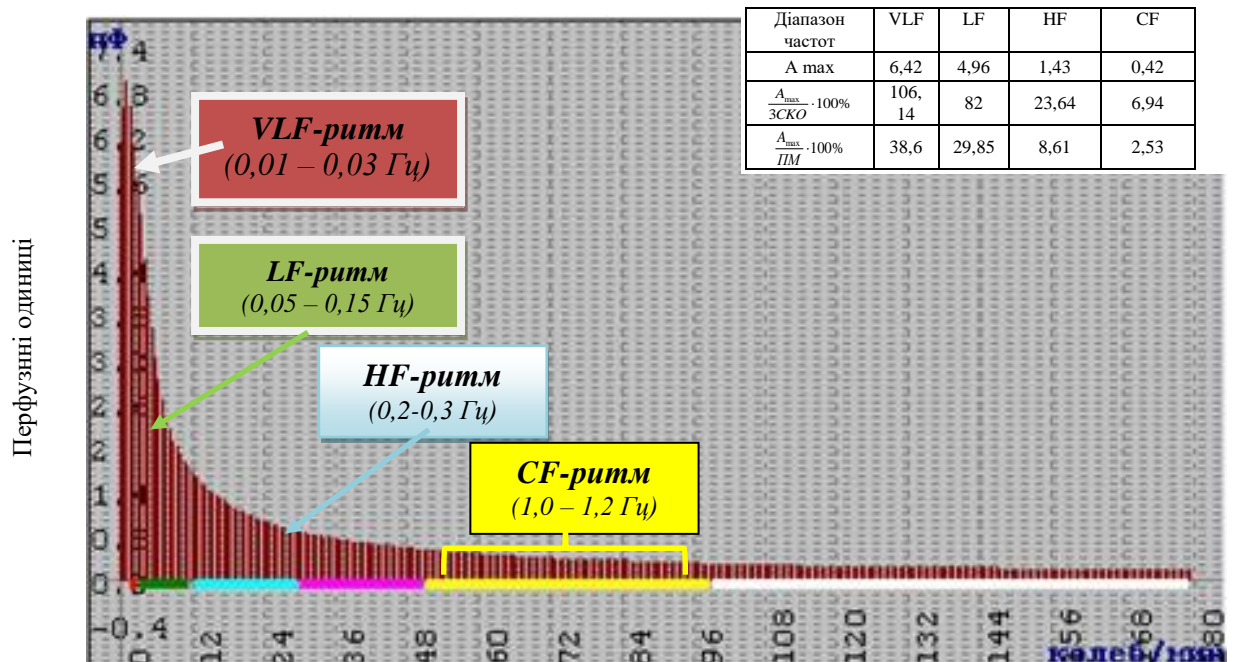


Рис. 2.2. Амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку

Примітки: *A* – амплітуда, *VLF* – метаболічні коливання, *LF* – вазомоторні коливання, *HF* – дихальні коливання, *CF* – пульсові хвилі.

Ритмічна структура флаксмоцій, яка виявляється за допомогою амплітудно-частотного аналізу ЛДФ-грами, є інтегральним результатом суперпозиції різних міогенних, нейрогенних, дихальних, серцевих та інших непрямих впливів на стан мікроциркуляції крові [36].

Завдяки амплітудно-частотному аналізу ЛДФ-грам із застосуванням математичного апарату вейвлет-перетворення стало можливим визначити внесок окремих механізмів регуляції, що модулюють кровоток (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1

Частотні інтервали ЛДФ-грамми [36]

	Частотний інтервал (Гц)	Частотний інтервал (колив./хв)	Пік частоти (Гц)	Пік частоти (колив./хв)	Походження
I.	0,0095-0,02	0,57-1,2	0,01	0,6	Локальне, метаболічне, ендотеліальне
II.	0,02-0,06	1,2-3,6	0,04	2,4	Нейрогенне
III.	0,06-0,15	3,6-9	0,1	6	Міогенне
IV.	0,15-0,4	9-24	0,3	18	Дихальне
V.	0,4-1,6	24-96	1	60	Кардіальне

Кожний ритмічний компонент при цьому характеризують частотою (F , в Гц або коливаннях у хвилину) та амплітудою (A , у перф. од.). Частота більш інертна, ніж амплітуда і невірогідно змінюється при зовнішній модуляції [26, 36].

Фізіологічна природа нейрогенних коливань пов'язана з симпатичними адренергічними впливами на гладкі м'язи прекапілярних мікросудин. Міогенні коливання або вазомотії відбивають коливання міогенного тону гладких м'язів прекапілярних мікросудин. Дихальні ритми кровотоку мікросудинного русла пов'язують з венозними впливами, а кардіальні – з серцевими пульсовими коливаннями артеріального тиску. Зону нейрогенних і міогенних осциляцій визначає активний механізм модуляції мікрокровотока на рівні прекапілярних мікросудин під впливом міогенного та нейрогенного механізмів. Ритми IV-V діапазонів обумовлені впливом пасивних, зовнішніх до мікросудинного русла механізмів – дихальних та кардіоритма [36].

Згідно з літературними даними [26], найбільш значущими в діагностичному плані є:

- повільні хвилі флаксмоцій в діапазоні частот 0,07 – 0,2 Гц (3-12 колив. / Хв.) – LF («Low frequency»);
- швидкі хвилі флаксмоцій в діапазоні частот 0,2 – 0,4 Гц (12-24 колив. / Хв.) – HF («High frequency»);
- пульсові хвилі флаксмоцій в діапазоні частот 0,8 – 1,5 Гц (50-90 колив. / Хв.) – CF («Cardio frequency»).

Повільні хвилі флаксмоцій за своєю природою пов'язані з роботою вазомоторів (гладких клітин у прекапілярній ланці резистивних судин) і належать до механізму активної модуляції кровотоку у системі мікроциркуляції з боку шляхів припливу крові. На активні модуляції тканинного кровотоку за допомогою вазомоторного механізму накладаються аперіодичні флаксмоції з великою амплітудою, що показують вплив адренергічної ланки регуляції, і дуже повільні коливання (VLF).

Ці коливання в діапазоні 0,01-0,03 Гц пов'язані з періодичними змінами обсягу ендотеліоцитів і характеризують стан гуморально-метаболических факторів.

Швидкі (високочастотні) хвилі коливань обумовлені поширенням у мікросудинах з боку шляхів відтоку крові хвиль перепадів тиску у венозній частині судинного русла; вони переважно пов'язані з дихальними екскурсіями грудної клітини.

Природа пульсових флаксмоцій досить очевидна: вони обумовлені змінами швидкості руху еритроцитів в мікросудинах внаслідок перепадів систолічного і діастолічного тиску.

Амплітуда ендотеліальних осциляцій зростає при збільшенні секреторної активності ендотелію, після стимуляції ацетилхоліном. Амплітуда дихальних скорочень зростає при збільшенні числа еритроцитів у венозному руслі, у тому числі на тлі венозного застою, а амплітуда серцевих

осциляцій – при зростанні припливу крові та пульсового об'єму у мікросудинному руслі [26].

Для клінічної діагностики використовують значення амплітуд ритмів, нормованих на ПМ або на СКВ у відсотках. Нормування на СКВ більш вірогідно. Нейрогенний тонус (НТ) прекапілярних резистивних мікросудин визначається у відсотках за формулою:

$$\text{НТ} = (\text{СКВ} \div \text{Ан.}) \times 100 \quad (2.4)$$

НТ обернено пропорційний амплітуді СКВ нейрогенного діапазону.

Міогенний тонус (МТ) визначається у відсотках за формулою:

$$\text{МТ} = (\text{СКВ} \div \text{Ам.}) \times 100 \quad (2.5)$$

МТ зворотно пропорційний амплітуді СКВ міогенного діапазону [36].

Джерелом коливань стінок мікросудин шкіри у діапазоні нейрогенного ритму служать резистивні прекапілярні мікросудини (артеріоли, метартеріоли), а міогенного – резистивні прекапілярні мікросудини та прекапілярні сфінктери. Артеріоло-венулярні анастомози також роблять внесок у формування обох ритмічних компонентів.

Міогені вазомоції обумовлені власною внутрішньою активністю міоцитів. Зростання амплітуд осциляцій близько 0,1 Гц (0,06-0,15 Гц або 3,6-9 коливань/хв.) вказує на посилення вазомоцій, пов'язану з внутрішньою активністю гладком'язових клітин, наприклад, після фізичних навантажень.

Нейрогенна симпатична активність накладається на міогені вазомоції мікросудин шкіри, але в іншому частотному діапазоні близько 0,04 Гц (0,02-0,06 Гц або 1,2-3,6 колив./хв.). В умовах фізіологічного спокою ці впливи короткочасні, але при вираженій активації симпатичних вазомоторних волокон вони можуть посилюватися, приводячи до збільшення нейрогенного компонента артеріолярного тону, зростанню жорсткості судинної стінки та зниження амплітуд кровотоку в нейрогенному діапазоні.

При хронічній частковій підпороговій симпатичній денервації (вегетативній нейропатії) або підвищенні температури середовища вище 24⁰С-25⁰С їх амплітуда може зростати. У термонеutralних умовах

скорочення з частотою 2-3 коливань у хвилину виключно залежні від симпатичної адренергічної активності артеріо-венулярних анастомозів. Ці коливання синхронні у всіх анастомозах шкіри [27].

Коливання еферентних симпатичних імпульсів можуть викликати відповідні по частоті коливання судинного тону, пов'язані з барорефлекторною регуляцією артеріального тиску. Спектральний аналіз активності постгангліонарних симпатичних волокон скелетних м'язів показав, що її низькочастотні коливання близько 0,1 Гц корелюються з варіабельністю системного артеріального тиску [26].

Оскільки в системі кровообігу мікроциркуляторне русло є сполучною ланкою між артеріальними і венозними судинами, то через це, ритми флуктуацій потоку еритроцитів в тканинах піддаються впливам як з боку шляхів припливу – активні модуляції кровотоку, так і з боку шляхів відтоку – пасивні модуляції флуктуацій. Крім того, в капілярах йдуть обмінні процеси, які характеризуються власними ритмами коливань кровотоку. Двоєка природа коливальних процесів в системі мікроциркуляції обумовлена, з одного боку, активними процесами перерозподілу крові при роботі вазомоторів, а з іншого – пасивними механізмами посилення відтоку крові з посткапілярно-венулярної ланки мікроциркуляторного русла.

Активні модуляції знаходяться під контролем як міогенного механізму, який більшою мірою характеризується періодичністю флаксмоцій, так і нейрогенного механізму, для якого характерні аперіодичні фази. Зниження амплітуди аперіодичних низькочастотних флаксмоцій може свідчити про пригнічення нейрогенного вазомоторного механізму, а випадання тих чи інших ритмічних складових флаксмоцій, трактуються як «спектральне звуження» ЛДФ-грами, служить діагностичним критерієм порушень механізмів регуляції мікроциркуляції [36].

Пасивні модуляції коливань тканинного кровотоку обумовлені поширенням в мікросудинах, з боку шляхів відтоку крові, хвиль перепадів тиску у венозній частині судинного русла. Вони переважно пов'язані з

дихальними екскурсіями грудної клітини. До пасивних механізмів модуляції коливань тканинного кровотоку можна віднести і пульсові флаксмоції, обумовлені змінами швидкості руху еритроцитів у мікросудинах, що викликаються перепадами систолічного і діастолічного тиску.

У клініці за допомогою неінвазивних методів неможливо ізольовано оцінити міогенний та нейрогенний компоненти тонуусу мікросудинної стінки. ЛДФ надає у цьому відношенні унікальні діагностичні можливості. Зниження нормованої на СКВ амплітуди коливань кровотоку нейрогенного та міогенного походження означає, що внесок цих осциляцій у загальну усереднену модуляцію потоку еритроцитів вимірюваної зони шкірного мікроциркуляторного русла знижений внаслідок підвищення тонуусу та жорсткості самої судинної стінки. Ця обставина дозволяє використовувати як показник нейрогенного або міогенного тонуусу приносних мікросудин зворотну величину [26, 27, 36, 86, 90].

Природа НТ пов'язана з активністю адренорецепторів мембрани ключових і частково сполучених гладком'язових клітин. Тому, НТ може збільшуватися як при зростанні активності симпатичних нервів-вазоконстрикторів, так і на тлі денерваційної гіперчутливості судинної стінки. Сенсорні нейропептиди-вазодилататори можуть впливати як на міогенний тонуус, так і брати участь у пресинаптичному гальмуванні симпатичної активності, знижуючи НТ.

Сума величин НТ і МТ може служити відносною мірою загального прекапілярного мікросудинного тонуусу (у відсотках). Частка кожного з цих двох компонентів показує частку нейрогенного і міогенного тонуусу в загальному тонуусі приносних мікросудин. Співвідношення МТ і НТ змінюється найвиразніше при ангіо-трофоалгічних синдромах кінцівки, що може бути пов'язано з дисбалансом всіх систем регуляції судин. При застарілих пошкодженнях змішаних нервових стовбурів і тривалої денервації воно порушується меншою мірою.

Внесок різноманітних ритмічних складових оцінюється за потужністю їх спектра у відсотковому відношенні до загальної потужності спектру [36], яка визначалася як квадрат суми показників ритмічних складових:

$$P = A_{LF}^2 \div (A_{VLF}^2 + A_{LF}^2 + A_{HF}^2 + A_{CF}^2) \times 100\%, \text{ де} \quad (2.6)$$

P – ритмічні складові, A – амплітуда, LF – вазомоторні коливання, VLF – метаболічні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі.

Тобто, вклад ритмічних складових розраховувався по формулі:

$$(A^2 \div ПМ) \times 100\%, \text{ де} \quad (2.7)$$

A – амплітуда коливань, $ПМ$ – параметр мікроциркуляції.

Всі записи ЛДФ-грами робились у першій половині дня з 8 до 13 години. Записи ЛДФ-грам робилися відповідно до методичних рекомендацій: «Методика лазерної доплерівської флоуметрії» [26, 36].

2.4. Визначення реактивності мікросудин при різних дозованих навантаженнях

2.4.1. Визначення реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання

Для визначення реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання, після запису вихідного кровотоку, досліджуваному пропонувалося зробити глибокий вдих та затримати дихання на 15 секунд. Під час глибокого вдиху відбувалося збільшення венозного повернення до серця, тобто зменшення кровонаповнення судин венозної ланки. Також спостерігалася активація судинозвужувальних волокон симпатичної нервової системи [27]. Це призводить до спазму приносячих судин, у результаті чого рівень мікроциркуляції крові знижувався.

Після проведення дихальної проби, у період відновлення, реєструється більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою.

Реакція судини на активацію адренергічних волокон залежить як від впливів з боку симпатичної іннервації, так і від реактивності судинної стінки. Тобто, величина зниження кровотоку при дихальній пробі показує результат цих двох процесів. Тому, оцінку функції симпатичної периваскулярної іннервації доцільно здійснювати за двома параметрами – вихідного нейрогенного тону у спокої та відносній величині зниження параметру мікроциркуляції при дихальній пробі [27, 36].

Амплітуду спаду при дихальній пробі можна оцінювати за формулою:

$$\Delta \text{ПМ} = \frac{\text{ПМвих.} - \text{ПМмін.}}{\text{ПМвих.}} \times 100, \text{ де} \quad (2.8)$$

ПМмін. – мінімальна величина параметру мікроциркуляції при дихальній пробі, ПМвих. – вихідна величина параметру мікроциркуляції.

Зміна кровотоку відносно до вихідної величини дає підстави судити про реактивність мікросудин [36]:

$$\text{РКК} = (\text{ПМвих.}/\text{ПМмін.}) \times 100\%, \text{ де} \quad (2.9)$$

РКК – реактивність капілярного кровотоку, ПМвих. – вихідне значення кровотоку, ПМмін. – мінімальне зниження кровотоку.

2.4.2. Визначення реактивності тканинного кровотоку за допомогою холодової проби

За допомогою холодової проби є можливість визначити симпатичні вазомоторні рефлекси. Ця проба проводилася на вентральній поверхні 4-го пальця в положенні сидячі. Локальне охолодження здійснювали при температурі +10-13 °С за допомогою шматочків льоду протягом 4 хвилин.

При охолодженні поверхні шкіри руки відбувалося підвищення чутливості до симпатичної стимуляції, що виражається зниженням кровотоку. Зниження кровотоку обумовлено звуженням венозної частини мікроциркуляторного русла. Ці зміни кровотоку, в порівнянні із вихідним

значенням параметру мікроциркуляції, дають можливість виявити особливості реактивності капілярного кровотоку у досліджуваних осіб [27].

Реактивність мікросудин розраховувалась за формулою [36]:

$$РКК = (ПМ_{\text{вих.}}/ПМ_{\text{мін.}}) \times 100\%, \text{ де} \quad (2.10)$$

РКК – реактивність капілярного кровотоку, ПМ_{вих.} – вихідне значення кровотоку, ПМ_{мін.} – мінімальне зниження кровотоку.

2.4.3. Визначення резистентності капілярного кровотоку за допомогою оклюзійної проби

Оклюзійна проба реалізується шляхом стискання на 1-3 хвилини ділянки плеча манжеткою тонометра таким чином, щоб викликати зупинку кровотоку та, відповідно, ішемію в досліджуваній області.

Після припинення оклюзії кровоток відновлюється та розвивається реактивна постоклюзійна гіперемія, яка проявляється у збільшенні показника мікроциркуляції до величини, що перевищує вихідний рівень ПМ з подальшим спадом до вихідного рівня.

Фізіологічна роль оклюзійної проби проявляється в припиненні надходження крові у плечову артерію та, відповідно, у зміні кровонаповнення у тканинах. У більшості випадків кровонаповнення зменшується, відбувається відтік крові з судин мікроциркуляції. У момент декомпресії кровоток в артерії відновлюється та розвивається реактивна гіперемія з максимальним заповненням кров'ю судин мікроциркуляції. Зміна кровонаповнення від його мінімальних значень, під час компресії, до максимальних, під час реактивної гіперемії, характеризує весь діапазон можливостей зміни кровонаповнення.

При проведенні оклюзійної проби оцінюється рівень «біологічного нуля», що визначається як показник мікроциркуляції за відсутності артеріального припливу, та вивчаються резервні можливості

мікроциркуляторного руслу за приростом показника мікроциркуляції під час реактивної постоклюзійної гіперемії [27, 36].

Згідно з експериментальними дослідженнями [27, 36, 42, 71] постоклюзійна реактивна гіперемія є нейрогенною реакцією, що реалізується переважно через вивільнення нейропептиду кокальцігеніна та оксиду азоту, утвореного нейтральною NO-синтетазою. Ці фактори індукують синтез оксиду азоту ендотелієм, який, впливаючи на гладку мускулатуру судин, викликає вазодилатацію.

Під час проведення дослідження випробовувані перебували в положенні сидячи. ЛДФ-зонд фіксувався на вентральній поверхні 4-ого пальця кісті. Манжета тонометра фіксувалася на плечі.

Проба проводилася за наступною схемою:

- 1-2 хвилини – реєстрація вихідного рівня кровотоку;
- 1-хвилинна оклюзія, не перериваючи запису (в манжеті швидко нагніталась та підтримувався тиск 220-250 мм рт. ст.);
- після закінчення оклюзії повітря з манжети швидко випускалося, та протягом наступних 3-5 хвилин реєструвалася реакція параметру мікроциркуляції у ході відновлення кровотоку [26, 36].

При інтерпретації результатів оклюзійної проби оцінювалися такі показники, що характеризують реактивну постоклюзійну гіперемію:

- ПМвих. – середнє значення показника параметру мікроциркуляції у перфузійних одиницях (перф. од.) до оклюзії;
- ПМокл. – показник мікроциркуляції в процесі оклюзії. Цей показник характеризував рівень «біологічного нуля» кровотоку при відсутності артеріального припливу;
- ПМмакс. – максимальне значення параметру мікроциркуляції (ПМ) у процесі розвитку реактивної постоклюзійної гіперемії;
- РКК – резерв капілярного кровотоку, що розраховувався як відношення максимального показника параметру мікроциркуляції (ПМмакс.) до вихідного значення параметру мікроциркуляції (ПМвих.), виражався у %.

Резерв капілярного кровотоку розраховувався за формулою [36]:

$$РКК = (ПМ_{\text{мак.}}/ПМ_{\text{вих.}}) \times 100\%, \text{ де} \quad (2.11)$$

РКК – резерв капілярного кровотоку, ПМ_{мак.} – максимальне підвищення кровотоку, ПМ_{вих.} – вихідне значення капілярного кровотоку.

Зниження РКК може спостерігатися у разі:

- збільшення приливу крові у мікроциркуляторне русло (в цьому випадку збільшується число початкових функціонуючих капілярів);
- при явищах стаза та застою крові у венулах.

При застої крові відзначаються збільшення числа функціонуючих капілярів, крім того, при виникненні реактивної постоклюзійної гіперемії частина кінетичної енергії еритроцитів неминуче витрачається на подолання інертності формених елементів, що знаходяться в стані стазу.

Збільшення РКК спостерігається при наявності спазму приносних мікросудин (з початку функціонує менше число капілярів) [27].

2.4.4. Проба з дозованим фізичним навантаженням

Як відомо, при м'язовій роботі функціонування серцево-судинної системи здійснюється за особливою програмою. Якщо в умовах фізичного спокою регулювання вегетативних функцій направлено на підтримання гомеостазу, то при інтенсивній м'язовій роботі – на підтримку оптимального рівня оксигенації скелетних м'язів. При цьому параметри, що характеризують стан кровотоку у м'язах, і зокрема мікроциркуляції крові, можуть досягати гранично допустимих значень. Після припинення м'язової роботи в організмі знову здійснюється гомеостатичне регулювання. Тому, перехідний режим роботи організму є гарною моделлю для вивчення функціональних резервів мікроциркуляторної системи та реактивності мікросудин з урахуванням перерозподілу потоків крові між шкірою та м'язами [3, 5].

Одним з найбільш доступних фізіологічних неінвазивних методів оцінки реактивності системи мікроциркуляції крові є проба з дозованим фізичним навантаженням. Досліджуваного просять зробити 30 присідань у довільному темпі.

Запис параметрів мікроциркуляції крові зазвичай проводиться до проби з фізичним навантаженням і безпосередньо після навантаження. Функціональний резерв та реактивність мікроциркуляторної системи оцінюються за інтенсивністю змін тканинного кровотоку в порівнянні з його вихідним рівнем [26].

2.5. Моделювання серцевої недостатності у тварин та схема введення метаболічно активних сполук

Експеримент проведено на 50 білих безпородних щурах-самцях масою 220-260 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію.

Тварин було розділено на 5 груп по 10 щурів у кожній групі:

- перша група – інтактні тварини контрольної групи;
- друга група – щури, яким вводили тільки розчин доксорубіцину (доксорубіцин гідрохлорид, «Сіндан Фарма», Румунія) внутрішньом'язово в дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів для моделювання серцевої недостатності [87, 91, 95, 98];

- тваринам із третьої групи разом із доксорубіцином вводили комплекс попередників і модуляторів біосинтезу убихінону (ЕПМ-Mg), котрий складався із вітаміну Е (10 мг/кг), пара-оксібензойної кислоти (100 мг/кг), метіоніну (100 мг/кг) та іонів магнію (5 мг/кг);

- тваринам із четвертої групи вводили убихінон-10 (препарат кудесан Q10, убідекаренон, ТОВ «ЗовнішторгФарма») у дозі 10 мг/кг маси тіла;

- тваринам п'ятої групи разом із доксорубіцином вводили морфолінієву сіль тіазотної кислоти (препарат тіотриазолін, ПАТ «Галичфарм», Україна) у дозі 150 мг/кг маси тіла.

Тіотриазолін, кудесан та комплекс ЕПМ-Mg вводилися тваринам перорально, щоденно, протягом трьох тижнів із моменту першого введення доксорубіцину у зазначених вище дозах. Тваринам контрольної групи вводили розчинник за аналогічною схемою.

Дослідження проводилося відповідно до загальних етичних принципів, затверджених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), міжнародним біоетичним принципом «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986), а також інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі.

2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Отримані дані підлягали математичній та статистичній обробці за допомогою програми Biostat 5.0. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використано стандартний програмний продукт Microsoft Excel, за допомогою якого проведено аналіз на «нормальність вибірки». Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне (M) і стандартну помилку середнього (m), середнє квадратичне відхилення, для якісних ознак – відносні (в %) частоти.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ У ТВАРИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

3.1. Особливості мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю та за дії метаболічно активних сполук

Особливості мікроциркуляції крові за допомогою ЛДФ-метрії було обстежено у п'яти груп експериментальних тварин.

У першій групі проводилися дослідження з щурами контролю (рис. 3.1) у кількості 10 особин. Результати досліджень показали, що у середньому показники мікроциркуляції крові мали такі значення: параметр мікроциркуляції (ПМ) дорівнював $23,7 \pm 1,6$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) мав значення $1,3 \pm 0,4$ перф. од., коефіцієнт варіації (Kv) у середньому складав $5,5 \pm 1,4$.

