

УДК 612.1

Фармакологический анализ гемореологических изменений при стрессовом воздействии

Дигурова И.И.¹, Гуцин А.Г.²

¹ — ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² — ФГБУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 109.

На экспериментальной модели ортостатического 45-минутного стресса у крыс изучена возможность коррекции микрогемореологических изменений с помощью обзидана и изоптина. Отмечено улучшение деформируемости эритроцитов по сравнению с результатами, полученными при ортостатическом стрессе без применения обзидана. Положительное действие изоптина проявлялось в стабилизации адгезии лейкоцитов.

Ключевые слова: микрогемореологические показатели крови, ортостатический стресс, крысы, обзидан, изоптин

Введение

Действие на организм экстремальных факторов различного генеза приводит к изменениям гемореологических показателей крови [6, 29, 33, 40, 44, 45]. При острых состояниях наблюдается усиление адгезивности лейкоцитов [5, 30], что препятствует транспорту эритроцитов в капиллярах. Природный катехоламин адреналин стимулирует как адгезию лейкоцитов, так и агрегацию эритроцитов [27]. Механизмы изменения этих показателей могут быть связаны с влиянием катехоламинов на обмен внутриклеточного кальция, а также с активацией взаимосвязей между разными внутриклеточными сигнальными системами [26]. В проведенных нами гемореологических исследованиях при действии на организм экстремальных факторов различного генеза выявлены изменения микрогемореологических показателей, которые не всегда были позитивными. Так, нарушение кислородтранспортной функции при ортостатическом 45-минутном стрессе сочеталось со снижением деформируемости эритроцитов и повышением адгезии лейкоцитов [8]. Следовательно, возникает вопрос о фармакологической коррекции отмеченных сдвигов. Положительное влияние на реологические показатели и микроциркуляцию оказывают бета-адреноблокаторы, использование которых обусловлено наличием на мембранах эритроцитов бета-адренорецепторов, активирующих каскад внутриклеточных биохимических реакций [3, 4, 26, 32, 35, 41, 42, 43]. При изучении действия терапевтической дозы обзидана на фоне гиперadreналинемии выявлено, что в начальный период времени этот препарат эффективно связывается бета-адренорецепторами эритроцитарной мембраны. Высокая скорость разрушения адреналина по сравнению со временем выведения обзидана дает возможность для стабилизации мембраны [13]. Применение блокатора кальциевых каналов верапамила выражено снижает как адгезию лейкоцитов, так и агрегацию эритроцитов, приводит к повышению их деформируемости [10, 39]. В литературе также имеются и другие данные о том, что микрогемореологические характеристики клеток изменяются под действием таких лекарственных препаратов, как бета-блокаторы и антагонисты кальция [16, 25, 28, 34].

В то же время анализ прямых влияний лекарственных препаратов на реологические показатели крови и микрогемореологические свойства эритроцитов, а также оценка однократного введения препарата с целью определения реологической эффективности и чувствительности к нему клеток крови *in vivo* проводятся недостаточно [19]. Также при изучении действия лекарственных препаратов на гемореологические параметры важным является сочетание *in vitro* и *in vivo* исследований [18].

В связи с вышесказанным целью было исследование микрогемореологических показателей крови при действии стрессового фактора на фоне предварительного введения препаратов (блокатора бета-адренорецепторов, блокатора кальциевых каналов), а также их действия на показатели клеточной реологии *in vitro*.

Материалы и методы

Экспериментальный материал получен в острых опытах на 46 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария и не имевших видимых признаков заболеваний [11, 17, 21]. Все крысы были не адаптированы к стрессу, и не наркотизированы. Разброс по массе тела животных в каждой серии не превышал $\pm 10\%$. Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985) и требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990).

В каждой серии исследования были синхронизированы по времени суток.