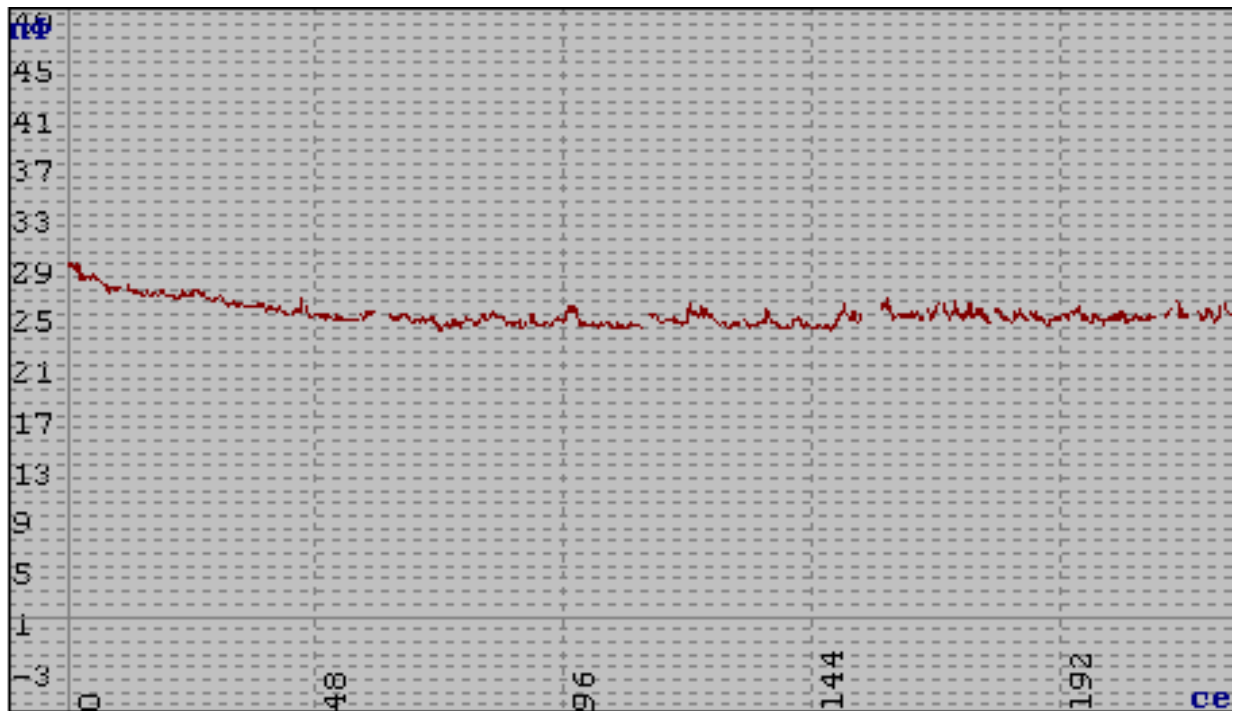


Рис. 3.1. ЛДФ щури контрольної групи

При проведенні аналізу амплітудно-частотного спектра у тварин контрольної групи визначали (таблиця 3.1), що найбільший внесок був у дуже низькочастотних коливань VLF (47,4%), амплітуда яких коливалась від 1,7 до 3,5 перф. од. та у середньому складала $2,8 \pm 0,8$ перф. од., та у низькочастотних коливань LF (34,7%), амплітуда яких коливалась від 1,7 перф. од. до 2,4 перф. од. та у середньому дорівнювала $2 \pm 0,3$ перф. од.

Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, не перевищували 1,1 перф. од., їх амплітуда у середньому дорівнювала $0,8 \pm 0,2$ перф. од., що складало 13,4% від потужності всього спектру. Амплітуда серцевих коливань CF найнижча – від 0,2 до 0,4 перф. од., у середньому – $0,3 \pm 0,1$ перф. од., що складало 4,5% від потужності всього спектра.

Таблиця 3.1

Середні показники АЧС-аналізу у контрольних тварин ($M \pm m$)

Діапазон частот	VLF, перф. од.	LF, перф. од.	HF, перф. од.	CF, перф. од.
A max	$2,7 \pm 0,8$	$2 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,08$
$\frac{A_{\max}}{3СКВ} \cdot 100\%$	$71,7 \pm 6,5$	$49,3 \pm 6,8$	$22,4 \pm 5,8$	$6,8 \pm 2,5$
$\frac{A_{\max}}{ПМ} \cdot 100\%$	$11,9 \pm 2,5$	$8,4 \pm 1,1$	$3,2 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,3$

Примітки: A – амплітуда, VLF – метаболічні коливання, LF – вазомоторні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі, СКВ – середнє квадратичне відхилення, ПМ – параметр мікроциркуляції.

Тваринам другої групи (n=10) вводили раз на тиждень препарат доксорубіцин протягом трьох тижнів для моделювання серцевої недостатності. На початку експерименту параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у групі обстежених тварин у середньому складав $24,5 \pm 1,3$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $2,3 \pm 0,9$ перф. од., коефіцієнт варіації (Kv) у середньому мав значення $12,1 \pm 4,5$.

Через тиждень експерименту у даній групі спостерігали, що параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку знижувався у середньому до $23,9 \pm 2,9$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) знижувався до $1,7 \pm 0,3$ перф. од., а коефіцієнт варіації (Кв) у середньому мав значення $6 \pm 2,7$.

Через три тижні досліду було відзначено зниження показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними (рис. 3.2). Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у середньому складав $22,9 \pm 2,9$ перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $1,5 \pm 0,2$ перф. од. Коефіцієнт варіації (Кв) у середньому мав значення $7,9 \pm 2,9$.

У порівнянні з показниками у щурів до експерименту, після однієї та трьох доз доксорубіцину ПМ зменшився на 2,5% та 6,5% відповідно, середнє квадратичне відхилення – на 26% та 34,8%, однак зміни не були статично вагомими; коефіцієнт варіації зменшився на 50,5% та 34,7% ($p < 0,05$).

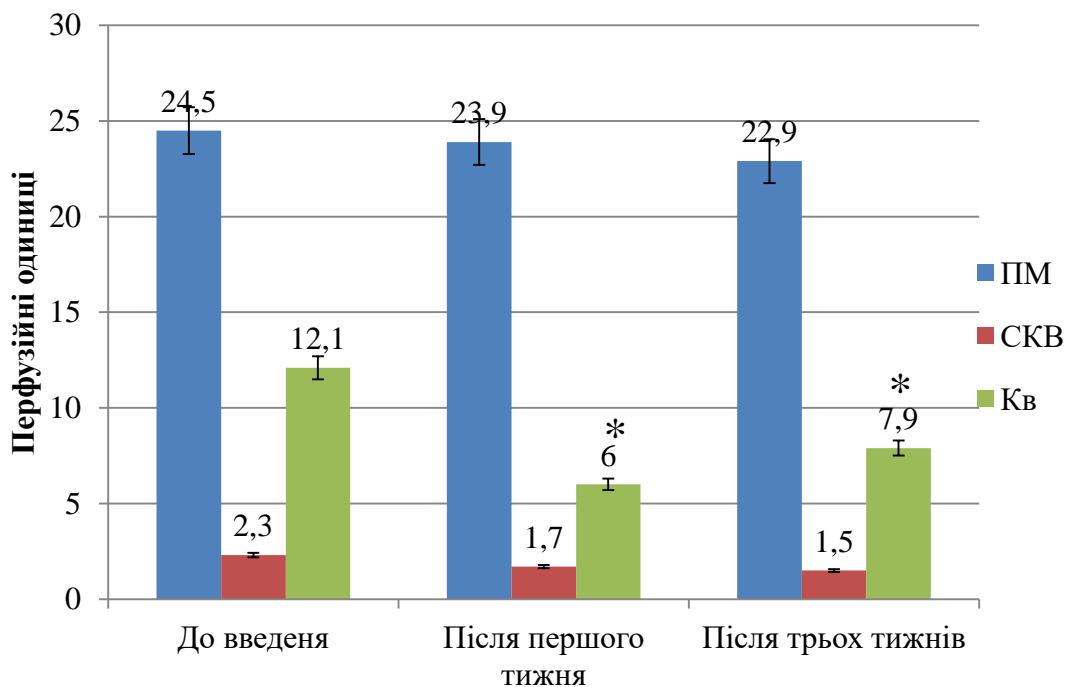


Рис. 3.2. Динаміка показників мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю

Примітка: * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

При аналізі амплітудно-частотного спектра (таблиця 3.2) визначали, що найсуттєвіший внесок протягом трьох тижнів дослідження належав дуже низькочастотним коливанням VLF (46,3-50,4%), амплітуда яких коливалась від 1,8 до 7,1 перф. од., у середньому складала $4,1 \pm 0,5$ перф. од., та низькочастотним коливанням LF (31,1-34,6%), амплітуда яких коливалась від 1,2 перф. од. до 4,8 перф. од., у середньому їх амплітуда дорівнювала $2,7 \pm 0,1$ перф. од.

Таблиця 3.2

Середні показники АЧС-аналізу у тварин з експериментальною серцевою недостатністю протягом трьох тижнів дослідження, перф. од. ($M \pm m$)

Діапазон частот	A max	$\frac{A_{\max}}{3СКВ} \cdot 100\%$	$\frac{A_{\max}}{ПМ} \cdot 100\%$
VLF вихідні значення	$4,6 \pm 2,2$	$55,6 \pm 4,5$	$20,9 \pm 5,4$
LF вихідні значення	$2,9 \pm 1,5$	$50,5 \pm 4,7$	$15,1 \pm 5,4$
HF вихідні значення	$1,3 \pm 0,6$	$21,8 \pm 3,6$	$5,5 \pm 1,5$
CF вихідні значення	$0,4 \pm 0,1$	$6,8 \pm 1,5$	$1,6 \pm 0,5$
VLF після першого тижня	$4,2 \pm 0,7^*$	$77,8 \pm 3,8$	$16,8 \pm 2,9$
LF після першого тижня	$2,7 \pm 0,7$	$48 \pm 6,2$	$10,7 \pm 3,3$
HF після першого тижня	$1,2 \pm 0,3^*$	$24,3 \pm 3,8$	$5 \pm 1,4$
CF після першого тижня	$0,4 \pm 0,1$	$7,4 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,3$
VLF після третього тижня	$3,4 \pm 1,3^*$	$60,3 \pm 5,2$	$14 \pm 4,2$
LF після третього тижня	$2,6 \pm 1^*$	$40,8 \pm 3,9$	11 ± 4
HF після третього тижня	$1,1 \pm 0,3^*$	$16,8 \pm 1,8$	$4,6 \pm 0,9$
CF після третього тижня	$0,3 \pm 0,1$	$5,1 \pm 1$	$1,4 \pm 0,3$

Примітки: A – амплітуда, VLF – метаболічні коливання, LF – вазомоторні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі, СКВ – середнє квадратичне відхилення, ПМ – параметр мікроциркуляції, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$.

Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, не перевищували 1,9 перф. од., їх амплітуда у середньому дорівнювала $1,2 \pm 0,1$ перф. од., що складало 14,2-14,5% від потужності всього спектру. Амплітуда серцевих коливань CF найнижча – від 0,2 до 1,3 перф. од., у середньому – 0,4 перф. од., що складало 4,3-4,6%.

Наступну групу склали тварини ($n=10$) з експериментальною серцевою недостатністю, яким вводили препарат доксорубіцин разом із композицією метаболічно активних сполук ЕПМ-Mg. Спостерігали, що до початку експерименту параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у групі в середньому складав $19,1 \pm 3,4$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $0,9 \pm 0,3$ перф. од., коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $18,1 \pm 4,7$.

Через тиждень експерименту спостерігали зміни показників мікроциркуляції крові. Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у середньому складав $22,9 \pm 2,4$ перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $0,5 \pm 0,1$ перф. од. Коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $2,4 \pm 0,6$.

Через три тижні після початку експерименту було відзначено зростання величини показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними (рис. 3.3). Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у середньому складав $24,7 \pm 2,5$ перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $1,5 \pm 0,5$ перф. од. Коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $3,9 \pm 2,1$.

У порівнянні з показниками у щурів до експерименту, після одного та трьох тижнів ПМ збільшився на 19,9% та 29,3% відповідно, однак зміни не були статично вагомими. Показник середнього квадратичного відхилення знизився на 44,5%, однак потім зростав і на кінець експерименту був на 66,7% ($p < 0,05$) більше за контрольні значення. Коефіцієнт варіації зменшився у 7,5 ($p < 0,001$) рази, потім поступово зростав, у порівнянні з вихідними даними у кінці експерименту був меншим у 4,6 ($p < 0,01$) рази.

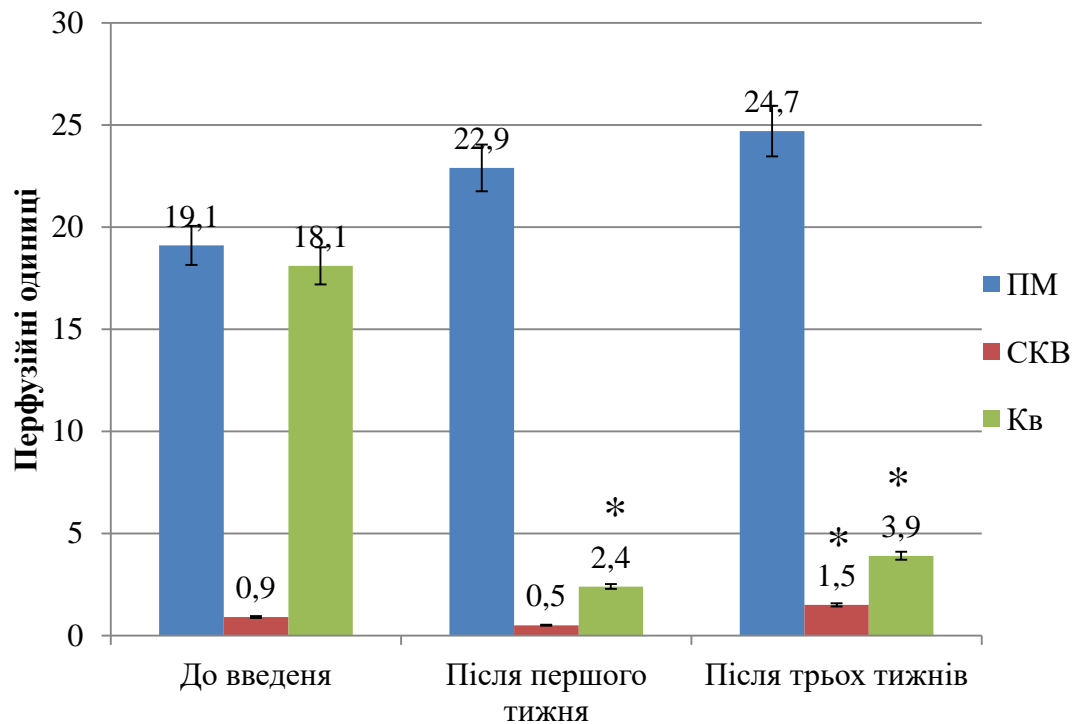


Рис. 3.3. Динаміка показників мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували композицію ЕПМ-Mg

Примітка: * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

При аналізі амплітудно-частотного спектра отримані дані свідчили про різний внесок ритмічних складових коливань тканинного кровотоку (таблиця 3.3).

Найсуттєвіший внесок протягом трьох тижнів дослідження належав дуже низькочастотним коливанням VLF (42,5-46,1%), амплітуда яких коливалась від 0,4 після трьох тижнів дослідження до 3 перф. од. до введення препаратів, у середньому складала $1,6 \pm 0,1$ перф. од., та низькочастотним коливанням LF (30,7-33,1%), амплітуда яких коливалась від 0,3 перф. од. після трьох тижнів дослідження до 2,5 перф. од., у середньому їх амплітуда дорівнювала $1,2 \pm 0,2$ перф. од. Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, не перевищували 1,4 перф. од. до початку введення препаратів, їх амплітуда у середньому дорівнювала 0,6 перф. од., що складало 17,4-16,8% від потужності всього спектру. Амплітуда серцевих

коливань CF найнижча – від 0,1 до 0,9 перф. од., у середньому – 0,2 перф. од., що складало 8,4-6,1% від потужності всього спектра.

Таблиця 3.3

Середні показники АЧС-аналізу у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували композицію ЕПМ-Mg ($M \pm m$)

Діапазон частот	A max	$\frac{A_{\max}}{3СКВ} \cdot 100\%$	$\frac{A_{\max}}{ПМ} \cdot 100\%$
VLF вихідні значення	1,7±0,8	63,6±5,4	32,8±9,9
LF вихідні значення	1,3±0,6	45,7±7,1	26±7,2
HF вихідні значення	0,7±0,3	25,7±4,8	19,3±3,8
CF вихідні значення	0,2	9,4±3,1	4,6±2,3
VLF після першого тижня	1,5±0,7*	77,2±7,8	6,5±1,9
LF після першого тижня	0,1±0,3*	55,3±5,3	5,1±1,9
HF після першого тижня	0,5±0,2*	25±3,4	2,2±0,8
CF після першого тижня	0,2±0,1	11,2±2,7	0,9±0,4
VLF після третього тижня	1,7±0,7	64,2±4,3	7,2±3
LF після третього тижня	1,3±0,6	48,5±8,9	5,3±2,2
HF після третього тижня	0,6±0,3	23,9±5,7	2,6±1,2
CF після третього тижня	0,3±0,3*	10,7±3,8	1,1±0,6

Примітки: A – амплітуда, VLF – метаболічні коливання, LF – вазомоторні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі, СКВ – середнє квадратичне відхилення, ПМ – параметр мікроциркуляції, * – достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

Четверту групу склали тварини з експериментальною серцевою недостатністю, які протягом трьох тижнів отримували препарат убіхінону-10 кудесан. У даній експериментальній групі були досліджені 10 тварин. Спостерігали, що до початку експерименту параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у групі обстежених у середньому складав $22,2 \pm 7,3$ перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $1 \pm 0,3$ перф. од. Коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $14,8 \pm 4,4$.

Через тиждень експерименту спостерігали зміни показників мікроциркуляції крові. Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку складав $24,2 \pm 4,9$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $0,6 \pm 0,2$ перф. од., коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $2,8 \pm 0,9$.

Через три тижні було відзначено зростання величини показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними: параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у середньому складав $28,8 \pm 4,9$ перф. од., рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $1,5 \pm 1$ перф. од., а коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $5,3 \pm 1,7$.

У порівнянні з показниками у щурів, що приймали як препарат корекції препарат кудесан, до експерименту, після одного та трьох тижнів (рис. 3.4) показник мікроциркуляції збільшився на 9% та 29,7% відповідно, однак зміни не були статично вагомими. Показник середнього квадратичного відхилення знизився на 40%, однак потім зростав і на кінець експерименту був на 50% ($p < 0,05$) більше за вихідні значення. В результаті приймання доксорубіцину та кудесана протягом одного тижня коефіцієнт варіації зменшився у 5,3 ($p < 0,05$) рази, після чого почав поступово зростати і на кінець експерименту, у порівнянні з показниками тварин цієї ж групи до введення препаратів, був у 2,8 рази меншим ($p < 0,01$).

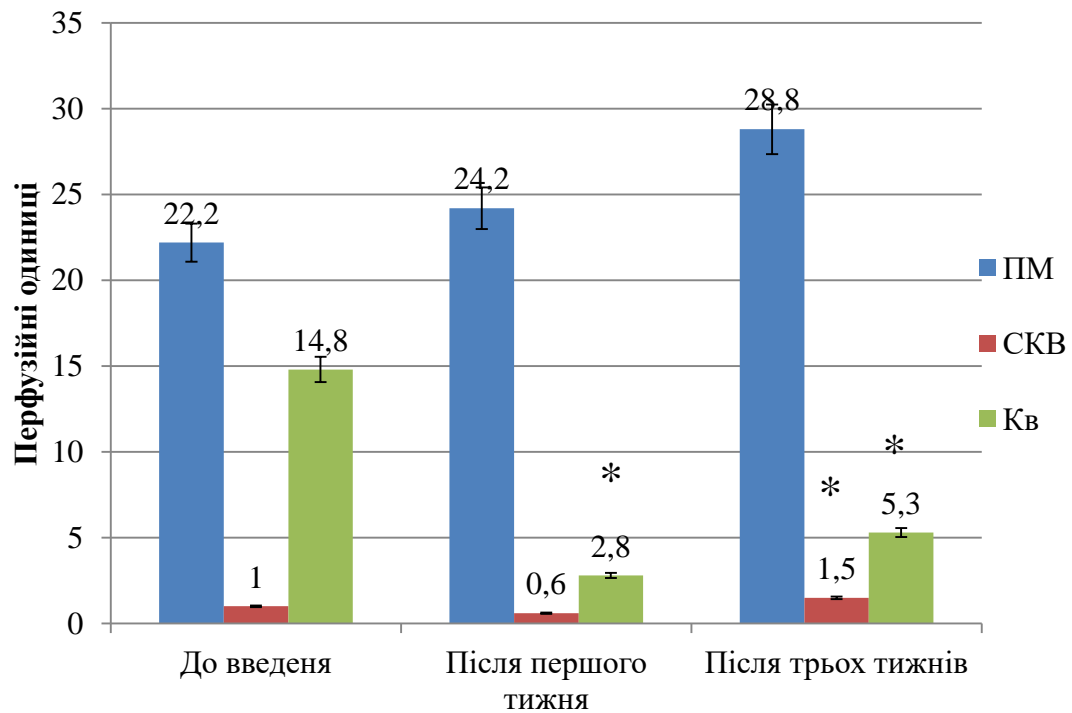


Рис. 3.4. Динаміка показників мікроциркуляції крові у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували препарат кудесан

Примітка: * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

При аналізі амплітудно-частотного спектра визначали (таблиця 3.4), що найсуттєвіший внесок протягом трьох тижнів дослідження належав дуже низькочастотним коливанням VLF (43,3-46,1%), амплітуда яких коливалась від 0,4 до 6,1 перф. од., у середньому складала $2,3 \pm 0,9$ перф. од., та низькочастотним коливанням LF (32,2-34,8%), амплітуда яких коливалась від 0,4 перф. од. до 4,2 перф. од., у середньому їх амплітуда дорівнювала $1,7 \pm 0,7$ перф. од.

Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, не перевищували 1,3 перф. од., їх амплітуда у середньому дорівнювала $0,7 \pm 0,1$ перф. од., що складало 17,6-12,5% від потужності всього спектру. Амплітуда серцевих коливань CF найнижча – від 0,1 до 1,4 перф. од., у середньому – $0,3 \pm 0,1$ перф. од., що складало 6,9-6,1% від потужності всього спектру.

Таблиця 3.4

Середні показники АЧС-аналізу у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували препарат кудесан протягом трьох тижнів, перф. од. (M±m)

Діапазон частот	A max	$\frac{A_{\max}}{3СКВ} \cdot 100\%$	$\frac{A_{\max}}{ПМ} \cdot 100\%$
VLF вихідні значення	2±1	64,5±9,8	37,6±14,6
LF вихідні значення	1,5±0,7	46,7±9,1	27,4±11,8
HF вихідні значення	0,7±0,2	26,3±5,8	17,6±4,1
CF вихідні значення	0,3±0,1	11,2±2,7	5,1±2,8
VLF після першого тижня	1,3±0,6*	52±3,9	4,2±1,4
LF після першого тижня	0,9±0,4*	41,1±3,5	3,7±0,9
HF після першого тижня	0,5±0,3*	28,3±4,9	2,2±0,8
CF після першого тижня	0,2±0,1	11,1±2,4	0,9±0,4
VLF після третього тижня	3,5±1,3*	64,2±4,9	11,7±3,4
LF після третього тижня	2,6±1*	54,2±6,1	9,1±2,6
HF після третього тижня	0,9±0,3*	21,2±4	3,7±1,6
CF після третього тижня	0,5±0,4*	11,6±4,2	2,3±1,9

Примітки: A – амплітуда, VLF – метаболічні коливання, LF – вазомоторні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі, СКВ – середнє квадратичне відхилення, ПМ – параметр мікроциркуляції, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

П'яту групу склали тварини (n=10) з експериментальною серцевою недостатністю, які протягом трьох тижнів отримували препарат тіотриазолін. Спостерігали, що до початку експерименту параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у групі обстежених тварин у середньому складав

23,7±1,5 перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював 1,6±0,2 перф. од. Коефіцієнт варіації (Kv) у середньому мав значення 6,6±0,8.

Через тиждень експерименту спостерігали зміни показників мікроциркуляції крові. Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у даній групі у середньому складав 24,6±2,8 перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював 2,4±1,1 перф. од. Коефіцієнт варіації (Kv) у середньому мав значення 8,6±2,7.

При закінченні дослідження через три тижні було відзначено зростання величини показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними (рис. 3.5). Так, параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у середньому складав 25,1±2,7 перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював 2,7±0,8 перф. од. Коефіцієнт варіації (Kv) у середньому мав значення 8,9±3,4.

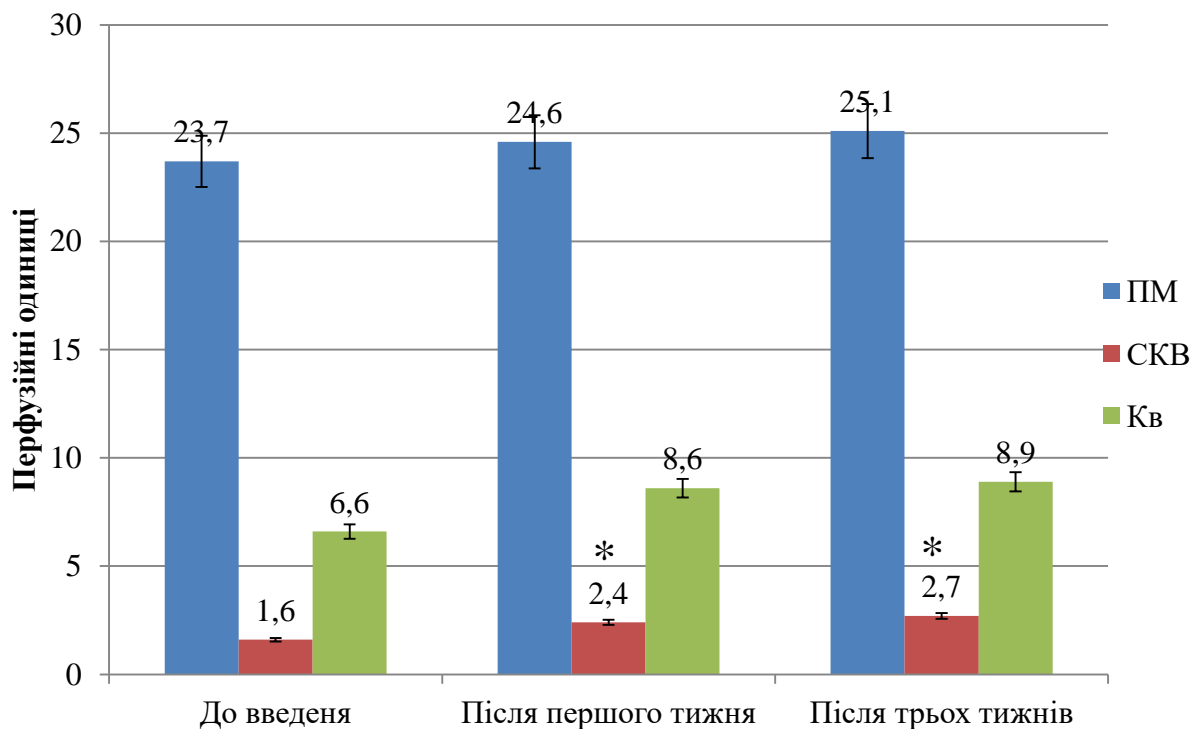


Рис. 3.5. Динаміка показників у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували препарат тіотриазолін

Примітка: * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

У порівнянні з показниками у щурів до експерименту, після одного та трьох тижнів ПМ збільшився на 3,8% та 5,9% відповідно. Показник середнього квадратичного відхилення збільшився на 50% ($p < 0,05$), на кінець експерименту був на 68,7% ($p < 0,05$) більше за вихідні значення. Протягом одного тижня коефіцієнт варіації збільшився на 30,3%, а на кінець експерименту, у порівнянні з показниками тварин цієї ж групи до введення препаратів, був більше на 34,8%. Зміни не були статично вагомими.

При аналізі амплітудно-частотного спектра отримані дані свідчили про різний внесок ритмічних складових коливань кровотоку (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Середні показники АЧС-аналізу у тварин з експериментальною серцевою недостатністю, які отримували препарат тіотриазолін протягом трьох тижнів досліджу, перф. од. ($M \pm m$)

Діапазон частот	A max	$\frac{A_{\max}}{3СКВ} \cdot 100\%$	$\frac{A_{\max}}{ПМ} \cdot 100\%$
VLF вихідні значення	3,4±0,8	70,9±4,9	14,7±3,5
LF вихідні значення	2,6±0,9	49,3±8,5	15,7±1,6
HF вихідні значення	0,9±0,3	19,6±4,9	4±1,3
CF вихідні значення	0,3±0,1	6,6±1,9	1,4±0,5
VLF після першого тижня	4,8±2,1*	63,9±7,8	18,7±6,6
LF після першого тижня	3,2±0,7*	52,9±7,6	13,8±4,1
HF після першого тижня	1,8±0,8*	25,2±4,7	7±2,7
CF після першого тижня	0,5±0,3	7,2±1,8	2,2±1,1
VLF після третього тижня	4,9±2,5*	65,9±4,6	13,1±3,1
LF після третього тижня	3±1,6*	42,2±4,1	10,2±4
HF після третього тижня	1,2±0,6*	25±3,9	4±1,5
CF після третього тижня	0,3±0,2	6,7±1,9	1,3±0,6

*Примітки: A – амплітуда, VLF – метаболічні коливання, LF – вазомоторні коливання, HF – дихальні коливання, CF – пульсові хвилі, СКВ – середнє квадратичне відхилення, ПМ – параметр мікроциркуляції, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$.*

Визначали, що найсуттєвіший внесок протягом трьох тижнів досліджу належав дуже низькочастотним коливанням VLF (46,4-52,3%), амплітуда яких коливалась від 2,1 до 8,4 перф. од., у середньому складала $4,4 \pm 0,7$ перф. од., та низькочастотним коливанням LF (30,7-35,8%), амплітуда яких коливалась від 1,4 перф. од. до 5,6 перф. од., у середньому їх амплітуда дорівнювала $2,9 \pm 0,2$ перф. од. Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, не перевищували 2,8 перф. од., їх амплітуда у середньому дорівнювала $1,3 \pm 0,4$ перф. од., що складало 12,4-17,6% від потужності всього спектру. Амплітуда серцевих коливань CF найнижча та у середньому мала значення $0,4 \pm 0,1$ перф. од., що складало 3,4-5,3% від потужності всього спектру.

Зростання величини показника мікроциркуляції свідчить про збільшення перфузії тканин. При зростанні ПМ разом зі збільшенням середньої амплітуди коливань CF можна казати про збільшення притоку крові у мікроциркуляторне русло у зв'язку зі зниженням еластичності судинної стінки та розширенням просвіту судин. У нашому дослідженні подібні зміни прослідковувалися у тварин, які отримували тіотриазолін після одного тижня експерименту, а у тварин, які отримували препарат кудесан і композицію ЕПМ-Mg – після трьох тижнів експерименту. Збільшення амплітуди дихальної хвилі (HF) разом зі зростанням ПМ вказує на зниження мікроциркуляторного тиску, погіршення відтоку крові та її застій у венолярній ланці.

Окрім описаних вище пасивних факторів (HF та CF) впливу на мікроциркуляторне русло є й активні (VLF та LF), що модулюють потік крові через взаємодію із м'язовим компонентом судинної стінки. Зменшення амплітуди VLF свідчить про морфофункціональну структурну перебудову

мікросудин та дисфункціональні порушення, що супроводжуються порушенням ендотелій-залежної вазодилатації. Також середня амплітуда коливань VLF може зменшуватися при різноманітних порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну [27].

Відомо, що доксорубіцин здатен інтенсифікувати утворення вільних радикалів, які пригнічують синтез NO. Антиоксиданти, своєю чергою, здатні знижувати негативний вплив вільних радикалів на систему синтезу NO ендотелієм [91, 95]. Імовірно, саме тому в групі, де тварини приймали лише доксорубіцин, протягом усього експерименту прослідковувалося зменшення середньої амплітуди VLF, в той час, як в інших групах, де разом із доксорубіцином тваринам вводились сполуки, які є антиоксидантами, середня амплітуда VLF після трьох тижнів експерименту була більшою чи близькою до контрольних значень.

Амплітуда LF коливань показує функціональну активність міоцитів у області прекапілярної ланки мікроциркуляторного русла і вираженість впливів зі сторони адренергічних волокон симпатичної нервової системи на гладку мускулатуру мікросудинного русла. Зниження амплітуди LF свідчить про підвищення периферичної протидії судин та зменшення внутрішньотивного кровотоку. У ході нашого експерименту амплітуда LF зменшувалась у тварин з експериментальною серцевою недостатністю протягом усього експерименту, а у тварин, які отримували препарат кудесан і композицію ЕПМ-Mg – тільки протягом першого тижня. Вважається, що зниження величини компонента LF є потужним предиктором ризику раптової смерті у хворих на хронічну серцеву недостатність [27].

У роботах [8, 17, 24, 43, 68, 79] було показано, що у людей із метаболічним синдромом та хронічними пошкодженнями серцево-судинної системи відмічалось зниження амплітуди VLF, LF та HF частот. Подібні зміни в роботі мікроциркуляторного русла були характерними для групи щурів з експериментальною серцевою недостатністю.

Показник середнього квадратичного відхилення вказує на глибину модуляції тканинного кровотоку. Після трьох тижнів експерименту у тварин, які отримували лише доксорубіцин, з експериментальною серцевою недостатністю значення показників ПМ та СКВ зменшились, а в групах, де тваринам вводились метаболічно активні сполуки, значення, навпаки, зросли. Виходячи з цього можна зробити висновок, що використані в експерименті метаболічно активні сполуки викликають більш глибоку модуляцію мікрокровотоку. Зростання СКВ у тварин, яким вводили тіотриазолін, після одного та трьох тижнів експерименту відбувалося як внаслідок активних механізмів (зростання показників VLF та LF), так і за допомогою пасивних, про що свідчить підвищення дихальних ритмів (HF).

У групах, де тварини отримували препарат кудесан та композицію ЕПМ-Mg, після одного тижня відмічалось падіння СКВ (як і в групі тварин з серцевою недостатністю). Однак після трьох тижнів експерименту цей показник у цих тварин був навіть більшим за контрольні значення, що пов'язано з інтенсифікацією активних та пасивних механізмів впливу на роботу кров'яного русла, оскільки середні амплітуди коливань хвиль досліджуваних частот після трьох тижнів експерименту, порівнюючи з результатами однотижневої терапії, значно зросли. З цього можна зробити висновок, що доксорубіцин здатен пригнічувати модуляцію тканинного кровотоку, а застосування препаратів супроводу призводило до інтенсифікації як активних, так і пасивних механізмів контролю мікроциркуляції.

Коефіцієнт варіації характеризує ефективність роботи мікроциркуляторного русла. При зростанні глибини модуляції тканинного кровотоку та незмінних об'ємах крові, що циркулює (тобто збільшенні Kv) можна казати про те, що перфузія тканин протікає з більшою ефективністю. У нашому дослідженні цей показник зменшувався у тварин з експериментальною серцевою недостатністю. Цікавим є той факт, що коефіцієнт варіації зменшувався у тварин, які отримували кудесан і

композицію ЕПМ-Mg навіть не зважаючи на те, що середнє квадратичне відхилення в них зростало після трьох тижнів експерименту. Імовірно, це пов'язано з тим, що покращення модуляції тканинного кровотоку у тварин цих груп було недостатнім для того, щоб впоратися зі значно більшим об'ємом крові, який тепер надходив до нутритивного кровотоку.

3.2. Особливості мікроциркуляції крові у тварин при дозованих навантаженнях

Реактивність мікроциркуляції крові при холодовій пробі. Охолодження поверхні хвоста інтактних щурів контрольної групи проводилося шматочками льоду та спостеріги нормотонічна реакцію мікросудин. ПМ вихідне у середньому дорівнювало $6,7 \pm 0,2$ перф. од. При охолодженні відбувалося істотне зниження параметру мікроциркуляції крові – у середньому до $4,1 \pm 0,2$ перф. од. На другій хвилині простежувалося відновлення швидкості кровотоку до вихідного рівня. Починаючи з третьої хвилини реєстрували стійке зниження параметру мікроциркуляції (рис. 3.5) – ПМ у середньому дорівнювало $2,8 \pm 0,3$ перф. од. (ПМмін.).

Ці зміни репрезентують вплив нейрогенних та інших видів регуляторних механізмів мікросудин у процесі рефлекторної симпатичної активації. Це каже про те, що в умовах низьких температур адаптація капілярного кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції.

Рівень реактивності тканинного кровотоку у середньому складав $49,3 \pm 4,1\%$. Припинення локального охолодження поверхні хвоста веде до поступового збільшення величини параметру мікроциркуляції до початкового рівня та залежить від особливостей мікроциркуляції крові.

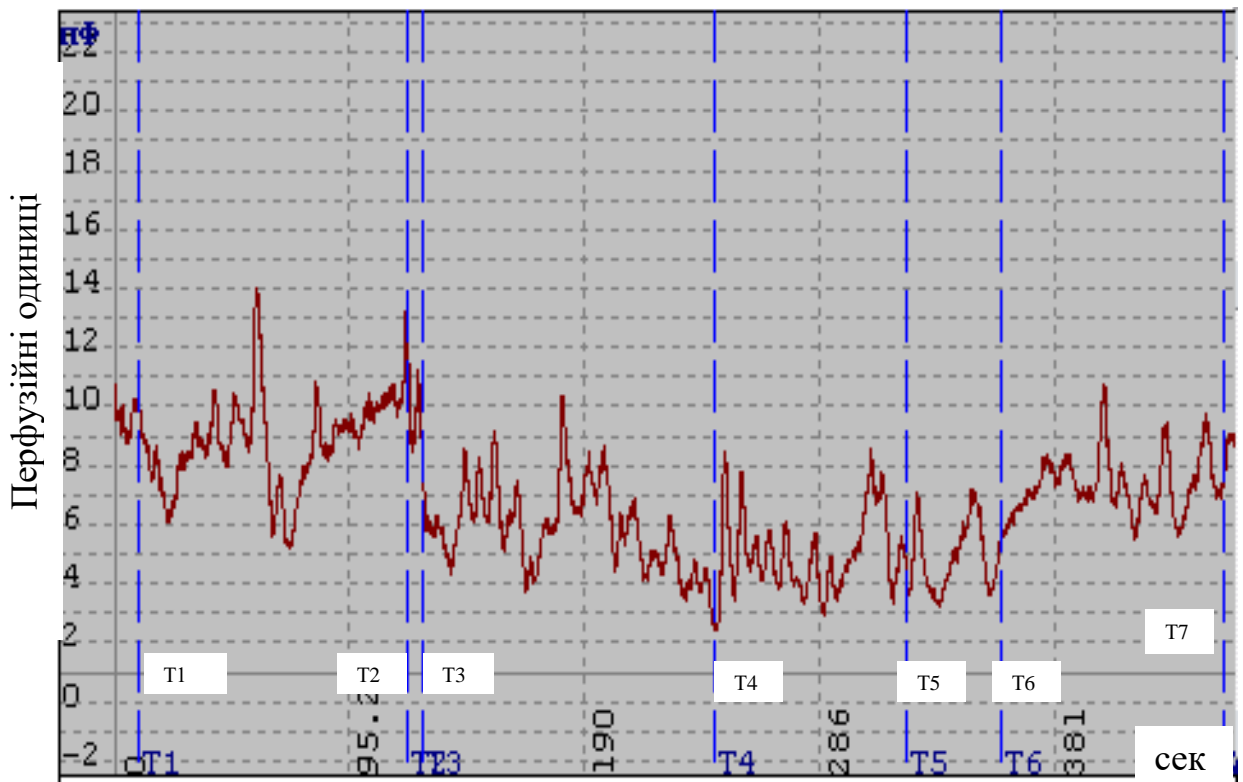


Рис. 3.5. Типова ЛДФ-грама при холодовій пробі

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; T2-T3 – перша фаза реакції на охолодження; T3-T4 – друга фаза реакції; T3-T5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень); T6-T7 – період відновлення тканинного кровотоку.

Резистентність капілярного кровотоку при оклюзійній пробі. У ході проведення оклюзійної проби спочатку робився запис вихідного рівня кровотоку в обстежених інтактних тварин контрольної групи. При оклюзії, шляхом стискання на одну хвилини ділянки хвоста перед голівкою датчика, реєстрували різке зниження параметру мікроциркуляції (рис. 3.6) – ПМвих. у середньому дорівнювало $6,3 \pm 0,3$ перф. од., а при оклюзії – ПМмін. у середньому знижувалося до $2,8 \pm 0,1$ перф. од. Це пояснюється відтоком крові з судин мікроциркуляції.

Після закінчення оклюзії і протягом наступних хвилин спостерігали реакцію параметра мікроциркуляції у ході відновлення кровотоку: ПМмакс. у середньому дорівнював $9,5 \pm 0,2$ перф. од. Тобто, у період відновлення

реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою. Так, різниця між ПМмакс. та ПМвих. у середньому дорівнювала $3,1 \pm 0,2$ перф. од.

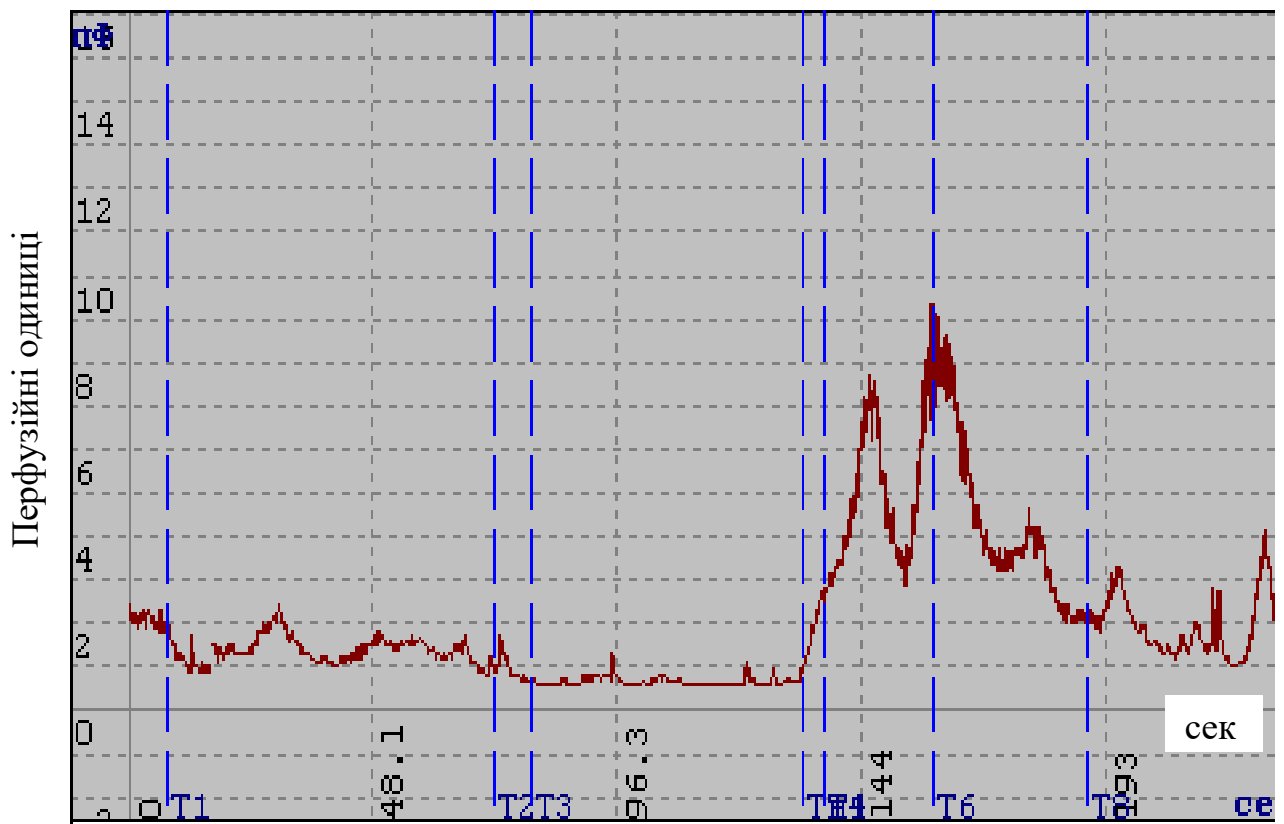


Рис. 3.6. Типова ЛДФ-грама при оклюзійній пробі

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T3-T4 – період оклюзії; T6 – максимальне підвищення кровотоку у період відновлення; T5-T7 – період відновлення кровотоку.

Показник резистентності при оклюзійній пробі у тварин коливався від 415,6% до 174,2%. Ці коливання обумовлені впливом симпатичної нервової системи для відновлення тону мікросудин до необхідного рівня.

Висновки до розділу 3

Таким чином, застосовані в ході експерименту метаболічно активні сполуки по різному впливали на протікання мікроциркуляторних процесів в організмі тварин з експериментальною серцевою недостатністю.

Застосування тіотриазоліну призвело до того, що показник мікроциркуляції (а разом із ним і перфузія тканин) був близьким до значень інтактних тварин, в той час, як глибина модуляції тканинного кровотоку посилювалася, при чому, переважно, завдяки активним механізмам регуляції.

Застосування препарату кудесан та композиції ЕПМ-Mg призводило до збільшення об'єму крові у мікроциркуляторному руслі. Імовірно, приймання метаболічних антиоксидантних препаратів здатен інтенсифікувати процеси надходження крові до тканин організму з метою компенсації негативного впливу доксорубіцину на протікання метаболічних процесів.

У даному дослідженні найбільш ефективним при сумісному використанні разом із доксорубіцином в плані впливу на стан мікроциркуляторних процесів у організмах щурів був тіотриазолін. Проте перспективним виглядає використання комплексу ЕПМ-Mg, оскільки в результаті його застосування протягом трьох тижнів вдалося нівелювати негативний вплив доксорубіцину на стан мікроциркуляторного русла, зокрема на середню амплітуду фізіологічно найбільш вагомих коливань кровотоку та максимально наблизити їх значення до показників інтактних тварин, в той час, як використання тіотриазоліну призводило до їх підвищення.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКТИВНОСТІ ТКАНИННОГО КРОВОТОКУ У ЛЮДИНИ

4.1. Особливості показників мікроциркуляції крові в обстежених осіб юнацького віку

Для розгляду зовнішніх та внутрішніх факторів, що впливають на якість життя студентів, були вивчені складові способу життя студентів. При оцінці стану здоров'я за допомогою Анкети самооцінки (Додаток 1) було встановлено, що понад 70% студентів оцінюють його позитивно (не мають хронічних захворювань, не переносили операцій) та майже 80% ведуть здоровий спосіб життя (не палять, не вживають наркотичні речовини та не зловживають алкоголем). Але студенти є категорією населення з підвищеними факторами ризику, які включають нервові та психічні перенапруження, постійні порушення режиму харчування, праці та відпочинку. У способі життя студентів часто спостерігається брак медичної допомоги: розлад, випадковість, що виражається в несвоєчасному вживанні їжі, систематичному недосипанні, короткочасному перебуванні на свіжому повітрі та відсутності рухової активності.

Експрес-оцінка визначення рівня соматичного здоров'я за методом Г.Л. Апанасенка (рис. 4.1) показала, що більшість студентів мали рівень соматичного здоров'я середній: 28,3% хлопців та 36,1% дівчат.

Вивчаючи особливості тканинного кровотоку при проведенні запису ЛДФ-грам у 192 студентів юнацького віку (рис. 4.2) були визначені такі показники мікроциркуляції крові: параметр мікроциркуляції (ПМ) тканинного кровотоку у групі обстежених осіб у середньому складав $11,67 \pm 4,4$ перф. од. Рівень коливань тканинного кровотоку (СКВ) дорівнював $2,03 \pm 0,39$ перф. од. Коефіцієнт варіації (K_v) у середньому мав значення $23,39 \pm 5,71$.

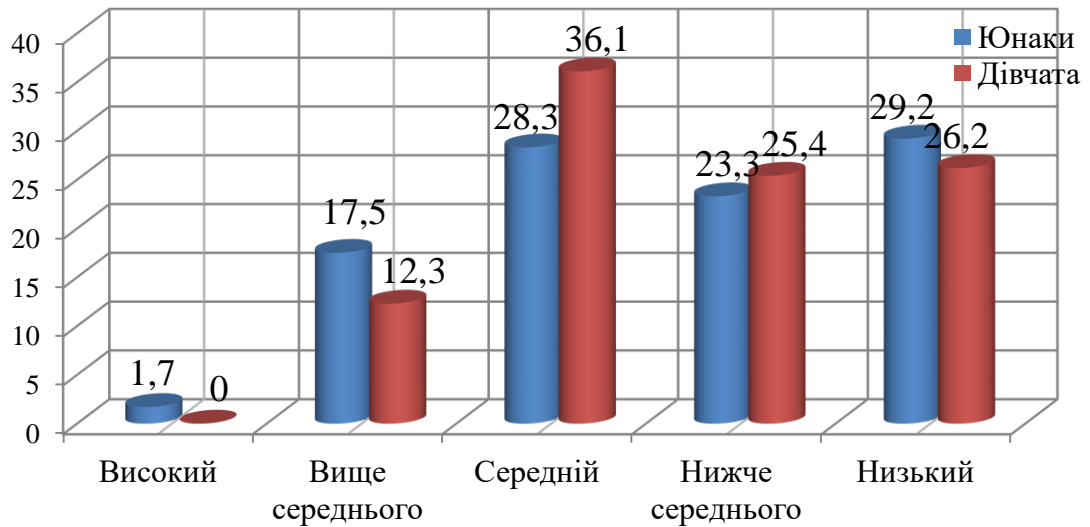


Рис. 4.1. Співвідношення показників рівня фізичного стану студентів різної статі за методикою Г.Л. Апанасенко, у %

Порівняльний аналіз показників мікроциркуляції у досліджуваних осіб юнацького віку жіночої та чоловічої статі не виявило достовірних відмінностей, що, ймовірно, вказує на єдність механізмів регуляції ланок мікроциркуляторної системи в жіночому і чоловічому організмі.