Изучение гемореологических показателей при стрессах проводилось с помощью микрометодов, что позволило изучать гемореологические изменения в динамике на одних и тех же животных. Забор крови из хвостовой вены производился у каждой крысы до воздействия стрессового фактора и сразу после его окончания. Объем единоразовно взятой пробы не превышал 5% от объема циркулирующей крови, а масса её была не более 0,3% от массы те-

ла животного [7]. Для расширения вен хвост перед взятием крови подогревался теплым воздухом [9, 11]. Образцы крови для проведения гемореологических исследований стабилизировались микродозами гепарина (10 ед/мл). Все исследования были проведены в период не более 2 часов после взятия крови [14].

Для изучения влияния фармакологических препаратов (обзидана, изоптина) на микрогемореологические показатели исследования проведены *in vivo* при однократном введении [19] с последующим ортостатическим 45-минутным стрессом. Также влияние препаратов исследовано *in vitro*.

Ортостатический стресс у крыс вызывали помещением их на 45 минут в пластиковые клетки-футляры, закрепленные на подставке, вниз головой под углом 90° к горизонтальной поверхности.

Деформируемость дважды отмытых эритроцитов определяли фильтрационным методом, что позволило создать модель, близкую к естественным условиям микроциркуляции [37]. Фильтрационные методы наиболее распространены благодаря простоте, доступности и скорости измерений. В основе их лежит исследование прохождения эритроцита через поры фильтра. Способность эритроцитов к деформации оценивали по скорости фильтрации их суспензии в физиологическом растворе с гематокритным показателем, равным 2%. Использование суспензии с малой величиной объемной концентрации эритроцитов снижает вероятность ее загрязнения лейкоцитами и закупорку пор фильтра [31].

Фильтрация осуществлялась через фильтры с диаметром пор 2—4,5 мкм [12, 24]. Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) рассчитывали по отношению времени фильтрации физиологического раствора ко времени фильтрации суспензии. Коэффициент вариации при десятикратном исследовании одной пробы составил 5,4%.

Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) определяли методом оптической микроскопии в камере Горяева с визуальным анализом, и рассчитывали по отношению числа агрегатов к числу не агрегированных эритроцитов.

Адгезивные свойства лейкоцитов оценивали методом MacGregor R.R. (1971) [38].

Введение препаратов при исследовании *in vivo* осуществлялось внутримышечно в заднюю лапку крыс. Пересчет разовой среднетерапевтической дозы для крысы при

введении *in vivo* базировался на соотношении между массой и поверхностью тела человека и животного [23].

При изучении влияния различных фармакологических средств *in vitro* у каждого животного использовались две пробы крови: в одну вводился препарат, а в другую — физиологический раствор в таком же объеме. Вторая проба являлась контрольной. Образцы термостатировались при 37°C в течение 30 минут. Пересчет дозы для введения *in vitro* производился с учетом количества циркулирующей крови [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета «OpenOffice.org». Статистическая обработка включала оценку достоверности различий средних с использованием t-критерия Стьюдента или непараметрических критериев и корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [2, 22].

Результаты и обсуждение

При исследовании влияния блокатора кальциевых каналов изоптина на показатели клеточной реологии *in vitro* получены результаты, представленные в табл. 1. Они свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений индексов агрегации и деформируемости эритроцитов по сравнению с контролем. Это согласуется с данными литературы о том, что в группе доноров блокатор кальциевых каналов достоверно не изменяет микрогемореологические свойства эритроцитов [1]. В то же время динамика изменения (повышения) индекса их деформируемости согласуется с данными литературы о том, что инкубация *in vitro* эритроцитов с блокатором кальциевых каналов приводит к увеличению их деформируемости [16].

При внутримышечном введении препарата и последующем ортостатическом стрессе получены результаты исследования микрогемореологических показателей крови, представленные в табл. 2.