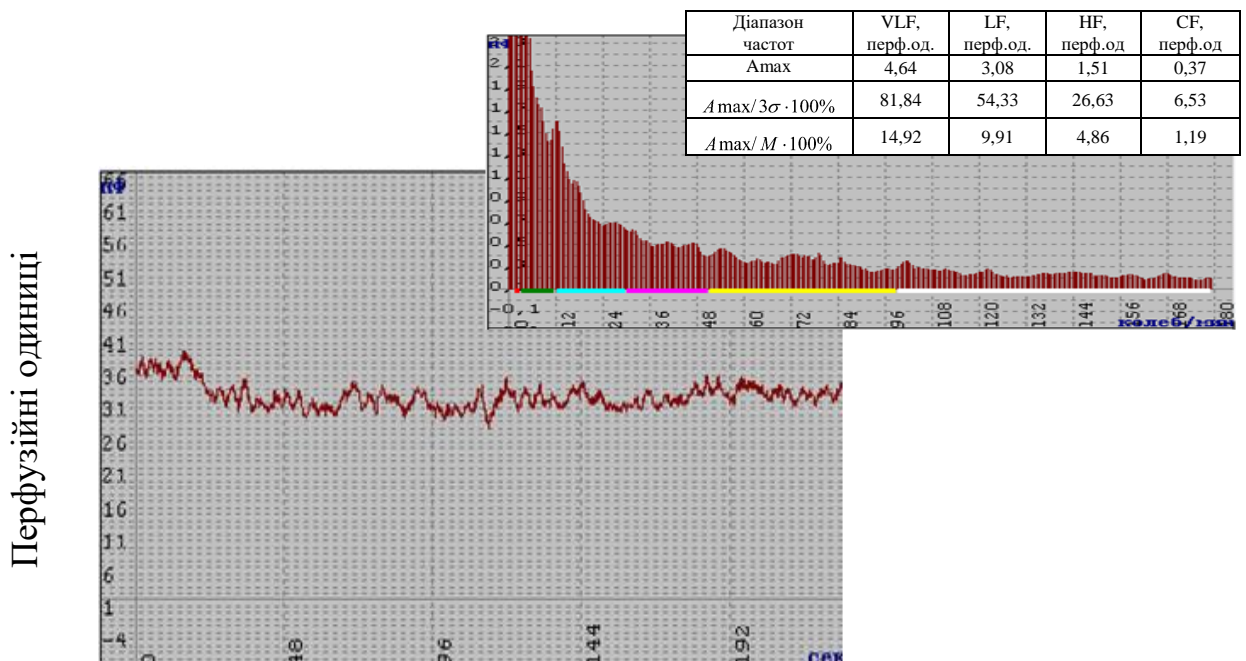


Рис. 4.2. Типова ЛДФ-грама: у верхній частині рисунка показаний її амплітудно-частотний спектр та величини амплітуд у різних частотах

Примітки: *A* – амплітуда коливань; *VLF* – метаболічних, *LF* – вазомоторних, *HF* – дихальних, *CF* – пульсових.

Також реєстрували внесок ритмічних складових коливань кровотоку. Так, найсуттєвіший внесок (46,9%) мали дуже низькочастотні коливання VLF, амплітуда яких коливалась від 0,7 до 16,12 перф. од., у середньому складала $4,52 \pm 0,69$ перф. од., та низькочастотні коливання LF (36,5%), амплітуда яких коливалась від 0,57 перф. од. до 10,67 перф. од., у середньому їх амплітуда дорівнювала $3,49 \pm 0,62$ перф. од.

Амплітуда високочастотних дихальних HF коливань не перевищувала 5,24 перф. од., у середньому дорівнювала $1,23 \pm 0,24$ перф. од., що складало 12,5% від потужності всього спектру.

Амплітуда серцевих коливань CF найнижча – від 0,11 до 1,97 перф. од., у середньому – $0,39 \pm 0,06$ перф. од., що складало 4,1% від потужності всього спектра.

В обстежених студентів було виявлено три типи ЛДФ-грам, які відповідають різним типам мікроциркуляції крові.

Перший тип («аперіодична» ЛДФ-грама) характеризувався нерегулярними коливаннями кровотоку з вираженими вазомоторними хвилями (рис. 4.3). Це пояснюється високим рівнем коливань рухливості еритроцитів у тканинах. Цьому типу ЛДФ-грами відповідав нормоемічний тип мікроциркуляції крові. До даного типу було віднесено 33,3% усіх досліджуваних осіб.

Параметр мікроциркуляції (ПМ) варіювався від 4,59 до 13,84 перф. од., складаючи у середньому $10,41 \pm 3,46$ перф. од. Значення середнього квадратичного (СКВ) відхилення реєструвалося від 0,63 до 7,06 перф. од., у середньому мав значення $2,43 \pm 0,99$ перф. од. Коефіцієнт варіації коливався від 9,11 до 54,68, у середньому дорівнював $23,57 \pm 8,41$. Даний тип був характерним для збалансованого стану механізмів «активної», яка має зв'язок з симпатичними впливами, та «пасивної», що має зв'язок з парасимпатичними впливами, регуляцією коливань тканинного кровотоку.

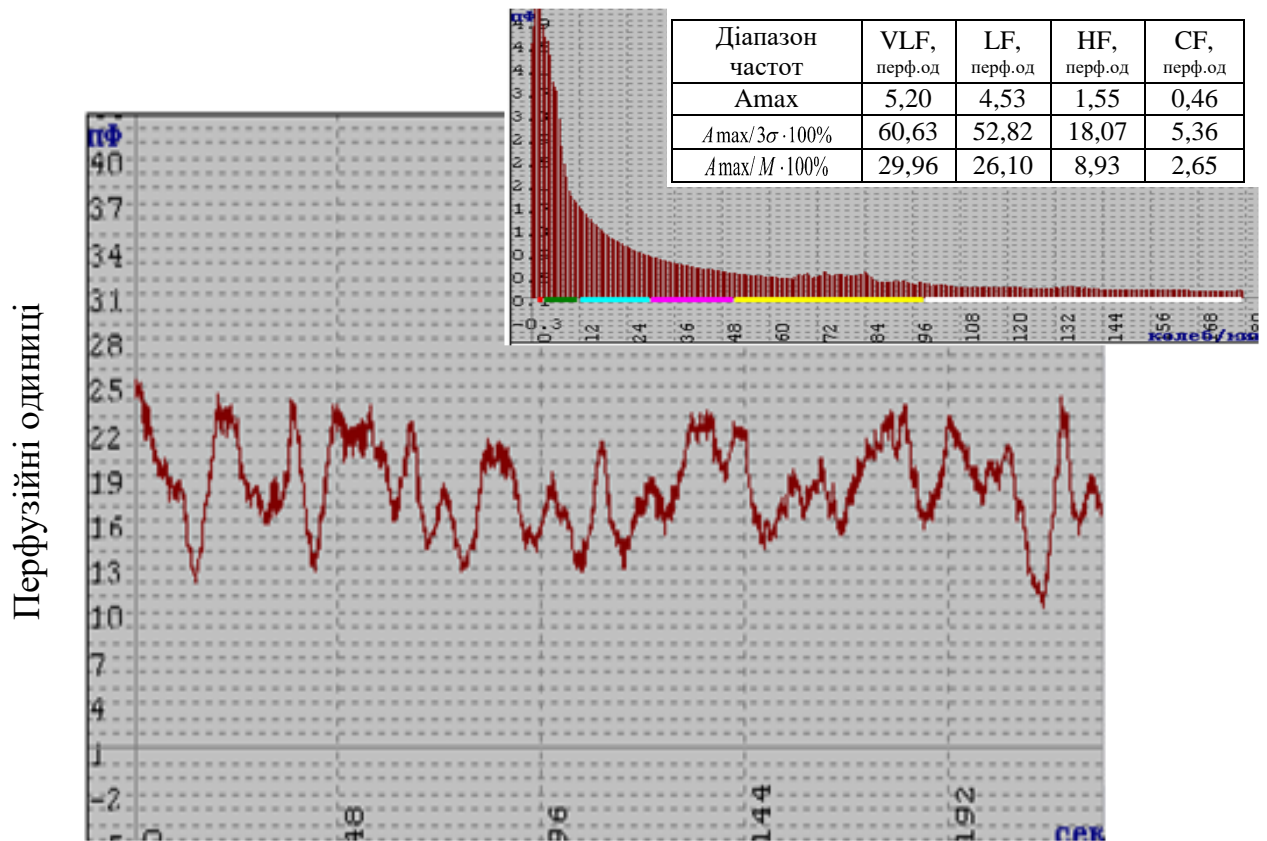


Рис. 4.3. Типова аперіодична ЛДФ-грама I типу

Примітки: A – амплітуда коливань: VLF – метаболічних, LF – вазомоторних, HF – дихальних, CF – пульсових.

Другий тип («монотонна» ЛДФ-грама) характеризувався високим рівнем показників мікроциркуляції крові (рис. 4.4). Так, значення параметру мікроциркуляції (ПМ) варіювалося від 8,38 до 37,76 перф. од., складаючи у середньому $20,62 \pm 4,71$ перф. од. Значення середнього квадратичного відхилення (СКВ) коливалося від 0,45 до 6,36 перф.од., маючи середнє значення $2,41 \pm 0,99$ перф. од. Коефіцієнт варіації (K_v) мав значення від 4,08 до 32,73, у середньому дорівнюючи $11,97 \pm 5,11$.

Даний тип ЛДФ-грами відповідав гіперемічному типу мікроциркуляції крові, який спостерігався при збільшенні притоку крові та пов'язаний з деякою дилатацією мікросудин, яка зумовлена відносним послабленням у регуляції тканинного кровотоку симпатичних впливів. З усіх обстежуваних до другого типу було віднесено 48,4%.

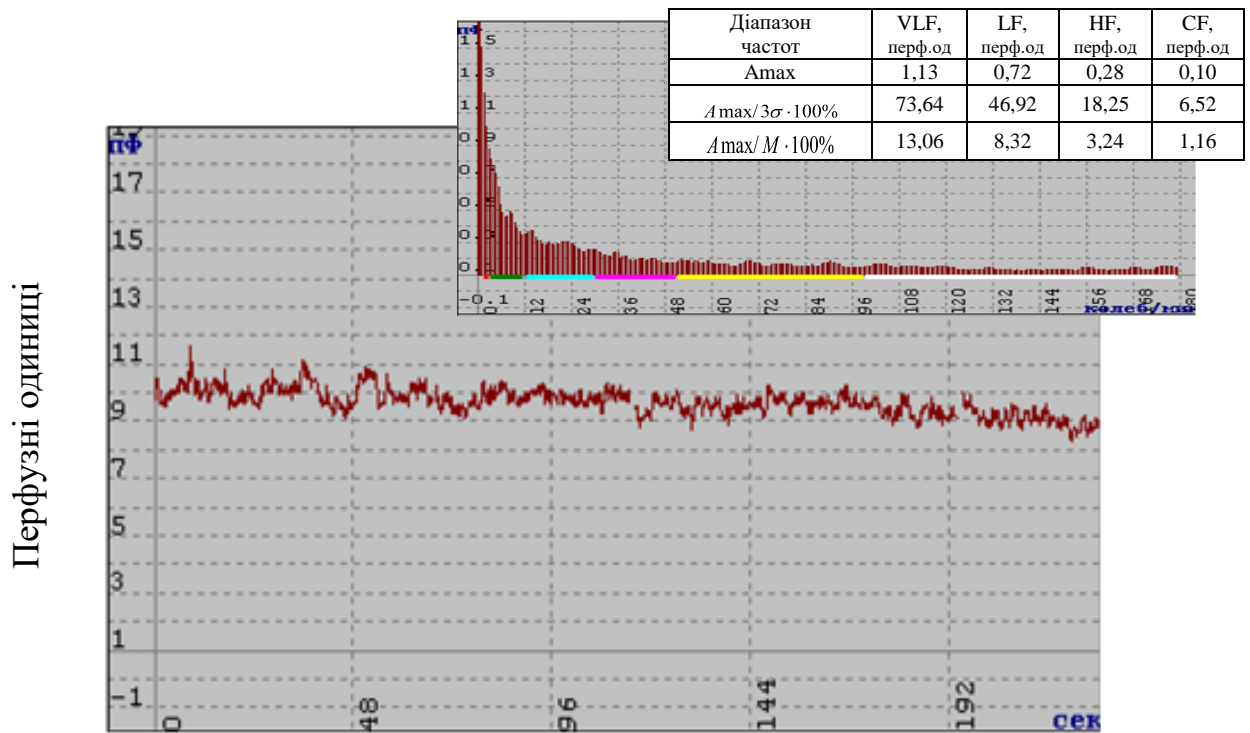


Рис. 4.4. Типова монотонна ЛДФ-грама з високим показником ПМ (II тип)

Примітки: A – амплітуда коливань: VLF – метаболічних, LF – вазомоторних, HF – дихальних, CF – пульсових.

Студенти, які мали третій тип («монотонна» ЛДФ-грама з низьким параметром мікроциркуляції) складала 18,3% від всієї вибірки обстежених осіб. Цей тип ЛДФ-грами відповідав гіпоемічному типу мікроциркуляції (рис. 4.5), який характеризувався зниженням притоку крові у мікроциркуляторне русло та підвищеним тонусом мікросудин, що виникає внаслідок підвищення симпатичних нейрогенних впливів.

Параметр мікроциркуляції (ПМ) дорівнював від 2,38 до 5,51 перф. од., у середньому – $3,88 \pm 0,83$ перф. од. Значення середнього квадратичного відхилення (СКВ) варіювалося від 0,41 до 2,15 перф. од., у середньому – $1,22 \pm 0,52$ перф. од. Показник K_v мав значення від 5,91 до 47,34, у середньому – $34,61 \pm 17,68$. Цей тип ЛДФ-грами відповідав стану, під час якого відзначається відносно підсилення симпатичних впливів у регуляції тканинного кровотоку, що призводить до спазму судин прекапілярної ланки та обмеженню притоку крові у мікроциркуляторне русло.

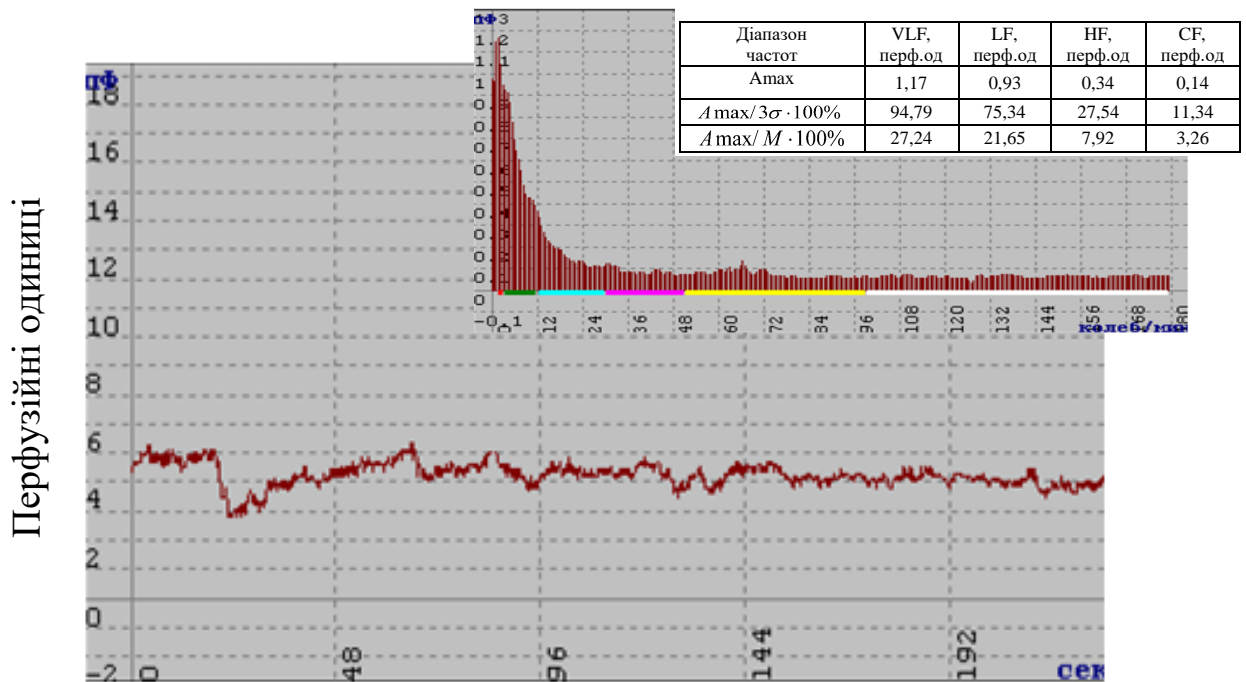


Рис. 4.5. Типова монотонна ЛДФ-грама з низьким показником ПМ (ІІІ тип)

Примітки: A – амплітуда коливань: VLF – метаболічних, LF – вазомоторних, HF – дихальних, CF – пульсових.

Розподіл різних типів ЛДФ-грам, що відповідали певним типам мікроциркуляції крові серед студентів 17-22 років показаний на рис. 4.6.

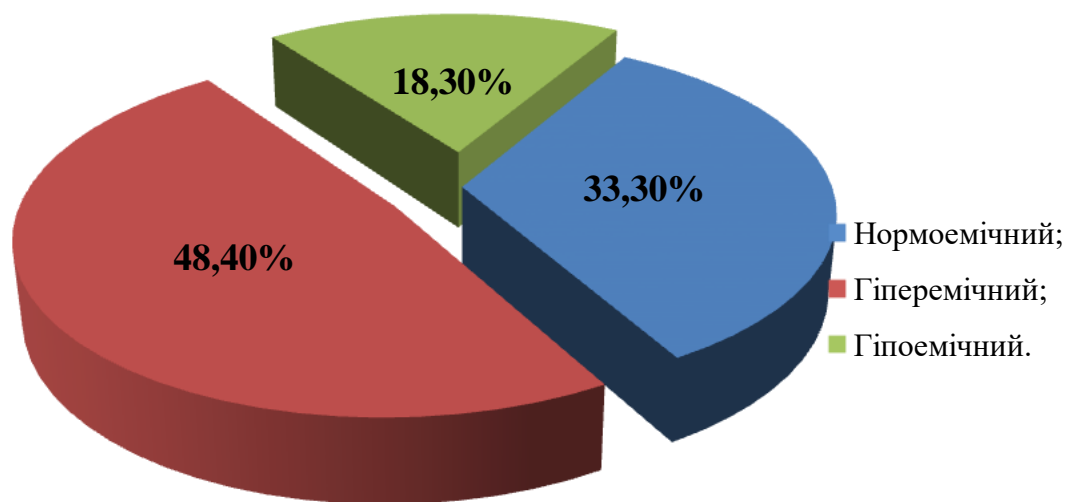


Рис. 4.6. Розподіл різних типів мікроциркуляції серед студентів (%)

Межі коливань основних показників мікроциркуляції крові різних типів ЛДФ-грам показано на рис. 4.7.

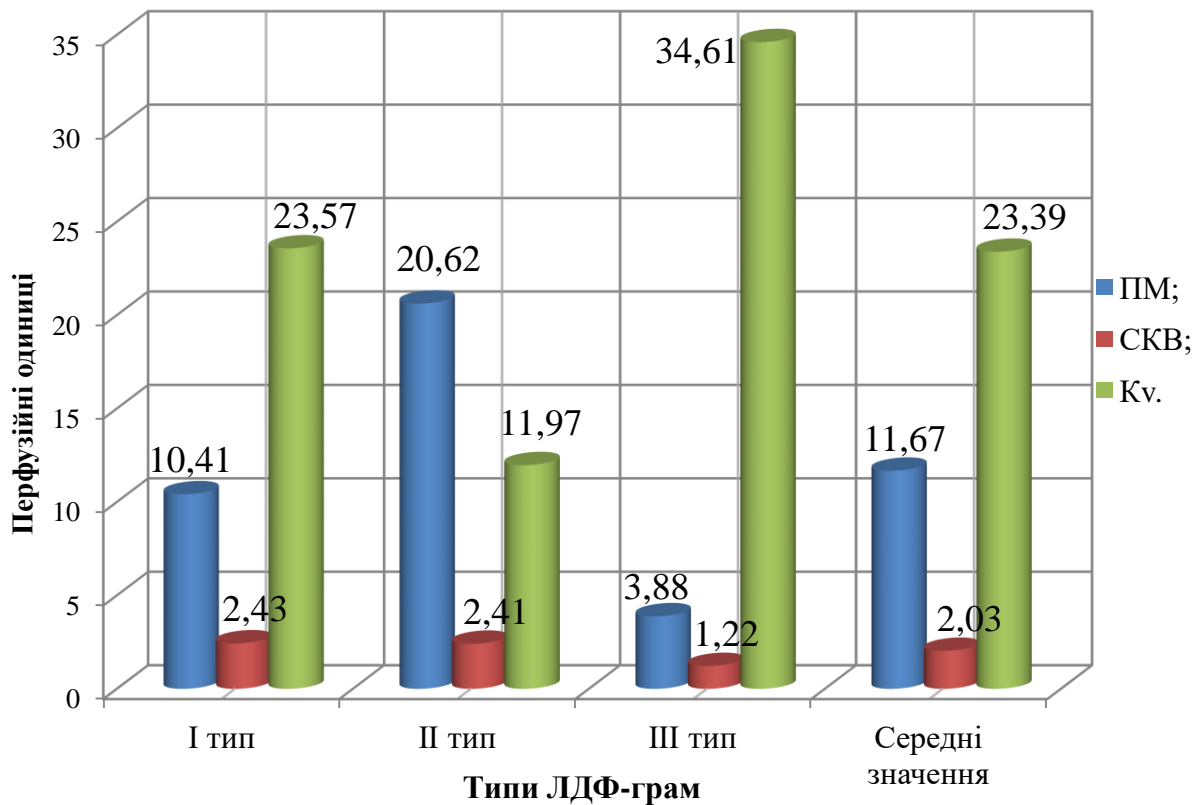


Рис. 4.7. Основні показники мікроциркуляції крові у осіб з різними типами ЛДФ-грам, перфузійні одиниці

Примітки: ПМ – параметр мікроциркуляції; СКВ – середнє квадратичне відхилення; Kv – коефіцієнт варіації.

Аналізуючи внески в потужність амплітудно-частотного спектра різних ритмічних коливань кровотоку (таблиця 4.1), необхідно зазначити, що для всіх типів ЛДФ-грам максимальний внесок відзначено з боку VLF-коливань. Максимальним він був у студентів з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові (III тип ЛДФ-грами) – 48,8%, для студентів з нормоемічним та гіперемічним типами мікроциркуляції (I та II типи ЛДФ-грам) даний показник склав 47,2% та 45,8% відповідно. Амплітуда VLF-коливань для ЛДФ-грам I типу реєструвалася в інтервалі від 1,51 до 16,12 перф. од., для ЛДФ-грам II типу коливалася від 0,88 до 13,08 перф. од., для III типу дорівнювало від 0,71 до 5,99 перф. од.

Таблиця 4.1

Амплітудно-частотний спектр різних ритмічних коливань кровотоку у осіб юнацького віку з різними типами мікроциркуляції крові (M±m)

Тип/Ритмічні коливання	VLF- коливання, перф. од.	LF- коливання, перф. од.	HF- коливання, перф. од.	SF- коливання, перф. од.
Нормоемічний тип мікроциркуляції (I тип ЛДФ-грам)	5,11±2,21	4,02±1,69	1,31±0,54	0,41±0,18
Гіперемічний тип мікроциркуляції (II тип ЛДФ-грам)	5,31±2,32	4,19±1,7	1,62±0,58	0,51±0,17
Гіпоемічний тип мікроциркуляції (III тип ЛДФ-грам)	3,12±1,65	2,25±1,07	0,75±0,31	0,27±0,11

Внесок LF-коливань у потужність амплітудно-частотного спектра у досліджуваних з різними типами ЛДФ-грам складав: у студентів з нормоемічним типом мікроциркуляції крові (I тип ЛДФ-грам) – 36,9%, у студентів з гіперемічним типом мікроциркуляції (II тип ЛДФ-грам) – 36,2% та у студентів з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові (III тип ЛДФ-грам) – 35,2%. Амплітуда LF-коливань для ЛДФ-грам I типу реєструвалася в інтервалі від 1,05 до 9,72 перф. од., для ЛДФ-грам II типу коливалася від 0,72 до 10,67 перф. од., для ЛДФ-грам III типу – від 0,57 до 4,19 перф. од.

Внесок HF-коливань у потужність спектру у студентів з I та II типами ЛДФ-грам дорівнював 12,1% та 13,8% відповідно, а у студентів з III типом ЛДФ-грам цей показник не перевищував 11,8%. Значення амплітуди HF-коливань для ЛДФ-грам I типу дорівнювало від 0,38 до 3,23 перф. од., для ЛДФ-грам II типу коливалася від 0,22 до 5,24 перф. од., для ЛДФ-грам III типу варіювалася від 0,28 до 1,55 перф. од.

Внесок SF-коливань для студентів з II та III типами ЛДФ-грами був однаковий та складав по 4,2%, а при I типі ЛДФ-грам він знижувався до 3,8%. Амплітуда SF-коливань для ЛДФ-грам I типу коливалася від 0,11 до

0,89 перф. од., для ЛДФ-грам II типу складало від 0,11 до 1,97 перф. од., для ЛДФ-грам III типу варіювалася від 0,11 до 0,52 перф. од.

Таким чином, аналіз амплітудно-частотного спектра ЛДФ I типу показує, що для даного типу мікроциркуляції максимальний внесок в загальну потужність спектра спостерігається зі сторони VLF- та LF-коливань. Внесок високочастотних HF-коливань та пульсових коливань займає незначну частку у загальному спектрі.

У осіб юнацького віку з гіперемічним типом мікроциркуляції крові (ЛДФ II типу) дещо збільшується внесок «пасивних» модуляцій тканинного кровотоку у формування амплітудно-частотного спектра, що в сполученні зі збільшеним показником ПМ характеризується відносно високим рівнем базального тканинного кровотоку.

Амплітудно-частотний аналіз ЛДФ-грамм при гіпоемічному типі мікроциркуляції крові також виявив переважання метаболічних та вазомоторних складових у загальному спектрі коливань. Проте III тип ЛДФ-грамм характеризувалися значним зменшенням рівня перфузії тканин кров'ю та переважанням спастичних явищ у судинах симпатичної ланки у регуляції тканинного кровотоку.

4.2. Особливості реактивності тканинного кровотоку у студентів на різні функціональні проби

4.2.1. Реактивність мікросудин на пробу із затримкою дихання

У ході проведення проби із затримкою дихання спочатку робився запис вихідного рівня кровотоку в обстежених студентів-добровольців 17-22 років. Під час глибокого вдиху відбувалося збільшення венозного повернення до серця. Тобто, спостерігалось зменшення кровонаповнення судин венозної ланки. Це відбувалося внаслідок активації судинозвужувальних волокон симпатичної нервової системи.

При реєстрації затримки дихання відзначали зниження параметру мікроциркуляції (рис. 4.8).

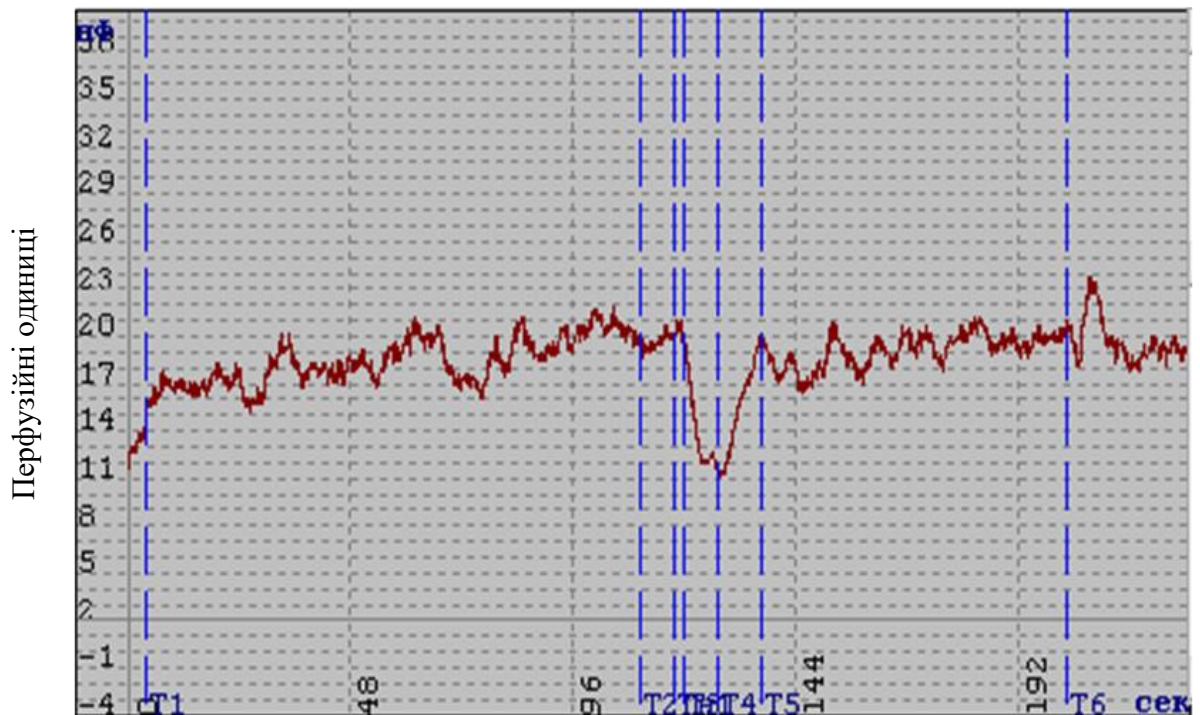


Рис. 4.8. Типова ЛДФ-грама на пробу із затримкою дихання

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; Tn1 – глибокий вдих; T3-T5 – період затримки дихання; T4 – максимальне зниження кровотоку; T5-T6 – період відновлення кровотоку.

Зниження ПМ відбувається при активації адренергічних волокон, що залежить як від впливів з боку симпатичної іннервації, так і від реактивності судинної стінки. Тобто, ПМ при дихальній пробі характеризує симпатичну регуляцію, яка обмежена переважно нейро-судинним синапсом. Після проведення дихальної проби, у період відновлення, реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою.

Паралельно із записом ЛДФ-грами проводився її амплітудно-частотний аналіз, що дозволило виявити зміни в амплітудно-частотному спектрі коливань тканинного кровотоку (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Амплітудно-частотний спектр коливань тканинного кровотоку в осіб юнацького віку на пробу із затримкою дихання ($M \pm m$)

Ритмічні коливання	VLF- коливання, перф. од.	LF- коливання, перф. од.	HF- коливання, перф. од.	CF- коливання, перф. од.
Амплітуда вихідна	5,46±1,11	3,98±1,47	1,29±0,44	0,43±0,1
Амплітуда при затримці дихання	5,29±1,98	3,59±1,56	1,62±0,49	0,52±0,09
Амплітуда у період відновлення	5,32±1,58	3,89±1,01	0,95±0,28	0,39±0,11

Так, при затримці дихання спостерігалось зниження низькоамплітудних коливань (LF-коливання та VLF-коливання) та посилення високочастотних (HF-коливання) та пульсових коливань (CF-коливання). Амплітуда LF-коливань зменшувалася на 10% від рівня спокою. Показники внеску в модуляцію кровотоку дихальних (HF-коливань) та пульсових (CF-хвиль) коливань збільшувалися на 20-25%.

У період відновлення вазомоторна активність LF-коливань зростала та досягала вихідного рівня. Відбувалося зниження інтенсивності високочастотних (HF-коливань) та пульсових коливань.

Порівняльний аналіз реакції мікросудин на дихальну пробу у досліджуваних жіночої та чоловічої статі не виявило достовірних відмінностей, що, ймовірно, вказує на єдність механізмів регуляції ланок мікроциркуляторної системи в жіночому і чоловічому організмі.

В результаті проведених досліджень обрахували рівень реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання, який залежав від мікроциркуляторних типів.

В обстежених з різними типами мікроциркуляції у ході проведення проби із затримкою дихання було виявлено, що рівень спазму капілярів найбільше виражений у студентів нормоемічного типу мікроциркуляції крові (I тип ЛДФ-грам). У студентів з I типом ЛДФ-грам при затримці дихання рівень кровотоку знижувався на 52,4%, що значно вище в порівнянні із

показниками у студентів з III типом ЛДФ-грам (44,5%) та II типом ЛДФ-грам (43,1%).

Дані про особливості реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання у студентів-добровольців 17-22 років з різними типами мікроциркуляції представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Особливості реактивності мікросудин на пробу із затримкою дихання у студентів 17-22 років з різними типами мікроциркуляції крові ($M \pm m$)

Типи мікроциркуляції крові	ПМвих., перф. од.	ПМмін., перф. од.	Δ ПМвих.- ПМмін., перф. од.	РКК, %
Нормоемічний тип (I тип ЛДФ-грами)	10,82 \pm 1,53	5,67 \pm 1,11*	5,15 \pm 0,42	54,94 \pm 13,49
Гіперемічний тип (II тип ЛДФ-грами)	17,55 \pm 1,31	7,56 \pm 1,67*	9,99 \pm 0,64	26,81 \pm 3,39
Гіпоемічний тип (III тип ЛДФ-грами)	2,56 \pm 1,08	1,14 \pm 0,32*	1,42 \pm 0,76	38,05 \pm 8,43

Примітки: ПМ_{вих.} – вихідне значення тканинного кровотоку; ПМ_{мін.} – мінімальне значення кровотоку; ПМ_{вих.}-ПМ_{мін.} – різниця між вихідним і мінімальним значеннями параметру мікроциркуляції; РКК – реактивність капілярного кровотоку, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$.

У студентів із нормоемічним типом мікроциркуляції крові (рис. 4.9) максимальне зниження кровотоку від вихідного значення дорівнювало від 1,71 до 11,31 перф. од., у середньому – 5,67 \pm 1,11 перф. од. Різниця між початковим та мінімальним значенням параметру мікроциркуляції складала у середньому складало 5,15 \pm 0,42 перф. од. Реактивність мікросудин мала у середньому значення 54,94 \pm 13,49%.

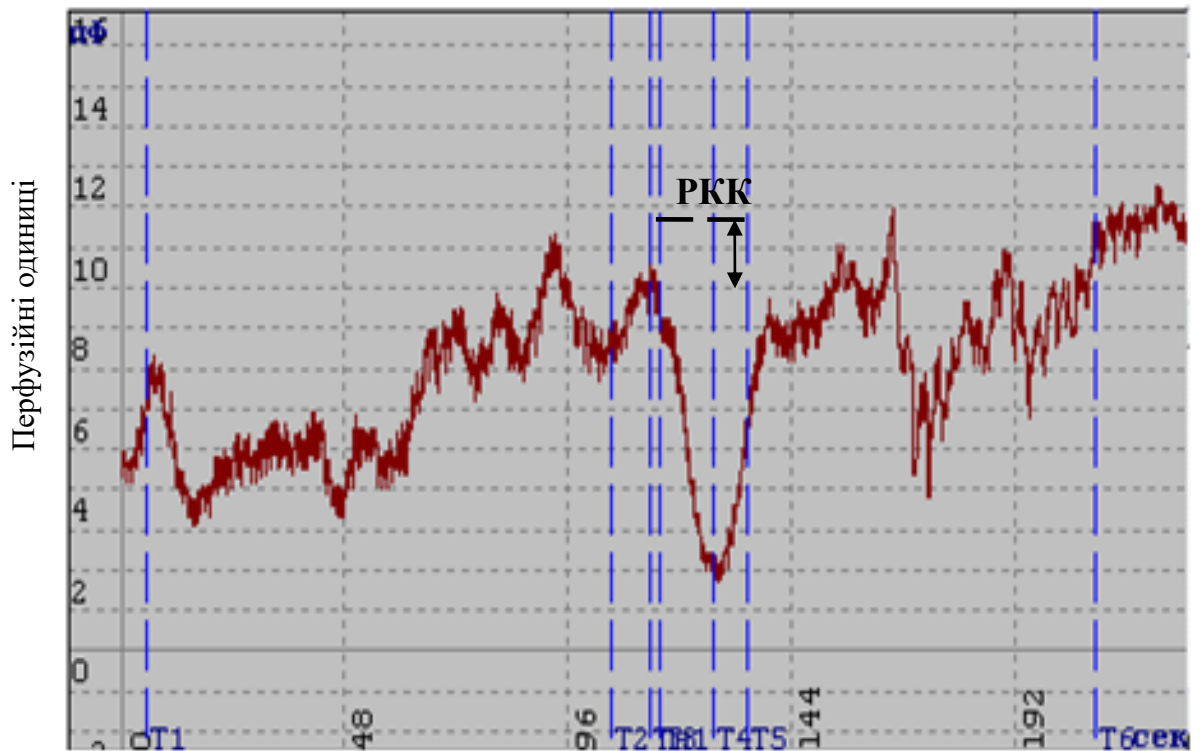


Рис. 4.9. Типова ЛДФ-грама при пробі із затримкою дихання у студента з нормоемічним типом мікроциркуляції

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; Tn1 – глибокий вдих; T3-T5 – період затримки дихання; T4 – максимальне зниження кровотоку; T5-T6 – період відновлення тканинного кровотоку, РКК – реактивність капілярного кровотоку.

У студентів з гіперемічним типом мікроциркуляції крові (рис. 4.10) максимальне зниження тканинного кровотоку від початкового рівня при затримці дихання коливалося від 13,11 до 5,71 перф. од., у середньому маючи значення $7,56 \pm 1,67$ перф. од. Різниця між початковим та мінімальним значенням параметру мікроциркуляції (ПМ) у досліджуваних осіб складала у середньому $9,99 \pm 0,64$ перф. од. Рівень реактивності капілярного кровотоку у студентів мав найнижче значення, в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції, та складав у середньому $26,81 \pm 3,4\%$. Низька реактивність мікросудин пояснюється тим, що при гіперемічному типі мікроциркуляції вихідні значення параметру мікроциркуляції знаходяться на високому рівні.

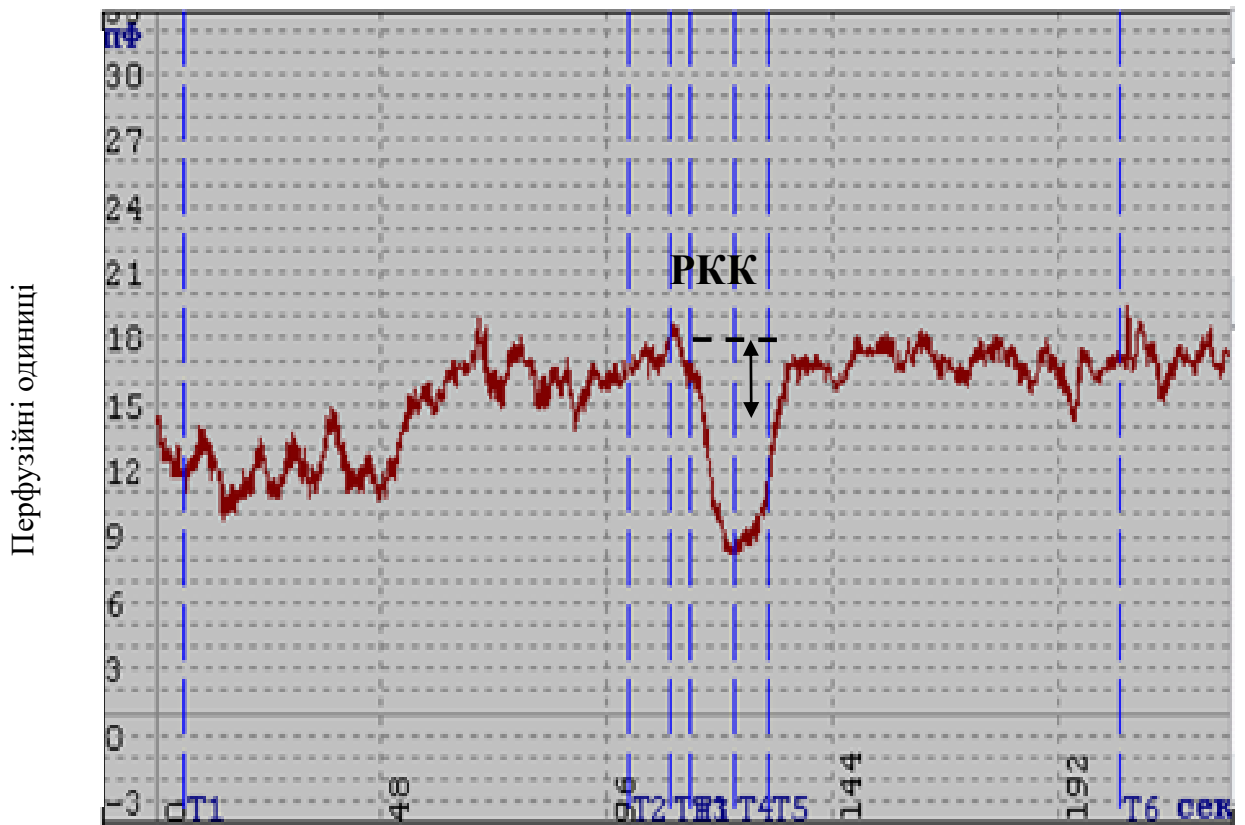


Рис. 4.10. Типова ЛДФ-грама при пробі із затримкою дихання у студента з гіперемічним типом мікроциркуляції

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; Tn1 – глибокий вдих; T3-T5 – період затримки дихання; T4 – максимальне зниження кровотоку; T5-T6 – період відновлення тканинного кровотоку, РКК – реактивність капілярного кровотоку.

Досліджуванні особи, що мали гіпоемічний тип мікроциркуляції крові (рис. 4.11), відрізнялися малими резервами зменшення кровотоку при затримці дихання. Різниця між початковим і мінімальним показниками складала у середньому $1,42 \pm 0,76$ перф. од. Максимальне зниження тканинного кровотоку від початкового рівня при затримці дихання варіювалося від 0,21 до 1,81 перф. од., у середньому дорівнювало $1,14 \pm 0,32$ перф. од. Рівень реактивності капілярного кровотоку у даній групі обстежених осіб у середньому складав $38,05 \pm 8,43\%$.

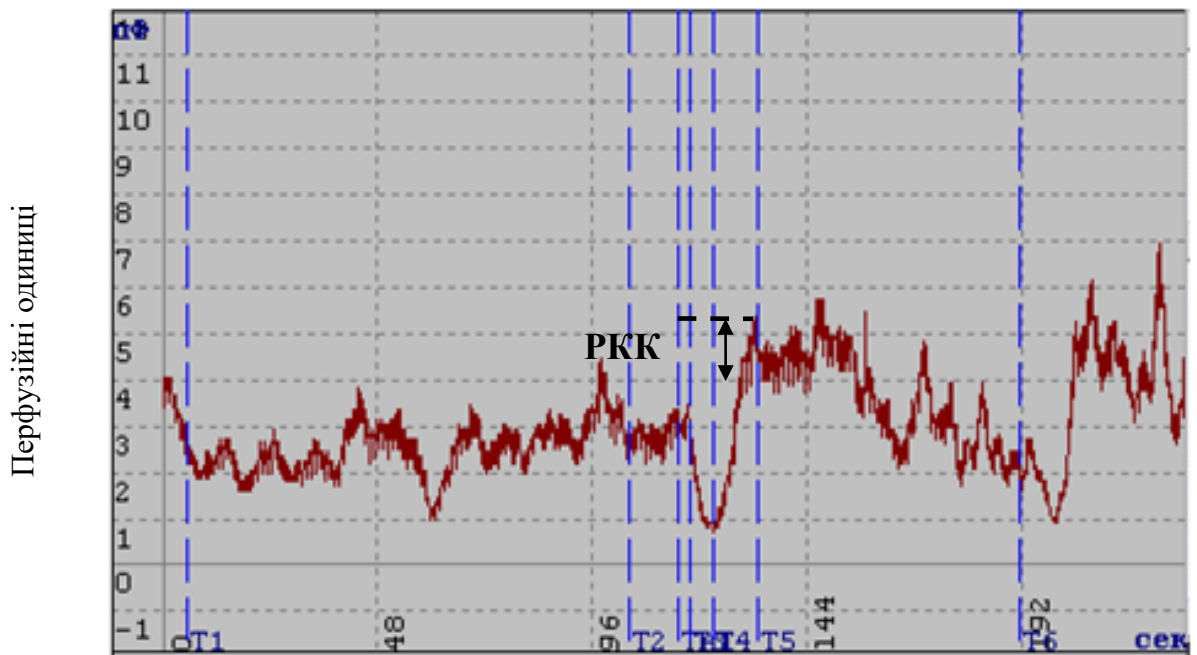


Рис. 4.11. Типова ЛДФ-грама при пробі із затримкою дихання у студента з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; Tn1 – глибокий вдих; T3-T5 – період затримки дихання; T4 – максимальне зниження кровотоку; T5-T6 – період відновлення тканинного кровотоку, РКК – реактивність капілярного кровотоку.

Як ми бачимо, показник реактивності на пробу із затримкою дихання обумовлений різними типами ЛДФ-грам, які відповідали різним типам мікроциркуляції крові. Найбільша реактивність мікросудин була виявлена у студентів з нормоемічним типом мікроциркуляції крові (54,94%). При гіперемічному типі мікроциркуляції рівень реактивності був значно нижче (26,81%), в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції. Рівень реактивності при гіпоемічному типі мікроциркуляції крові мав середнє значення (38,05%) серед обстежених осіб юнацького віку.

Різний рівень реактивності залежить від тону мікросудин. Тому, менше зниження кровотоку при затримці дихання в обстежених з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові обумовлено підвищеним вихідним тонусом мікросудин. У обстежених студентів з гіперемічним типом мікроциркуляції, навпаки, менша величина зниження кровотоку при затримці дихання пов'язана зі зниженим тонусом мікросудин.

4.2.2. Реактивність мікроциркуляції крові при холодовій пробі

При холодовій пробі проводили локальне короткочасне охолодження поверхні шкіри шматочками льоду. Спочатку відбувалося істотне зниження параметру мікроциркуляції (ПМ) крові. На другій хвилині простежувалося відновлення швидкості кровотоку до вихідного рівня. З третьої хвилини спостерігалось стійке зниження параметру мікроциркуляції (рис. 4.12). Ці зміни репрезентують вплив нейрогенних та інших видів регуляторних механізмів мікросудин у процесі рефлекторної симпатичної активації. Це каже про те, що в умовах низьких температур адаптація капілярного кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції.

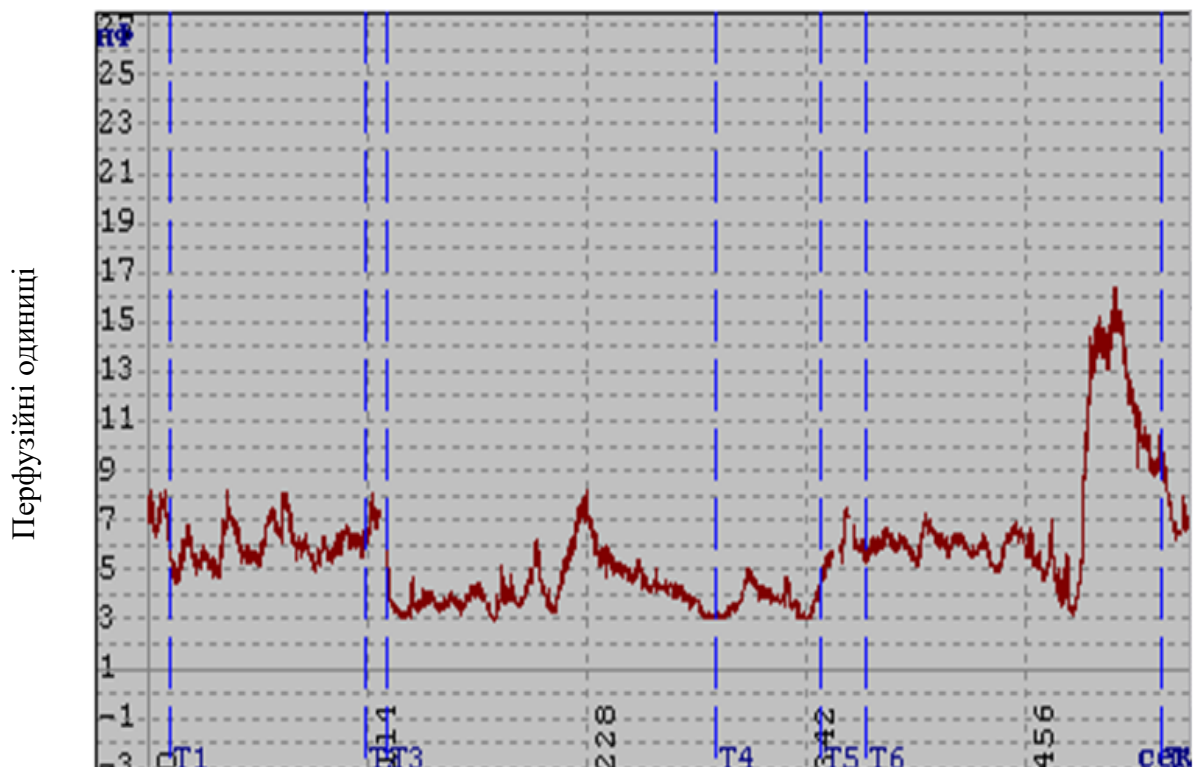


Рис. 4.12. Типова ЛДФ-грама при холодовій пробі

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; T2-T3 – перша фаза реакції на охолодження; T3-T4 – друга фаза реакції; T3-T5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень); T6-T7 – період відновлення тканинного кровотоку.

Рівень реактивності тканинного кровотоку у середньому складав $49,34 \pm 4,16\%$. Припинення локального охолодження поверхні пальця веде до поступового збільшення величини параметру мікроциркуляції до початкового рівня та залежить від індивідуальних-типологічних особливостей мікроциркуляції крові.

При аналізі амплітудно-частотного спектра коливань тканинного кровотоку при холодовій пробі спостерігали посилення височастотних (HF-коливання) та пульсових коливань (CF-коливання) на 10% від рівня спокою. А у період відновлення відбувалося зниження інтенсивність цих коливань до вихідного рівня.

Порівняльний аналіз реакції мікросудин на холодову пробу у досліджуваних жіночої та чоловічої статі не виявило достовірних відмінностей, що, ймовірно, вказує на єдність механізмів регуляції ланок мікроциркуляторної системи в жіночому і чоловічому організмі.