На фоне предварительного введения изоптина ортостатический стресс приводил к снижению индекса деформируемости эритроцитов на 24% ($p < 0,05$) по сравнению с данными, полученными до опыта. Статистически значимых изменений индекса агрегации эритроцитов в целом по группе не выявлено. Также не отмечено статистически значимых отклонений от исходного уровня индекса

Таблица 1

Микрогемореологические показатели крови при использовании изоптина *in vitro* (n = 10)

Показатели	Физ. раствор	Изоптин
ИАЭ, отн.ед.	0,47 ± 0,04	0,50 ± 0,05
ИДЭ, отн.ед.	0,28 ± 0,05	0,33 ± 0,04

Таблица 2

Изменение гемореологических показателей при стрессе на фоне предварительного введения крысам изоптина (n = 16)

Показатели	До стресса	Стресс + изоптин
ИАЭ, отн.ед.	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03
ИДЭ, отн.ед.	0,45 ± 0,03	0,34 ± 0,03*
ИАЛ, отн.ед.	0,67 ± 0,02	0,68 ± 0,02

Примечание. * — $p < 0,05$

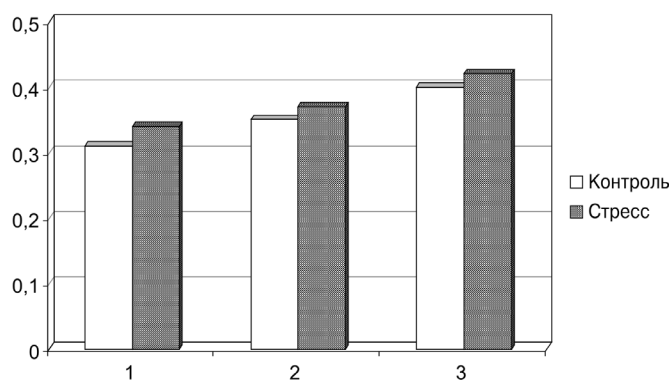


Рис. 1. Изменения индексов агрегации эритроцитов при ортостатическом стрессе на фоне предварительного введения обзидана или изоптина и без препаратов. По вертикальной оси — индексы агрегации в относительных единицах; Контроль — исходные значения (до воздействия стрессового фактора); Стресс — после воздействия стрессового фактора: 1 — изоптин; 2 — обзидан; 3 — без препарата

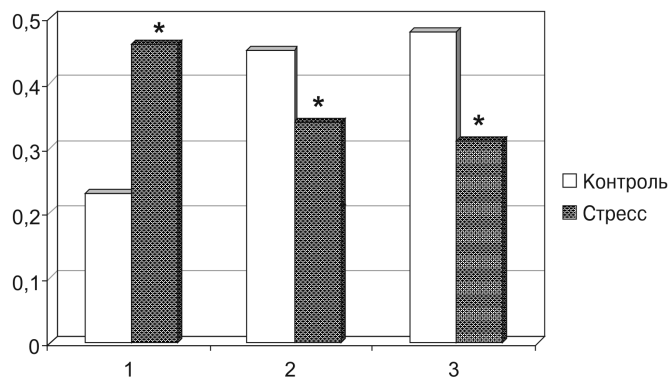


Рис. 2. Изменение индекса деформируемости эритроцитов при ортостатическом стрессе на фоне предварительного введения обзидана или изоптина и без препаратов. По вертикальной оси — значения индекса деформируемости в относительных единицах. Контроль — исходные значения (до воздействия стрессового фактора); Стресс — после воздействия стрессового фактора: 1 — обзидан; 2 — изоптин; 3 — без препарата; * — достоверный результат

адгезии лейкоцитов, что можно расценивать как положительный эффект применения препарата. Стабильность индекса адгезии лейкоцитов согласуется с данными литературы о снижении этого показателя при блокаде кальциевых каналов верапамилом [27].

При исследовании влияния блокатора бета-адренорецепторов на показатели клеточной реологии *in vitro* получены результаты, представленные в табл. 3. Применение обзидана не привело к статистически значимым изменениям индекса агрегации эритроцитов; индекс их деформируемости увеличился на 100% ($p < 0,02$) по сравнению с контролем. При исследовании микрореологических показателей на фоне внутримышечного введения крысам обзидана и последующего ортостатического стресса получены данные, представленные в табл. 4. Результаты свидетельствуют, что у всех животных имело место повышение индекса деформируемости эритроцитов. В среднем по группе этот показатель увеличился на 14% ($p < 0,001$) по сравнению с данными, полученными до опыта. Статистически значимых изменений индекса агрегации эритроцитов в среднем по группе не отмечено.