Реактивність тканинного кровотоку на холодову пробу у досліджуваних осіб залежала від різних типів мікроциркуляції крові (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Особливості реактивності мікросудин при холодовій пробі у студентів 17-22 років з різними типами мікроциркуляції крові ($M \pm m$)

Типи мікроциркуляції крові	ПМвих., перф. од.	ПМмін., перф. од.	Δ ПМвих.- ПМмін., перф. од.	РКК, %
Нормоемічний тип (I тип ЛДФ-грами)	$8,28 \pm 1,19$	$4,41 \pm 1,15^*$	$3,88 \pm 0,04$	$47,11 \pm 10,76$
Гіперемічний тип (II тип ЛДФ-грами)	$19,39 \pm 1,46$	$14,05 \pm 1,24^*$	$5,33 \pm 0,22$	$57,67 \pm 6,76$
Гіпоемічний тип (III тип ЛДФ-грами)	$3,09 \pm 1,05$	$1,68 \pm 0,58^*$	$1,41 \pm 0,47$	$43,25 \pm 9,78$

Примітки: ПМ_{вих.} – вихідне значення тканинного кровотоку; ПМ_{мін.} – мінімальне значення кровотоку; ПМ_{вих.}-ПМ_{мін.} – різниця між вихідним і мінімальним значеннями; РКК – реактивність капілярного кровотоку, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$.

Для студентів із нормоемічним типом мікроциркуляції крові (рис. 4.13) максимальне зниження тканинного кровотоку від вихідного значення при охолодженні поверхні шкіри дорівнювало від 1,31 до 8,51 перф. од., у середньому складав $4,41 \pm 1,15$ перф. од. Різниця між початковим та мінімальним значенням параметру мікроциркуляції при нормоемічному типі мікроциркуляції крові у середньому дорівнювала $3,88 \pm 0,04$ перф. од. Реактивність тканинного кровотоку для даної групи досліджених мала значення у середньому $47,11 \pm 10,76\%$.

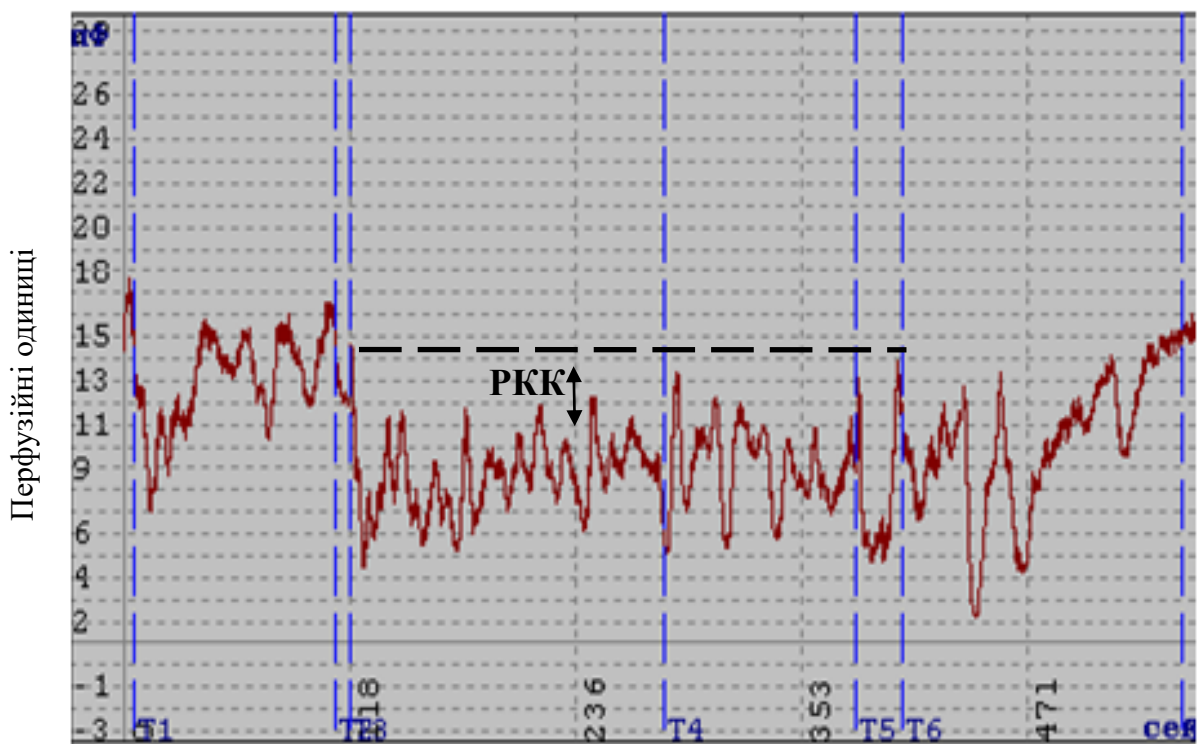


Рис. 4.13. Типова ЛДФ-грама при холодовій пробі у студента з нормоемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень мікроциркуляції; T2-T3 – перша фаза реакції на охолодження; T3-T4 – друга фаза реакції; T3-T5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень); T6-T7 – період відновлення тканинного кровотоку, РКК – реактивність капілярного кровотоку.

Досліджені особи з гіперемічним типом мікроциркуляції мали рівень зниження тканинного кровотоку у середньому $5,33 \pm 0,22$ перф. од. від

початкового рівня. Максимальне зниження параметру мікроциркуляції крові від вихідного рівня варіювалося від 6,61 до 21,36 перф. од., середнє значення дорівнювало $14,05 \pm 1,24$ перф. од.

Рівень реактивності капілярного кровотоку на холодову пробу при гіперемічному типі мікроциркуляції був найбільшим (рис. 4.14), в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції крові, та дорівнював у середньому $57,67 \pm 6,76\%$. Це пояснюється тим, що при гіперемічному типі мікроциркуляції крові початкові значення параметру мікроциркуляції крові знаходились на значно вищому рівні, ніж в інших типах мікроциркуляції крові.

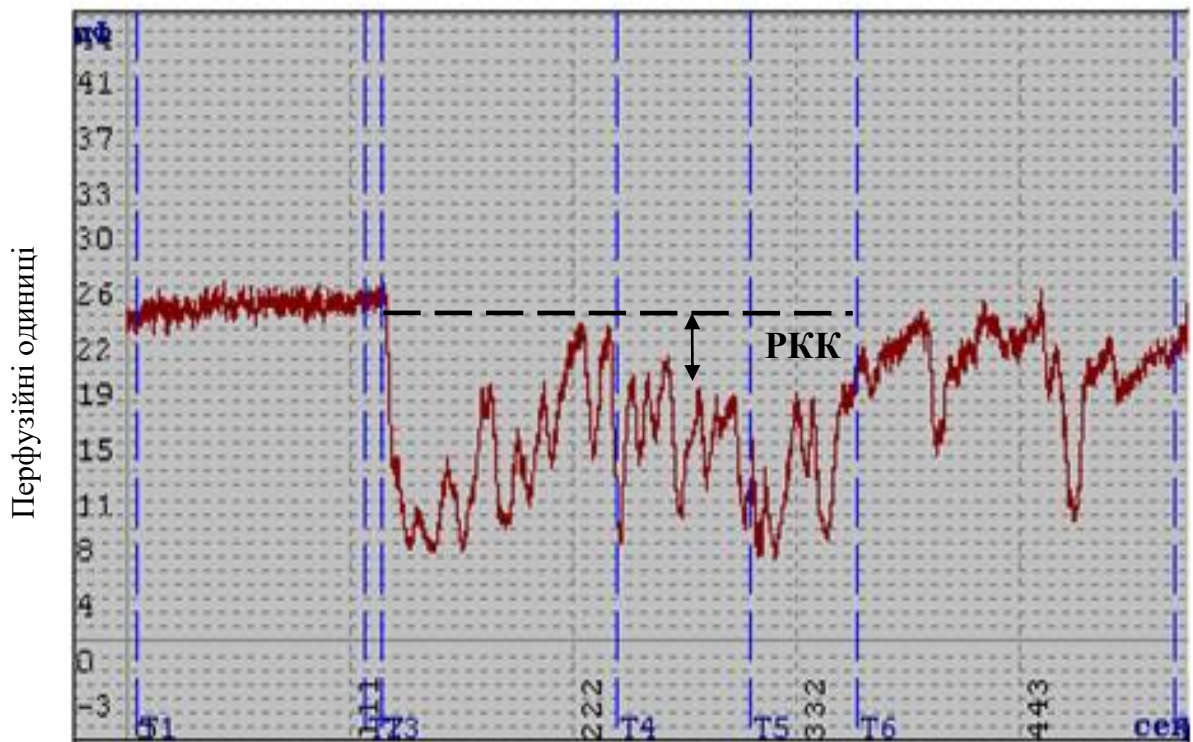


Рис. 4.14. Типова ЛДФ-грама при холодовій пробі у студента з гіперемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T2-T3 – перша фаза реакції на охолодження; T3-T4 – друга фаза; T3-T5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень); T6-T7 – період відновлення тканинного кровотоку; РКК – реактивність капілярного кровотоку.

Особи, що мали гіпоемічний тип мікроциркуляції крові, відрізнялися найнижчим рівнем реактивності мікросудин у порівнянні з іншими типами мікроциркуляції крові. Вони мали найменший максимальний показник зниження параметру мікроциркуляції, який коливався від 0,81 до 3,21 перф. од., маючи середнє значення $1,68 \pm 0,58$ перф. од. Різниця між початковим показником та мінімальним показником параметру мікроциркуляції складала у середньому $1,41 \pm 0,47$ перф. од.

Реактивності капілярного кровотоку на холодову пробу при гіпоемічному типі мікроциркуляції крові (рис. 4.15) дорівнювала у середньому $43,25 \pm 9,78\%$. Це пояснюється тим, що при гіпоемічному типі мікроциркуляції початкові значення параметру мікроциркуляції мають низький рівень, в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції крові.

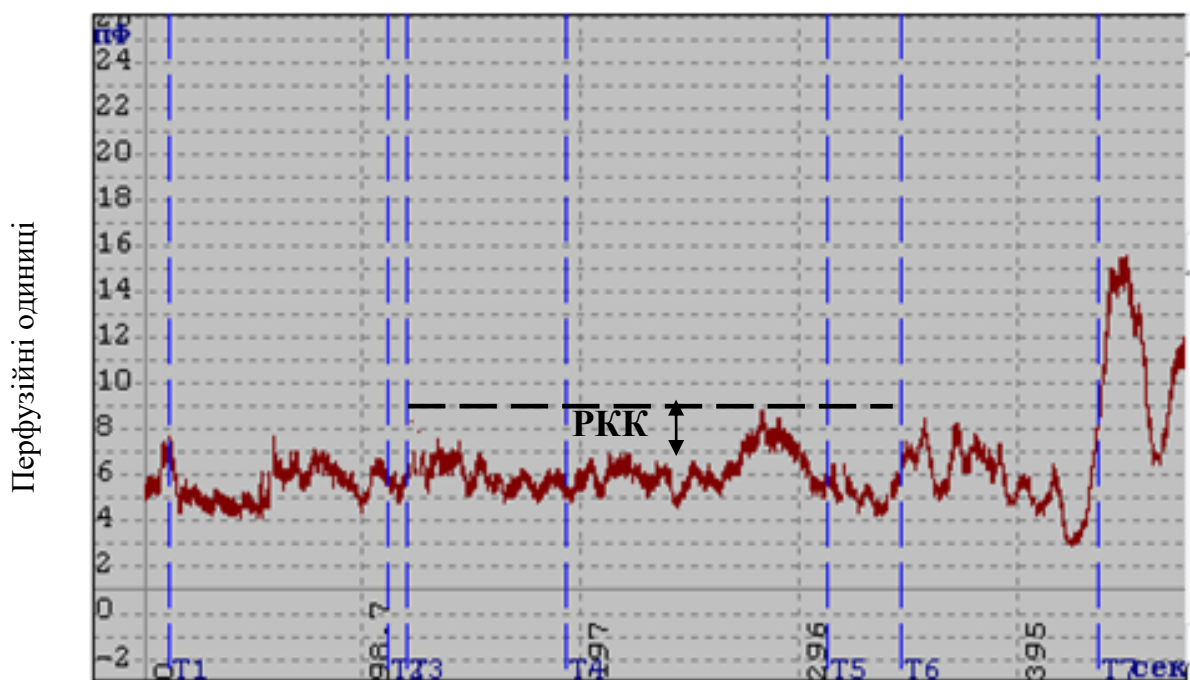


Рис. 4.15. Типова ЛДФ-грама при холодівій пробі у студента з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T2-T3 – перша фаза реакції на охолодження; T3-T4 – друга фаза; T3-T5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень); T6-T7 – період відновлення тканинного кровотоку; РКК – реактивність капілярного кровотоку.

Порівнюючі отримані показники реактивності кровотоку на холодову пробу у досліджуваних осіб 17-22 років, можна стверджувати, що він залежав від різних типів ЛДФ-грам, що відповідали різним типам мікроциркуляції крові. Найбільший показник рівня реактивності тканинного кровотоку був при гіперемічному типі мікроциркуляції крові, найменший – при гіпоемічному типі мікроциркуляції крові, а при нормоемічному – середнє значення між трьома типами мікроциркуляції крові. У середньому рівень реактивності капілярного кровотоку у групі обстежених осіб складав $49,34 \pm 4,16\%$.

Дана функціональна проба викликає роздратування холодкових рецепторів тканини, в результаті чого відбувається виражена активація адренергічних симпатичних нервових волокон, що призводить до активації коливань кровотоку симпатичного діапазону. Внаслідок реакції холодової вазодилатації відбувається активація стимуляції синтезу ендотелієм оксиду азоту, що призводить до зростання параметру мікроциркуляції у період відновлення.

Тому, застосування холодової проби для функціональної оцінки мікроциркуляції крові дозволяє не тільки оцінити резервні можливості кровотоку, а й виявити доклінічну стадію схильності до ангіоспазму. Це може мати значення при дослідженні патогенезу захворювань, пов'язаних з порушенням регуляторних механізмів мікроциркуляції й з ангіоспастичною спрямованістю мікросудинних розладів.

4.2.3. Резистентність капілярного кровотоку при оклюзійній пробі

У ході проведення оклюзійної проби в обстежених студентів-добровольців 17-22 років спочатку робився запис вихідного рівня кровотоку. При оклюзії, шляхом стискання на 1-3 хвилини відповідної ділянки плеча манжетою тонометра, спостерігалось різке зниження параметру мікроциркуляції (рис. 4.16). Це пояснюється відтоком крові з судин

мікроциркуляції. Після закінчення оклюзії повітря з манжети швидко випускалося, і протягом наступних 3-5 хвилин реєструвалася реакція параметру мікроциркуляції у ході відновлення кровотоку. У період відновлення реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою.

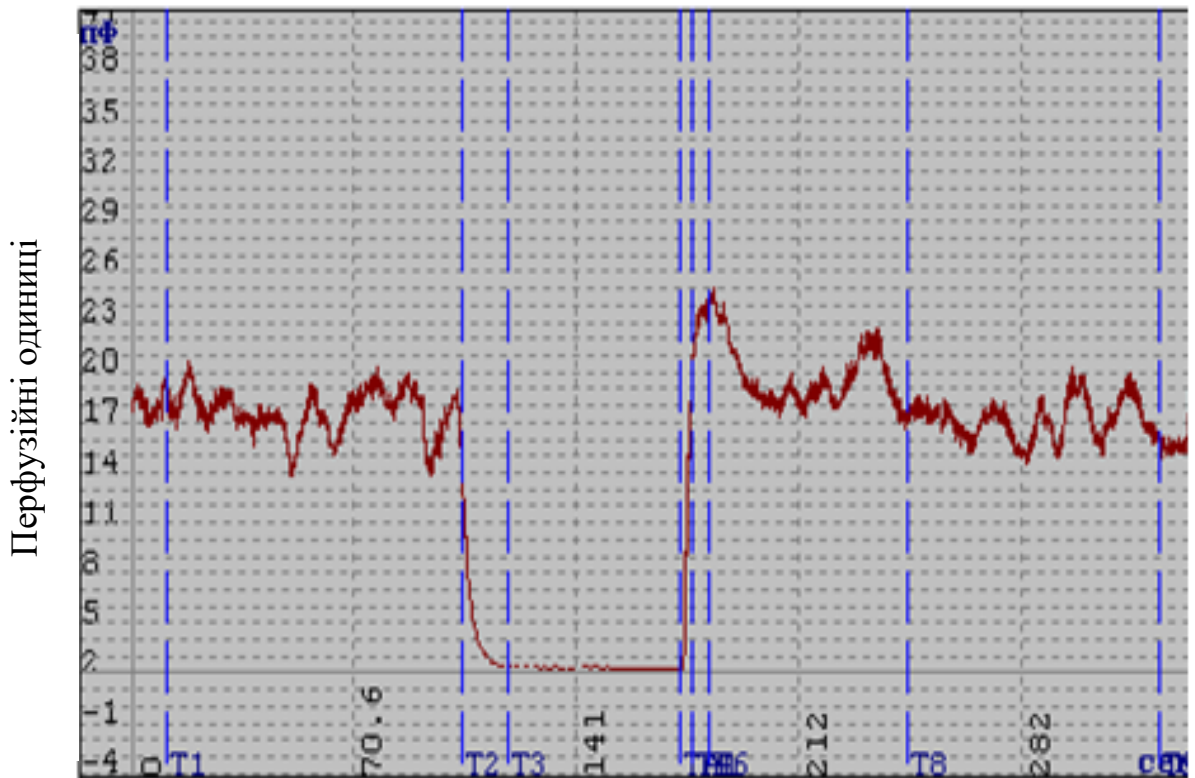


Рис. 4.16. Типова ЛДФ-грама при оклюзійній пробі

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T3-T4 – період оклюзії; T6 – максимальне підвищення кровотоку у період відновлення; T5-T8 – період відновлення кровотоку, T8-T9 – плато періоду відновлення.

Аналіз амплітудно-частотного спектра коливань тканинного кровотоку показує, що відгук мікроциркуляторного русла на оклюзійну ішемію неоднозначний. У низькоамплітудних коливань (VLF) амплітуда знижувалась, а амплітуда міогенних коливань (LF) незначно збільшувалась. Амплітуда високочастотних (HF) та пульсових (CF) коливань, навпаки, значно зростала. Спостережуваний перерозподіл спектральної потужності з частотних діапазонів активної модуляції кровотоку в діапазони пасивної

модуляції, відбиває переважні процеси вазодилатації в перші хвилини відновлення тканинного кровотоку після ішемії.

При дослідженні особливостей показників мікроциркуляції крові у студентів 17-22 років була проведена оцінка функціональних резервів системи мікросудин. Порівняльний аналіз реакції мікросудин на оклюзійну пробу у досліджуваних жіночої та чоловічої статі не виявило достовірних відмінностей, що, ймовірно, вказує на єдність механізмів регуляції ланок мікроциркуляторної системи в жіночому і чоловічому організмі.

Резистентність капілярного кровотоку на оклюзійну пробу в обстежених осіб залежала від різних типів ЛДФ-грам, що відповідали певним типам мікроциркуляції крові (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Особливості резистентності капілярного кровотоку при оклюзійній пробі у студентів 17-22 років із різними типами мікроциркуляції крові ($M \pm m$)

Типи мікроциркуляції крові	ПМ _{вих.} , перф. од.	ПМ _{мін.} , перф. од.	ПМ _{мак.} , перф. од.	ПМ _{відн.} , перф. од.	РКК, %
Нормоемічний тип (I тип ЛДФ-грами)	5,78±0,98	1,17±0,4*	15,48±1,07*	7,31±1,11	322,53±11,23
Гіперемічний тип (II тип ЛДФ-грами)	15,13±1,19	1,47±0,48*	24,24±1,93*	17,71±1,63	174,22±15,91
Гіпоемічний тип (III тип ЛДФ-грами)	1,91±0,61	0,62±0,29*	9,77±1,31*	2,56±0,85	415,65±15,56

Примітки: ПМ_{вих.} – вихідне значення капілярного кровотоку; ПМ_{мін.} – мінімальне значення кровотоку; ПМ_{мак.} – максимальне значення кровотоку у період відновлення, ПМ_{відн.} – параметр мікроциркуляції у період відновлення; РКК – резистентність капілярного кровотоку, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$.

Результати дослідження показали, що найбільший функціональний резерв у студентів із гіпоемічним типом мікроциркуляції крові (монотонна низькоамплітудна ЛДФ-грама III типу), у яких резистентність капілярного кровотоку у середньому дорівнювала $415,65 \pm 15,56\%$ (рис. 4.17). Також даний тип мікроциркуляції крові характеризувався мінімальним зниження кровотоку при оклюзії, що у середньому дорівнювало $0,62 \pm 0,29$ перф. од. Це пояснюється тим, що при гіпоемічному типі мікроциркуляції початкові значення параметру мікроциркуляції (ПМ) мають низький рівень, в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції крові.

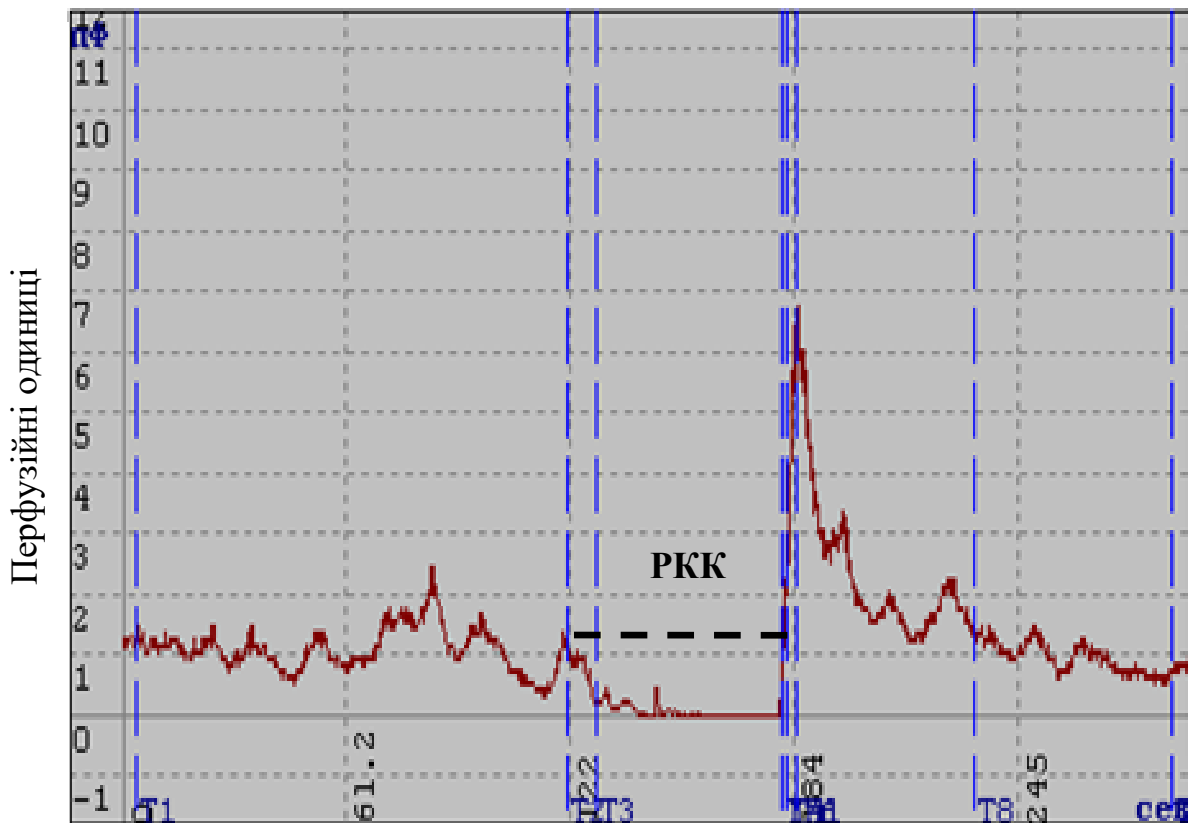


Рис. 4.17. Типова ЛДФ-грама при оклюзійній пробі у студента з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T3-T4 – період оклюзії; T6 – максимальне підвищення кровотоку у період відновлення; T5-T8 – період відновлення кровотоку, T8-T9 – плато періоду відновлення; РКК – резистентність капілярного кровотоку.

У групі обстежених студентів 17-22 років з нормоемічним типом мікроциркуляції крові (I тип ЛДФ-грами) функціональні можливості мікроциркуляторного русла були знижені. Згідно з результатами дослідження, середній показник резистентності капілярного кровотоку (РКК) був нижче у порівнянні з гіпоемічним типом мікроциркуляції та не перевищував у середньому $322,53 \pm 11,23\%$ (рис. 4.18). Максимальне зниження тканинного кровотоку від вихідного значення під час проведення оклюзійної проби у даній групі обстежених осіб дорівнювало від 0,41 до 2,82 перф. од., у середньому мінімальне значення параметру мікроциркуляції складало $1,17 \pm 0,39$ перф. од.

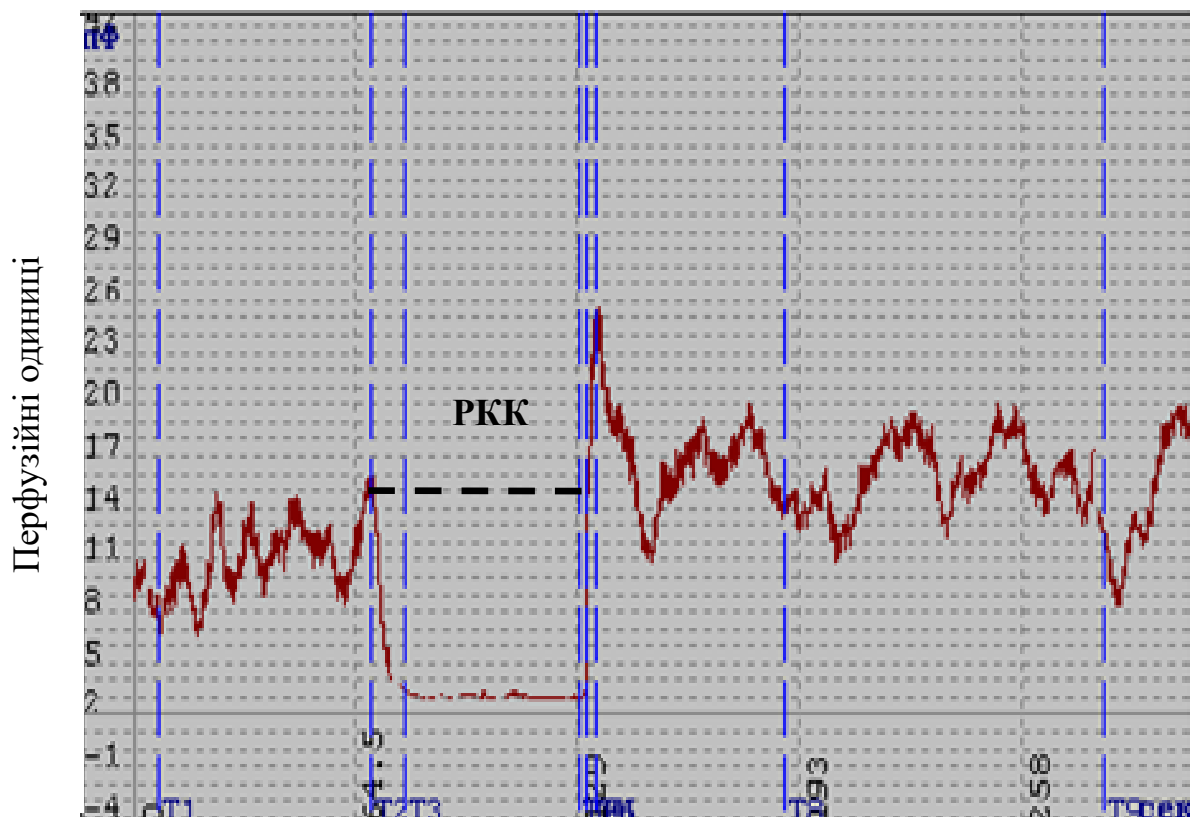


Рис. 4.18. Типова ЛДФ-грама при оклюзійній пробі у студента з нормоемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T3-T4 – період оклюзії; T6 – максимальне підвищення кровотоку у період відновлення; T5-T8 – період відновлення кровотоку, T8-T9 – плато періоду відновлення; РКК – резистентність капілярного кровотоку.

У студентів з гіперемічним типом мікроциркуляції крові (монотонна високоамплітудна ЛДФ-грама II типу) (рис. 4.19) виявлені ще менші функціональні резерви. Так, у досліджених з II типом ЛДФ-грам показник резистентності капілярного кровотоку (РКК) був у два рази нижче в порівнянні з III типом ЛДФ-грами (гіпоемічним типом мікроциркуляції крові) та не перевищував у середньому $174,22 \pm 15,91\%$. Максимальне зниження параметру мікроциркуляції крові від вихідного рівня в обстежених осіб з гіперемічним типом мікроциркуляції крові варіювалося від 0,48 до 3,02 перф. од., середнє значення дорівнювало $1,47 \pm 0,48$ перф. од. Це пояснюється тим, що функціональні резерви системи обмежені високим вихідним рівнем тканинного кровотоку.

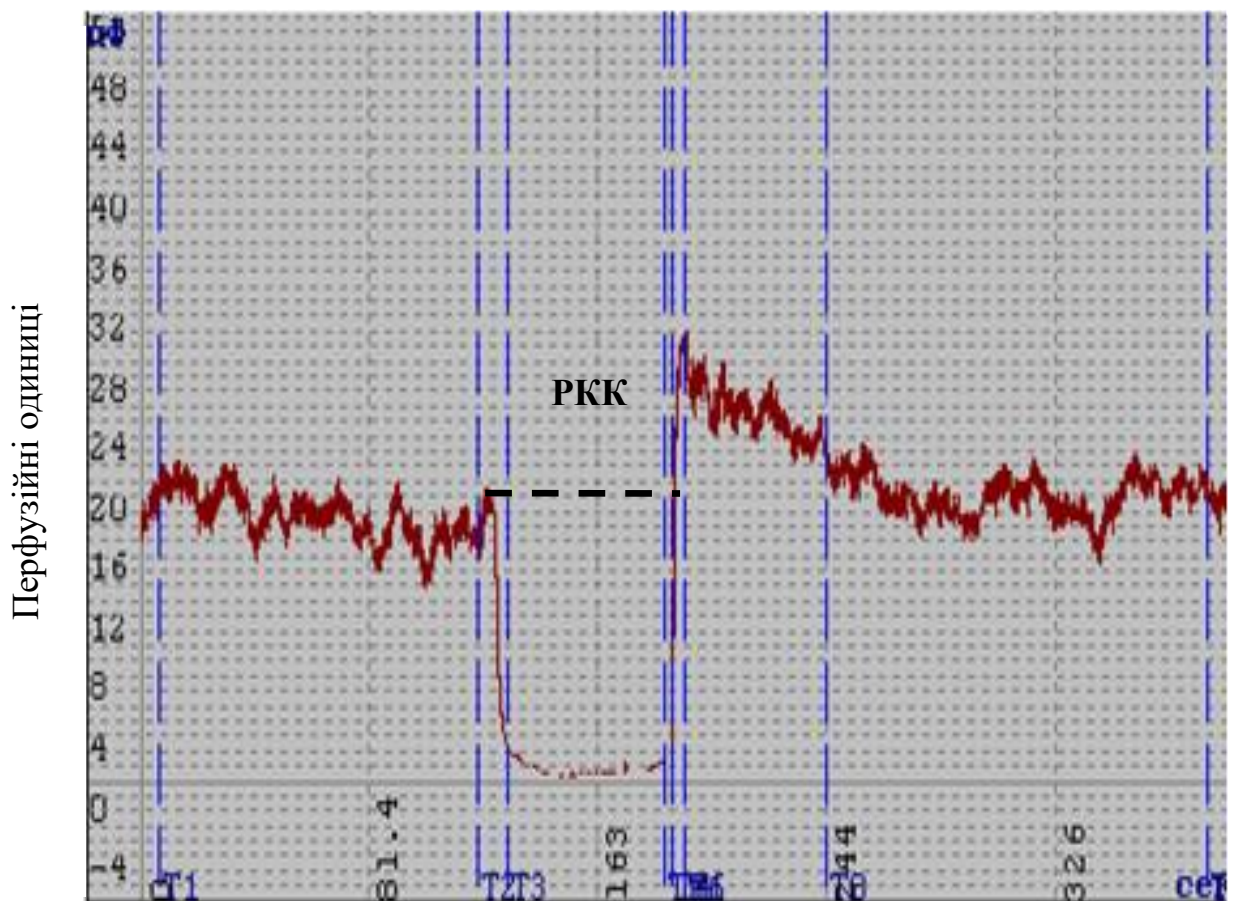


Рис. 4.19. Типова ЛДФ-грама при оклюзійній пробі у студента з гіперемічним типом мікроциркуляції крові

Примітки: T1-T2 – вихідний рівень; T3-T4 – період оклюзії; T6 – максимальне підвищення кровотоку у період відновлення; T5-T8 – період

відновлення кровотоку, T8-T9 – плато періоду відновлення; РКК – резистентність капілярного кровотоку.

Таким чином, найбільша резистентність при оклюзійній пробі була у студентів із гіпоемічним типом мікроциркуляції. Резистентність капілярного кровотока в осіб із нормоемічним та гіперемічним типами мікроциркуляції крові нижче в порівнянні з гіпоемічним типом. Ці відмінності обумовлені станом нейрогенної регуляції, яка забезпечує необхідний рівень тону м'яких судин, та особливостями кровотоку у мікроциркуляторному руслі.

Постоклюзійна реактивна гіперемія є одним з найпоширеніших показників функціонального стану судин мікроциркуляторного русла. Зміна кровонаповнення тканин від базального рівня до максимальних значень під час реактивної гіперемії характеризує діапазон можливих змін кровотоку і визначає резерв капілярного кровотоку.

4.2.4. Динаміка показників тканинного кровотоку після фізичного навантаження

У ході проведення дослідження було встановлено, що в умовах спокою в системі мікроциркуляції крові у студентів 17-22 років параметр мікроциркуляції (ПМ) в середньому становив $18,59 \pm 6,68$ перф. од. Після дозованого фізичного навантаження (30 присідань у довільному темпі) параметр мікроциркуляції крові в середньому збільшився на 6% і склав $19,79 \pm 6,83$ перф. од. Збільшення показника мікроциркуляції після фізичного навантаження пояснюється збільшенням швидкості мікроциркуляції крові і вазомоторною активацією м'яких судин.

Іншою важливою характеристикою ЛДФ-грами було середнє квадратичне відхилення (СКВ), яке характеризує величину коливань кровотоку в тканинах, тобто функціональну мінливість системи мікроциркуляції. У студентів до навантаження показник СКВ складав

1,79±0,85 перф. од., а після навантаження спостерігалось значне збільшення його до 2,49±0,91 перф. од., тобто на 28%. Збільшення цього показника можна пояснити тим, що після навантаження краще функціонують механізми регуляції тканинного кровотоку. Тривале навантаження в процесі адаптації організму забезпечує участь у кровотоку додаткової кількості капілярів з-поміж резервних, що позначається на варіабельності реагування мікросудин. Деякі автори [3, 47] функціональну мінливість системи мікроциркуляції під впливом фізичних навантажень пояснюють особливостями гіпоталамічної регуляції серцево-судинної системи.

Результати дослідження показують, що фізичне навантаження викликає значне збільшення показника коефіцієнту варіації (K_v). До навантаження у досліджуваних студентів K_v складав 7,21±2,83, а після навантаження збільшився на 45% та дорівнював 13,21±5,53. Так, було виявлено включення активних механізмів регуляції кровотоку після фізичного навантаження. Очевидно, що при фізичних навантаженнях переважають симпатичні впливи на мікроциркуляцію крові.

Динаміка показників мікроциркуляції при фізичних навантаженнях відрізнялася в обстежених студентів з різними типами ЛДФ-грам, що відповідали певним типам мікроциркуляції крові (таблиця 4.6).

Найбільші зміни після фізичного навантаження спостерігаються у стані амплітудно-частотного спектра ЛДФ-грам (таблиця 4.7). У студентів 17-22 років фізичне навантаження призводить до посилення амплітуди низькочастотних VLF і LF-коливань на 22% і 24% відповідно. Амплітуда високочастотних HF і CF-коливань також збільшується на 33% і 29% відповідно.

Така динаміка показників свідчить про посилення активних вазомоторних і пасивних, дихальних і пульсових, коливань кровотоку. Можна вважати, що реактивність мікросудин вдосконалюється в міру формування певних механізмів регуляції, як місцевого, так і центрального рівня.

Таблиця 4.6

Динаміка показників мікроциркуляції при фізичних навантаженнях у студентів 17-22 років із різними типами мікроциркуляції крові ($M \pm m$)

Типи мікроциркуляції крові	ПМвих., перф. од.	ПМфіз., перф. од.	СКВ вих., перф. од.	СКВ фіз., перф. од.	К _в вих., %	К _в фіз., %
Нормоемічний тип (I тип ЛДФ-грами)	15,41±3,46	18,87±0,39*	1,83±0,99	3,21±1,11*	10,57±8,41	16,88±4,11*
Гіперемічний тип (II тип ЛДФ-грами)	26,62±4,71	30,47±0,48*	1,41±0,99	2,23±1,63*	6,77±5,11	11,97±2,41*
Гіпоемічний тип (III тип ЛДФ-грами)	4,89±0,83	7,82±0,29*	1,27±0,52	2,11±0,85*	4,41±17,68	10,59±1,22*

Примітки: ПМ_{вих.} – вихідне значення параметру мікроциркуляції; ПМ_{фіз.} – значення показника мікроциркуляції крові після фізичного навантаження; СКВ_{вих.} – вихідне значення середнього квадратичного відхилення, СКВ_{фіз.} – значення середнього квадратичного відхилення після фізичного навантаження; К_ввих. – вихідне значення коефіцієнту варіації; К_вфіз. – коефіцієнт варіації після фізичного навантаження, * - достовірно у порівнянні з вихідними даними, $p < 0,05$

Таблиця 4.7

Амплітудно-частотний спектр коливань тканинного кровотоку в осіб юнацького віку при фізичному навантаженні ($M \pm m$)

Ритмічні коливання	VLF- коливання, перф. од.	LF- коливання, перф. од.	HF- коливання, перф. од.	SF- коливання, перф. од.
Амплітуда у стані спокою	4,28±1,71	3,13±1,09	1,03±0,34	0,37±0,15
Амплітуда після фізичного навантаження	5,48±1,52	4,10±1,78	1,53±0,48	0,52±0,14

Таким чином, у ході дослідження було встановлено, що в процесі фізичного навантаження відбувається певна морфофункціональна перебудова серцево-судинної системи людини. Потім певна реакція формується

декількома компонентами мікроциркуляції: кровотоком у транспортному напрямку, регулюванням кровопостачання відповідно до потреб тканин та обмінним компонентом гістохімічного бар'єра.

У результаті всіх змін організм людини створює важливі функціональні резерви як для механізмів перерозподілу кровотоку, так і для більш розвиненого внутрішньоорганного капілярного кровотоку.

Висновки до розділу 4

Різний рівень реактивності на пробу із затримкою дихання обумовлений різними типами ЛДФ-грам, що відповідали різним типам мікроциркуляції крові. Найбільша реактивність мікросудин була виявлена у студентів з нормоемічним типом мікроциркуляції крові (54,94%). При гіперемічному типі мікроциркуляції рівень реактивності був значно нижче (26,8%) в порівнянні з іншими типами мікроциркуляції. Рівень реактивності при гіпоемічному типі мікроциркуляції крові мав середнє значення (38,05%).

У середньому рівень реактивності тканинного кровотоку на холодову пробу у студентів 17-22 років складав 49,34%.

Найбільша резистентність при оклюзійній пробі була в обстежених осіб із гіпоемічним типом мікроциркуляції крові (415,65%). Резистентність капілярного кровотоку в осіб із нормоемічним та гіперемічним типами мікроциркуляції крові була нижче в порівнянні з гіпоемічним типом (322,53% та 174,22% відповідно). Ці відмінності обумовлені станом нейрогенної регуляції, яка забезпечує необхідний рівень тонуусу мікросудин, та особливостями кровотоку у мікроциркуляторному руслі.

За даними ЛДФ-метрії в обстежених студентів при інтенсивних фізичних навантаженнях спостерігається значне збільшення показників стану мікроциркуляції крові: на 6% параметру мікроциркуляції, на 28% показнику середнього квадратичного відхилення та на 45% від вихідного значення коефіцієнту варіації. Ця динаміка показників мікроциркуляції крові показує, що під впливом фізичних навантажень у людини створюються значні

функціональні резерви для перерозподілу струму крові й для більш досконалого внутрішньоорганного капілярного кровотоку.

Отримані нами дані про виявлення функціонального стану системи мікроциркуляції крові в організмі осіб юнацького віку при фізичних навантаженнях відкривають перспективи подальшого поглибленого вивчення наслідків інтенсивних фізичних тренувань, функціональних порушень і виникнення патологічних процесів.

Типологічні особливості людини та тварин знаходяться в тісній кореляції з різними фізіологічними показниками, в тому числі і з показниками системи мікроциркуляції, яка є найважливішою ланкою енергетичного і трофічного обміну. Тварини є незамінним об'єктом для моделювання різних адаптаційних станів, в тому числі і стресу, який в більшості випадків неможливо відтворити у людини.

Отримані результати при моделюванні серцевої недостатності у тварин викликали необхідність проведення функціональних проб у людей. Так, застосування ЛДФ-метрії показало, що при серцевій недостатності з прогресуванням недостатності кровообігу спостерігається зниження швидкості тканинного кровотоку. Подібні зміни спостерігалися серед досліджуваних осіб з III типом ЛДФ-грами, що відповідав гіпоемічному типу мікроциркуляції крові. Показники мікроциркуляції крові у них були знижені: параметр мікроциркуляції (ПМ) дорівнював від 2,38 до 5,51 перф. од., значення середнього квадратичного відхилення (СКВ) варіювалося від 0,41 до 2,15 перф. од., а показник K_v мав значення від 5,89 до 47,34. У таких досліджуваних спостерігався спазм судин прекапілярної ланки та обмеження притоку крові у мікроциркуляторне русло.

Тому досліджуваних осіб з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові можна віднести до потенційної групи ризику розвитку патологій серцево-судинної системи, зокрема серцевої недостатності.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Типологічні особливості людини та тварин знаходяться в тісній кореляції з різними фізіологічними показниками, в тому числі і з показниками системи мікроциркуляції, яка є найважливішою ланкою енергетичного і трофічного обміну. Тварини є незамінним об'єктом для моделювання різних адаптаційних станів, в тому числі і стресу, який в більшості випадків неможливо відтворити у людини [44, 55, 78, 95, 98, 104].

Робіт у цьому напрямку недостатньо, щоб мати задовільне уявлення про динаміку стану мікроциркуляції крові з різними функціональними станами організму у нормальних і патологічних умовах. Нині питання про особливості мікроциркуляції крові у здорових людей не розкривається настільки широко, як у клінічних діагностиках [100, 101]. На сьогодні відсутні нормативні показники параметрів тканинного кровотоку у здорових людей [25, 27, 41, 48, 64, 77]. Також тварини у хронічних експериментах практично не використовуються, що значно обмежує фізіологічні дослідження та є, безумовно, актуальним.

Перший етап дослідження було присвячено моделювання серцевої недостатності у тварин [87, 91, 95, 98]. Першу групу склали дослідні щури контрольної групи. Були визначені такі показники мікроциркуляції крові: параметр мікроциркуляції (ПМ), середнє квадратичне відхилення (СКВ) та коефіцієнт варіації (Kv).

При аналізі амплітудно-частотного спектра контрольної групи визначали, що найсуттєвіший внесок належав дуже низькочастотним коливанням VLF та низькочастотним коливанням LF. Високочастотні HF коливання кровотоку, зумовлені дихальними коливаннями, склали середній внесок. Амплітуда серцевих коливань CF була найнижча та склали найменший відсоток від потужності всього спектра.

Тваринам другої групи вводили раз на тиждень препарат доксорубіцин протягом трьох тижнів для моделювання серцевої недостатності. Протягом трьох тижнів досліду було відзначено зниження показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними.

Третю групу склали тварини з експериментальною серцевою недостатністю, яким вводили препарат доксорубіцин разом із композицією метаболічно активних сполук ЕПМ-Mg. Через тиждень експерименту спостерігали підвищення показників мікроциркуляції крові. Через три тижні було відзначено ще більше зростання величини показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними.

Четверту групу склали тварини з експериментальною серцевою недостатністю, які протягом трьох тижнів отримували препарат кудесан. При закінченні досліду було відзначено зростання величини показників мікроциркуляції крові у порівнянні з вихідними даними.

П'яту групу склали тварини з експериментальною серцевою недостатністю, які протягом трьох тижнів отримували препарат тіотриазолін, у яких було відзначено зростання величини показників мікроциркуляції крові протягом трьох тижнів експерименту.

Таким чином, застосовані в ході експерименту метаболічно активні сполуки по різному впливали на протікання мікроциркуляторних процесів в організмі тварин при моделюванні серцевої недостатності. Застосування тіотриазоліну призвело до того, що показник мікроциркуляції був близьким до значень тварин контрольної групи, в той час, як глибина модуляції тканинного кровотоку посилювалася, при чому, переважно, завдяки активним механізмам регуляції. Застосування препарату кудесан та композиції ЕПМ-Mg призводило до збільшення об'єму крові у мікроциркуляторному руслі на третьому тижні експерименту. Імовірно, приймання метаболічних антиоксидантних препаратів здатен інтенсифікувати процеси надходження крові до тканин організму з метою

компенсації негативного впливу доксорубіцину на протікання метаболічних процесів.

У даному дослідженні найбільш ефективним в плані впливу на стан мікроциркуляторних процесів був тіотриазолін. Проте перспективним виглядає використання комплексу ЕПМ-Mg, оскільки в результаті його застосування протягом трьох тижнів вдалося нівелювати негативний вплив доксорубіцину на стан мікроциркуляторного русла, зокрема на середню амплітуду фізіологічно найбільш вагомих коливань кровотоку та максимально наблизити їх значення до показників інтактних тварин, в той час, як використання тіотриазоліну призводило до їх підвищення.

У інтактних тварин контрольної групи також проводили експеримент з виконанням фізіологічних проб. Так, спостерігали при локальному короткочасному охолодженні поверхні хвоста нормотонічну реакцію мікросудин: відбувалося істотне зниження параметру мікроциркуляції крові при охолодженні. Припинення охолодження веде до поступового збільшення величини параметру мікроциркуляції до початкового рівня. Ці зміни репрезентують вплив нейрогенних та інших видів регуляторних механізмів мікросудин у процесі рефлекторної симпатичної активації [26]. Тобто це каже про те, що в умовах низьких температур адаптація капілярного кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції.

У ході проведення оклюзійної проби в обстежених інтактних тварин при оклюзії спостерігалось різке зниження параметру мікроциркуляції. Це відбувається внаслідок відтоку крові на рівні системи мікроциркуляції. Після закінчення оклюзії та протягом періоду відновлення реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою. Це забезпечується нейрогенною регуляцією, яка дає необхідний рівень тонуусу мікросудин.

Отримані результати при моделюванні серцевої недостатності у тварин викликали необхідність проведення функціональних проб у людей [26]. Так, були дослідженні 192 практично здорових юнаків та дівчат віком 17-22 років.

В обстежених студентів було виявлено три типи ЛДФ-грам, які відповідають різним типам мікроциркуляції крові.

Перший тип («аперіодична» ЛДФ-грама) характеризувався нерегулярними коливаннями кровотоку та показує високий рівень коливань рухливості еритроцитів у тканинах. Цьому типу ЛДФ-грами відповідав нормоемічний тип мікроциркуляції крові. Даний тип був характерним для збалансованого стану механізмів «активної», яка має зв'язок з симпатичними впливами, та «пасивної», що має зв'язок з парасимпатичними впливами, регуляцією коливань тканинного кровотоку.

Другий тип («монотонна» ЛДФ-грама) характеризувався високою амплітудою параметру мікроциркуляції крові. Даний тип ЛДФ-грами відповідав гіперемічному типу мікроциркуляції крові, який спостерігався у випадку збільшення притоку крові та пов'язаний з деякою дилатацією мікросудин, зумовленою відносним послабленням у регуляції тканинного кровотоку симпатичних впливів.

Студенти, які мали третій тип («монотонна» ЛДФ-грама з низьким параметром мікроциркуляції) відповідали гіпоемічному типу мікроциркуляції, який характеризувався зниженням притоку крові у мікроциркуляторне русло та підвищеним тонусом мікросудин, що виникає внаслідок підвищення симпатичних нейрогенних впливів.

У ході проведення проби із затримкою дихання в обстежених студентів-добровольців 17-22 років, після запису вихідного рівня кровотоку, під час глибокого вдиху відбувалося збільшення венозного повернення до серця. Тобто, спостерігалось зменшення кровонаповнення судин венулярної ланки. Це відбувалося внаслідок активації судинозвужувальних волокон симпатичної нервової системи. Після проведення дихальної проби, у період відновлення, реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою.

Різний рівень реактивності залежить від тонусу мікросудин. Тому, менше зниження кровотоку при затримці дихання в обстежених з гіпоемічним типом мікроциркуляції крові обумовлено підвищеним вихідним

тонусом мікросудин. В обстежених студентів з гіперемічним типом мікроциркуляції, навпаки, менша величина зниження кровотоку при затримці дихання пов'язана зі зниженим тонусом мікросудин.

Як і у інтактних тварин, серед осіб юнацького віку також проводили холодову пробу. Дана функціональна проба викликає роздратування холодових рецепторів тканини, в результаті чого відбувається виражена активація адренергічних симпатичних нервових волокон, що призводить до активації коливань кровотоку симпатичного діапазону. Внаслідок реакції холодової вазодилатації відбувається стимуляція синтезу ендотелієм оксиду азоту, що призводить до зростання параметру мікроциркуляції у період відновлення.

Порівнюючи з реакцією поверхні хвоста щурів на холодову пробу та реакцію поверхні шкіри людини також спостерігали нормотонічну реакцію мікросудин. Тобто це каже про те, що в умовах низьких температур адаптація капілярного кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції як і у тварин, так і у людей.

Застосування холодової проби для функціональної оцінки мікроциркуляції крові дозволяє не тільки оцінити резервні можливості кровотоку, а й виявити схильність до ангіоспазму [36]. Це може мати значення при дослідженні патогенезу захворювань, пов'язаних з порушенням регуляторних механізмів мікроциркуляції і з ангіоспастичною спрямованістю мікросудинних розладів.

У ході проведення оклюзійної проби в обстежених студентів-добровольців як і у інтактних тварин при оклюзії спостерігалось різке зниження параметру мікроциркуляції. У період відновлення реєструвалася більша амплітуда вазомоцій, ніж у стані спокою. Це забезпечується нейрогенною регуляцією, яка дає необхідний рівень тонусу мікросудин як у тварин, так і у людей.

Постоклюзійна реактивна гіперемія є одним з найпоширеніших показників функціонального стану судин мікроциркуляторного русла. Зміна

кровонаповнення тканин від базального рівня до максимальних значень під час реактивної гіперемії характеризує діапазон можливих змін кровотоку і визначає резерв капілярного кровотоку.

У ході проведення дослідження після дозованого фізичного навантаження показники мікроциркуляції крові збільшувалися. Це пояснюється збільшенням швидкості мікроциркуляції крові і вазомоторною активацією мікросудин. Тривале навантаження в процесі адаптації організму забезпечує участь у кровотоку додаткової кількості капілярів з-поміж резервних, що позначається на варіабельності реагування мікросудин. Також очевидно, що при фізичних навантаженнях переважають симпатичні впливи на мікроциркуляцію крові.

Отримані нами дані про виявлення функціонального стану системи мікроциркуляції крові в організмі осіб юнацького віку при фізичних навантаженнях відкривають перспективи подальшого поглибленого вивчення наслідків інтенсивних фізичних тренувань, функціональних порушень і виникнення патологічних процесів.

Таким чином, застосування ЛДФ-метрії показало, що при експериментальній серцевій недостатності спостерігається зниження швидкості тканинного кровотоку. Подібні зміни спостерігалися у тварин другої групи та серед досліджуваних осіб з III типом ЛДФ-грами, що відповідав гіпоемічному типу мікроциркуляції крові. У досліджуваних людей та тварин спостерігався спазм судин прекапілярної ланки та обмеження притоку крові у мікроциркуляторне русло. Тому досліджуваних осіб з III типом ЛДФ-грами можна віднести до потенційної групи ризику розвитку патологій серцево-судинної системи, зокрема серцевої недостатності.

Крім того, продемонстрована можливість впливу на показники мікроциркуляції крові у тварин метаболічно активних сполук та їх комплексів дозволяє припустити можливість їх ефективного застосування у людей. Отримані експериментальні результати можуть стати основою для розробки ефективних засобів регуляції процесів мікроциркуляції.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження та обґрунтування отриманих результатів дозволило сформулювати такі висновки, які відповідають поставленій меті та завданням роботи:

1. За умов експериментальної серцевої недостатності, змодельованої шляхом приймання доксорубіцину, у щурів спостерігається зменшення всіх досліджуваних показників ЛДФ, що свідчить про пригнічення мікроциркуляторних процесів.

2. У тварин з експериментальною серцевою недостатністю продемонстровано ефективність застосування метаболічно активних сполук – кудесану, тіотриазоліну та композиції ЕПМ-Mg. Найбільш ефективним при сумісному використанні разом із доксорубіцином в плані впливу на стан мікроциркуляторних процесів у організмах щурів був тіотриазолін. Проте перспективним виглядає використання комплексу ЕПМ-Mg, оскільки в результаті його застосування протягом трьох тижнів вдалося нівелювати негативний вплив доксорубіцину на стан мікроциркуляторного русла, зокрема на середню амплітуду фізіологічно найбільш вагомих коливань кровотоку та максимально наблизити їх значення до показників інтактних тварин, в той час, як використання тіотриазоліну призводило до їх підвищення.

3. При холодовій пробі у щурів спостерігалася нормотонічна реакція мікросудин. Зміни показників мікроциркуляції репрезентують вплив нейрогенних та інших видів регуляторних механізмів мікросудин у процесі рефлекторної симпатичної активації. Тобто в умовах низьких температур адаптація кровотоку забезпечується активними механізмами регуляції.

У ході проведення оклюзійної проби в обстежених тварин спостерігалася різке зниження параметру мікроциркуляції: відбувався відток крові з капілярів. У період відновлення реєстрували підвищення показника

ПМ. Це пояснюється процесами регуляції кровотоку нервовою системою, яка відновлює тонус мікросудин до необхідного рівня.

4. При дослідженні тканинного кровотоку в осіб юнацького віку за допомогою методу ЛДФ-метрії були виявлені три типи ЛДФ-грам, які відповідали трьом типам мікроциркуляції крові: аперіодична ЛДФ-грама відповідала нормоемічному типу мікроциркуляції крові, синусоїдальна ЛДФ-грама відповідала гіпоемічному типу, монотонна ЛДФ-грама відповідала гіперемічному типу. При розподілі обстежених осіб за типами мікроциркуляції, більшості з них мали монотонну високоамплітудну ЛДФ-граму II типу (48,4%), яка відповідала гіперемічному типу мікроциркуляції.

5. Під час проведення функціональних проб різний рівень реактивності обумовлений різними типами ЛДФ-грам, які відповідали різним типам мікроциркуляції крові. Найбільша реактивність на пробу із затримкою дихання та на холододу була виявлена в осіб з нормоемічним типом мікроциркуляції крові, при гіперемічному типі рівень реактивності був значно нижче, при гіпоемічному – мав середнє значення. При проведенні оклюзійної проби найбільша резистентність була в обстежених осіб із гіпоемічним типом мікроциркуляції крові, в осіб із нормоемічним та гіперемічним типами – була нижче. Це обумовлено впливом нейрогенної регуляції та особливостями кровотоку при різних типах ЛДФ-грам. При інтенсивних фізичних навантаженнях спостерігалось збільшення показників мікроциркуляції, що вказує на збільшення швидкості мікроциркуляції крові і вазомоторної активації мікросудин.

Дані отримані за допомогою функціональних проб показують напрямок змін тканинного кровотоку та ступінь напруги його регуляторних механізмів. Це дозволило оцінити резерви системи мікроциркуляції, реактивність мікросудин та ступінь їх залучення. Тому можна розглядати метод лазерної доплерівської флоуметрії для скринінгових досліджень з метою виявлення груп ризику розвитку патологій серцево-судинної системи, зокрема серцевої недостатності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамович С. Г., Машанская А. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых и больных людей Медицинский журнал. 2010; 92(1): 158-163.
2. Апанасенко Г. Л. Диагностика индивидуального здоров'я. Гигиена и санитария. 2004. 55 с.
3. Ахапкина А. А., Михайлов П. В., Муравьев А. А., Овцынова А. А., Буланов П. Ю. Изменение макрои микроциркуляции под влиянием дозированных мышечных нагрузок. Педагогический вестник. 2013; 1: 86-91.
4. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. Медицинский журнал. 2014; 95(1): 63-69.
5. Біляченко І.В. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії і фізичних навантажень на кардіореспіраторну систему, мікроциркуляцію та жирнокислотний спектр ліпопротеїнів сироватки у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11. Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. 2007. 19 с.
6. Блажко А.А., Шахматов И.И., Киселёв В.И., Лычева Н.А., Москаленко С.В. Изменения микроциркуляции у крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии при физической нагрузке, сопровождающейся развитием состояния тромботической готовности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16(4): 60-64. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-60-64>
7. Бойко В. В., Павлов А. А., Жаров А. В. Методы исследования нарушений микроциркуляторного звена системного кровообращения. KHARKIV SURGICAL SCHOOL. 2010; 42(4): 103-109.
8. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Горбунова Т. Ю., Каюмова М. М. Состояние микроциркуляции кожи при различной степени

артериальной недостаточности у больных перемежающейся хромотой. СМЖ. 2017; 4: 28-34.

9. Вирабян В., Данилина Т., Наумова В., Жидовинов А. Оценка состояния микроциркуляции сосудов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Врач. 2017; (3): 74-75

10. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Меншутина М. А. Механизмы эндотелиальной дисфункции при болезни Рейно. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 1: 12-13.

11. Гайдаш І. А. Патогенетичні особливості розвитку імунних, метаболічних та мікроциркуляторних порушень в дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію: автореф. дис. канд. мед. наук. Луганськ. 2010. 20 с.

12. Гирина М. Б., Петрищев Н. Н. Области применения высокочастотной доплерографии в медицине. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007; 1: 43-50.

13. Гирина М. Б., Морозова Е. А. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005; 4(13): 42-49.

14. Гулевич О.П. Порушення мікроциркуляції та способи її корекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2003. 20 с.

15. Гулей Л.О. Обґрунтування комплексної терапії вугрової хвороби у жінок репродуктивного віку з урахуванням рівня статевих гормонів та стану мікроциркуляції шкіри: автореф. дис. канд. мед. наук. Харків. 2007. 22 с.

16. Гурова О. А. Микрососуды конъюнктивы глазного яблока у детей и подростков. FORCIPE. 2020; 2: 20-24.

17. Гуч А.О. Регіонарна гемодинаміка та мікроциркуляція в діагностиці і виборі тактики хірургічного лікування хворих облітеруючим

атеросклерозом черевної частини аорти та периферичних артерій: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Київ. 2003. 36 с.

18. Дрёмин В.В., Козлов И.О., Жеребцов Е.А., Маковик И.Н., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16(4): 42-49. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-42-49>

19. Ермольев С. Н., Шериев А. П., Тюльпин Ю. С. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке механизмов регуляции микроциркуляции. Бюллетень НЦССХ имени А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 9(6): 155.

20. Євдошенко К.І. Комплексне лікування алергодерматозів у робітниць швейного виробництва з урахуванням порушень мікроциркуляції шкіри: автореф. дис. канд. мед. наук. Харків. 2009. 18 с.

21. Захаров В.І. Розлади мікроциркуляції в початковому періоді вибухової шахтної травми та можливі шляхи їх корекції (експериментальне дослідження): Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2004. 20 с.

22. Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А., Луговкина К.В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике. Офтальмология. 2017; 14(4): 283-290. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-4-283-290>

23. Коваль В. Т. Закономерности механики кровообращения и принципы функциональной диагностики. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012; 47-48(1-2). 264 с.

24. Ковганич Т.О. Зміни функціонального стану центральної та периферичної ланок серцево-судинної системи у хворих на системну склеродермію та їх медикаментозна корекція: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2007. 21 с.

25. Козлов В. И., Литвин Ф. Б., Морозов М. В. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека. Biomed. Biosoc. Antropology. 2007; 9: 249-250.

26. Козлов В. И., Азизов Г. А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие. М.: РУДН ГНЦ лазер. мед.; 2012. 32 с.
27. Козлов В. И. Развитие системы микроциркуляции. М.: РУДН; 2012. 314 с.
28. Козлов В. И., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007; 21(1): 75-76.
29. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5(1): 84-101.
30. Кораблев А. В. Эмбриональный морфогенез модуля гемомикроциркуляторного русла. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 2: 43-44.
31. Кошкин В. М., Наставшева О. Д., Кошкина И. В. Динамика нарушений периферического кровотока. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014; 1: 43-47.
32. Красников Г.В., Красникова И.В., Тюрина М.Й., Пискунова Г.М. Анализ особенностей микроциркуляторного кровотока кожи лба и пальца человека. Медицинский альманах. 2018; 4: 162-164
33. Кречина Е. К., Ряховский А. Н., Клевно Р. В., Парабек И. А. Особенности динамики показателей микроциркуляции в тканях десны с использованием методов лазерной (ЛДФ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Стоматология. 2010; 89(1): 56-60.
34. Кречина Е. К., Рахимова Э. Н., Еганова А. А. Состояние гемомикроциркуляции в тканях десны при заболеваниях парадонта по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2004; 10(3): 17.

35. Кречина Е. К., Смирнова Т. Н. Современные подходы к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта. *Стоматология*. 2017; 96(1): 28-32. <https://doi.org/10.17116/stomat201796128-32>
36. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Изд-во «Медицина». 2005. 254 с.
37. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 1: 90-92.
38. Крупаткин А. И., Сидоров В. В., Кучерик А. О. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 1: 61-57.
39. Куликов В. Ю., Полковникова О. В., Ефремов И. А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в оценке индивидуальных вариантов реактивности сосудистого русла при локальной гипоксии. *Медицина и образование*. 2015; 4: 67-69.
40. Летяго Г.В. Стан мікроциркуляції та вегетативної нервової системи при остеоартрозі у підлітків на тлі гіпермобільного синдрому: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.10. Харків. 2008. 20 с.
41. Литвин Ф. Б. Возрастные и индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у мальчиков подростков и юношей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5: 44-50.
42. Литвин Ф. Б., Аносов И. П. ЛДФ в оценке возрастных особенностей микроциркуляции при постуральной пробе. *Материалы III симпозиума, применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике*. 2010: 80-84.
43. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. *Микроциркуляция в кардиологии*. М.: Визарт. 2004. 135 с.

44. Максименко А. В., Турашев А. Д., Федорович А. А., Тищенко Е. Г., Рогоза А. Н. Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла // Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 3: 13-29.
45. Максимов А. Л., Единова М. В. Особенности микроциркуляции в коже кисти при локальных температурных воздействиях. Материалы III симпозиума, применение лаз. доп. флоум. в мед. практике. 2010; 1: 85-86.
46. Максимов А. Л., Харин А. В. Состояние микроциркуляции при локальном холодовом воздействии и влияние тренировок с ререспирацией. Морфология. 2018; 153(2): 31-36.
47. Михайлов П.В., Муравьев А.В., Осетров И.А., и др. Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(3): 82-91. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-9
48. Морозов М. В. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции человека. Ангиология и сосудистая хирургия. 2004; 10(3): 41.
49. Мостовий С. Є. Стан внутрішньосерцевої, печінкової гемодинаміки та мікроциркуляції у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з супутніми дифузними захворюваннями печінки: автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2010. 20 с.
50. Ніколаєва З.А. Комплексна терапія псоріазу з урахуванням патогенетичних механізмів порушень мікроциркуляції в шкірі: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2007. 20 с.
51. Очинникова О. А. Оценка гендерных особенностей вегето-сосудистой регуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. Педагогический вестник. 2011;3: 51-55.
52. Павленко Л.О. Зміни мікроциркуляції, гемореологічних показників і рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу похилого віку в процесі лікування лівообертальними ізомерами метопрололу та амлодипіну: автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2010. 22 с.

53. Прохоренко В. М., Чорний С. И., Булатецкая Л. М. Исследование микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с патологией тазобедренного сустава. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004; 10(3): 19-20.

54. Раваева М. Ю., Чуян Е. Н. Механизмы вазопротекторного действия электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях хронического гипокинетического стресса. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2017; 3: 55-65.

55. Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Бирюкова Е. А., Аблаева Р. Н., Файчак С. Н. Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса. *Орбиталь*. 2018; 2(3): 23-29.

56. Решетнев В. Г., Глико Л. И. Индивидуальные показатели системы кровообращения. М.: Эко-Пресс. 2011. 208 с.

57. Сабанцева Е. Г. Патофизиологическая характеристика расстройств микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5: 30-36.

58. Сапожников А.Р. Зміни центральної, внутрішньосерцевої, печінкової гемодинаміки і мікроциркуляції у хворих на хронічний гепатит та їх корекція препаратами цитопротекторної і інотропної дії: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2002. 20 с.

59. Сегеда Т. П. Ультраструктурна характеристика патології мікроциркуляції в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: автореф. дис. д-ра біол. Наук. Київ. 2011. 37 с.

60. Сидорова Н.М. Функціональний стан шлуночків серця та мікроциркуляції у хворих на нестабільну стенокардію та його зміни в умовах терапії трансдермальними нітратами: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2003. 20 с.

61. Склизкова Л. А. Микроциркуляция у больных с артериальной гипертонией. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. 2000: 87-89.

62. Станішевська Т.І., Горна О.І., Горбань Д.Д. Особливості резистентності капілярного кровотоку у студентів при оклюзійній пробі. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. 2016; 10: 154-160. DOI: 10.29038/2617-4723-2016-337-12-156-160.

63. Станишевская Т. И., Козлов В. И., Морозов М. В. Особенности микроциркуляции в разных анатомо-топографических областях кожного покрова у человека. Морфология: научно-теоретический медицинский журнал. 2009; 136 (4): 77.

64. Станішевська Т. І., Горна О.І., Горбань Д.Д. Виявлення реактивності капілярного кровотоку при затримці дихання. VI Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки». Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2020: 114-116.

65. Станішевська Т. І., Горна О. І., Горбань Д. Д. Особливості гемодинаміки у пубертатний та постпубертатний етапи онтогенезу людини. Вісник Запорізького національного університету. 2020; 1: 50-58. DOI <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2020-1-07>.

66. Станішевська Т. І., Горбань Д.Д., Ісмаїлова Е. Е. Виявлення зміни резистентності тканинного кровотоку на оклюзійну пробу. V Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки». Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2019: 121-124.

67. Танканаг А.В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию каждой микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(3): 33-41. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-33-41>

68. Тимошенко С.Г. Патологоанатомічні зміни церебральних мікросудин в динаміці постреанімаційних енцефалопатій: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харків. 2003. 19 с.

69. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности метода лазерной доплеровской флуометрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(3): 80-86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86>

70. Тихомиров А. Н., Малахов А. И., Щукин С. И., Шакарьянц Г.А., Каплунова В.Ю. Возможности прекардиальных электроимпедансных методов при оценке локальной сократимости камер сердца. Биомедицинская радиоэлектроника. 2017; 8: 4-8.

71. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Возрастные особенности динамики амплитуд колебаний кровотока кожи в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии. Физиология человека. 2010; 35(2): 114-120.

72. Тютюнник О.А. Регіонарна гемодинаміка, мікроциркуляція при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок у хворих на хронічну критичну ішемію (особливості патогенезу та обґрунтування способу реваскуляризації): автореф. дис. канд. біол. наук. Луганськ, 2007. 16 с.

73. Цехмистренко Т. А. Индивидуально-типологические особенности состояния микроциркуляции крови. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 1(17): 51-57.

74. Чижова В.П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (еналаприл, амлодипін, небіволол - довготривалі спостереження): Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ. 2005. 24 с.

75. Черноmidз І.Б., Боярчук О.Р., Черноmidз А.В. Перспективи використання лазерної доплерівської флоуметрії в педіатричній практиці. Science Review. 2018; 2(9): 61-65.

76. Чуян Е. Н., Ананченко М. Н., Трибрат Н.С. Индивидуально-типологические реакции микроциркуляторных процессов на

электромагнитное излучение миллиметрового диапазона. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9(1): 68-74.
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-68-74>

77. Чуян Е. Н., Трибрат Н. С., Раваева М. Ю. Влияние электромагнитных излучений различного диапазона на процессы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; Т. 9(3): 15-27.

78. Чуян Е. Н., Раваева М. Ю., Бирюкова Е. А., Аблаева Р. Н., Файчак С. Н. Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса. Орбиталь. 2018; 2 (3): 23-29.

79. Шарапова В. В. Особенности адаптационных изменений параметров микроциркуляции у девушек с разным тонусом вегетативной нервной системы. Научный результат. Серия «Физиология». 2017; 1(11): 25-30.

80. Швець С.В. Ефективність системної ензимотерапії в корекції імунологічних та мікроциркуляторних порушень у хворих на хронічний вірусний гепатит В: Автореф. дис. канд. мед. наук. Запоріжжя. 2001. 20 с.

81. Шоріков Є.І. Вільнорадикальне окиснення, стан захисних протирадикальних систем, мікроциркуляції при токсичних ураженнях печінки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Івано-Франківськ. 2000. 20 с.

82. Ярыгин Н. Е., Кораблев А. В., Николаева Т. Н. Конструкция системы микроциркуляции: ее моделирование в эмбриогенезе и ремоделирование в условиях патологии. М.: Изд-во РГМУ. 2004. 112 с.

83. Aizawa S., Cabanac M. Temperature gradient across the skin's layers has no influence on local skin vasomotor responses. J. Them Biol. 2000; 25(4): 313-316.

84. Arora S., Gerfo F.W. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. J.Vasc.Surg. 2002; 35(3): 501-505.

85. Develioglu H., Kesim B., Tuncel A. Evaluation of the marginal gingival health using laser Doppler flowmetry. *Braz Dent J.* 2006; 17(3): 219-222.
86. Dunaev A., Sidorov V., Stewart N., Sokolovski S., Rafailov E. Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood microcirculation. *Proc. SPIE 8572, Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems XI, 857205 Progress in Biomedical Optics of SPIE 8572.* 2013: 27-32. doi: <http://doi.org/10.1117/12.2001797>
87. El-Sheikh A.A., Morsy M.A., Mahmoud M.M., Rifaai R.A. Protective mechanisms of coenzyme-Q10 may involve up-regulation of testicular Pglycoprotein in doxorubicin-induced toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014; 37(2): 772-81.
88. Fromy B., Abraham P., Bouvet C. Early Decrease of Skin Blood Flow in Response to Locally Applied Pressure in Diabetic Subjects. *Diabetes.* 2002; 51: 1214-1217.
89. Hoffman U., Yanar A., Bolinger A. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion. *Microvascul. Res.* 1993; 40: 293-301.
90. Kozlov I.O., Zhrebtsov E.A., Podmasteryev K.V. Digital Laser Doppler Flowmetry: Device, Signal Processing Technique, and Clinical Testing. *Biomed Eng.* 2021; 55: 12-16. <https://doi.org/10.1007/s10527-021-10061-7>
91. Kuchmenko O.B., Petukhov D.M. Vplyv ubichinonu ta kompleksu poperednykiv i modulatora yoho biosyntezy v kombinatsii z doksorubitsynom na rist kartsynomy Herena i kartsynosarkomy Uoker-256 u shchuriv. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2012; 19: 60-4.
92. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvascular Research.* 2003; 65: 160-171.

93. Lenasi H. Assessment of Human Skin Microcirculation and Its Endothelial Function Using Laser Doppler Flowmetry. *Science, Technology and Medicine open access content*. 2011; 13: 271-296.
94. Lesnyh A. W., Shimko E. A. Measuring of Microcirculation Blood Flow in Capillaries with a Laser-Doppler Flowmetry. *Izvestiya of Altai State University*. 2017; 1 (93): 15-18. [http://doi.org/10.14258/izvasu\(2017\)1-024](http://doi.org/10.14258/izvasu(2017)1-024)
95. Lončar-Turukalo T., Vasić M., Tasić T., Mijatović G., Glumac S., Bajić D. Heart rate dynamics in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Physiol Meas*. 2015; 36(4): 727-39.
96. Martini R., Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018; 70(2): 213-229. doi: 10.3233/CH-189903.
97. Osadchyi V. V., Stanishevskaya T. I., Gorna O. I. Method of using laser doppler flowmetry in assessment of the state of blood microcirculation system. *Optical Fibers and Their Applications* 11456. 2020. <http://doi.org/10.1117/12.2569778>
98. Pecoraro M., Del Pizzo M., Marzocco S., Sorrentino R., Ciccarelli M., Laccarino G. Inflammatory mediators in a short-time mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016; 293: 44-52.
99. Reynès C., Vinet A., Maltinti O., Knapp Y. Minimizing the duration of laser Doppler flowmetry recordings while maintaining wavelet analysis quality: A methodological study. *Microvascular Research*. 2020; 131. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104034>.
100. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R., Blazek V., Spielmann R., Linzenich F. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997; 17: 346-59.

101. Shoucri B. M., Edwards K. M., Schmid-Schönbein G. W., Mills P. J. Plasma Stimulated Pseudopod Formation Is Increased In Patients With Elevated Blood Pressure. *Hypertension Research Official Journal Of The Japanese Society Of Hypertension*. 2011; 34(6).

102. Stoyneva Z. Clinical application of laser Doppler flowmetry in neurology. *Perspectives in Medicine*. 2012; 12(1): 89-93.

103. Stern M. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*. 1975; 254: 56-58. <https://doi.org/10.1038/254056a0>

104. Yuan X., Wu Q., Shang F., Li B., Liu M., Wang B. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the wistar-kyoto rats by spectral analysis of laser Doppler. *Clin Exp Hypertens*. 2018. [doi/full/10.1080/10641963.2018.1481424](https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1481424)

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

Анкета «Самовизначення стану здоров'я»

П.І.П. _____

Факультет, освітня програма _____

Стать _____ Дата, рік народження _____

Зріст _____ Вага _____

Вказати хронічні захворювання _____

Вказати медикаменти, які приймаєте на постійній основі _____

Вказати про операції, які перенесли _____

Вказати чи маєте розлади моноциклу (для дівчат) _____

Вказати, якщо курите _____

Вказати які та як часто алкогольні напої вживаєте _____

Вказати, які наркотичні, психотропні речовини вживаєте _____

Своїм власним підписом я даю згоду на проведення наукових досліджень та підтверджую достовірність усіх вищезазначених персональних даних. Я розумію, що збір, оброблення, використання та зберігання моїх даних не порушує моїх прав і законних інтересів, у т.ч. передбачених Законом України «Про захист персональних даних» від 1 червня 2010 р. № 2297-VI. Свої дані я надаю особисто і дозволяю їх обробляти, використовувати та зберігати для оформлення необхідної документації, знесення до інформаційних баз даних тощо.

Підпис: _____ / _____ /

« ___ » _____ 20 ___ р.