Сравнение результатов по исследованию микрогемореологических показателей при воздействии экстремального фактора на фоне предварительного введения крысам изоптина или обзидана с полученными ранее данными без применения препаратов [8] представлены на рис. 1 и 2. Из рис. 1 видно, что индекс агрегации эритроцитов не изменялся статистически значимо при использовании изоптина и обзидана, так же как и при ортостатическом стрессе без использования фармакологических средств.

Из данных, представленных на рис. 2 видно, что изменения индексов деформируемости эритроцитов подчинялись тем же закономерностям, которые были отмечены ранее для ортостатического стресса без применения препаратов: наблюдалось снижение индекса деформируемости эритроцитов при высоких средних исходных цифрах (выше 0,4 отн. Ед.) и увеличение его при значениях ниже указанной величины.

Исследование изменения степени адгезивности при стрессе на фоне применения изоптина показало следующее. Предварительное введение этого препарата не вызвало после стресса статистически значимых отклонений от исходного уровня индекса адгезии лейкоцитов. В то же время, как отмечалось выше, без использования таких

Таблица 3

Микрореологические показатели крови при использовании обзидана *in vitro* (n = 10)

Показатели	Физ. раствор	Обзидан
ИАЭ, отн.ед	0,40 ± 0,03	0,36 ± 0,05
ИДЭ, отн.ед	0,23 ± 0,02	0,46 ± 0,03*

Примечание. * $p < 0,02$

Таблица 4

Изменения микрореологических показателей крови крыс при стрессе на фоне введения обзидана (n = 10)

Показатели	До стресса	Стресс + обзидан
ИАЭ, отн.ед.	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,04
ИДЭ, отн.ед.	0,35 ± 0,03	0,40 ± 0,03*

Примечание. * — $p < 0,001$

препаратов индекс адгезии лейкоцитов снижался после стресса. Эти результаты представлены на рис. 3.

Таким образом, при экспериментальном стрессе обзидан повышал деформируемость эритроцитов. Положительное действие изоптина проявлялось в стабилизации адгезии лейкоцитов.

Основываясь на полученных ранее результатах о сочетании гипоксии тканей с ухудшением деформируемости эритроцитов и усилением адгезивности лейкоцитов можно сделать вывод о целесообразности применения блокатора бета-адренорецепторов (обзидана) или блокатора кальциевых каналов (изоптина) для улучшения кислород-транспортной функции крови при стрессах. В частности, при исследовании влияния хирургического стресса на факторы, определяющие текучесть крови, у больных с травмой дистального отдела нижних конечностей были выявлены негативные изменения микрогемореологических показателей, свидетельствующие о целесообразности использования вышеназванных препаратов [20]. Так как одновременное применение этих препаратов противопоказано, то необходимым является предварительное измерение гемореологических показателей для определения приоритета. Результаты проведенного исследования указывают на важность всестороннего изучения гемореологических механизмов стресса, что может быть использовано для диагностики и лечения заболеваний, в основе которых лежит действие экстремальных факторов.

Список литературы

1. Волкова Е.Л., Левин В.Н., Кислов Н.В., Чепоров С.В. Роль кальция в изменениях микроореологических свойств эритроцитов в норме и при патологии // Конференция по гемореологии и микроциркуляции. — (Ярославль, июнь 2011 г.): тез. докл. — Ярославль, 2011. — С. 5.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999.
3. Гнеушев Е.Т., Мамедов Т.Ш., Гнеушева И.А., Сивков И.И. Связь пропранолола с белками плазмы и эритроцитами // Фармакология и токсикология. — 1991. — №1. — С. 55.
4. Горизонтова М.П., Чернух А.М. Участие адренергических механизмов в изменении микроциркуляции при стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии. — 1982. — №1. — С. 5—8.
5. Гушина Н.А. Диагностика гемореологических нарушений при остром эндотоксикозе/ Межрегиональная научно-практическая конференция (Ярославль, июнь 2008): сборник научных трудов. — Ярославль, 2008. — С. 27—29.
6. Дигурова И.И. Оценка адаптационных возможностей с помощью макро — и микроореологических показателей крови при экспериментальном стрессе у крыс // Вестник КрасГАУ. — 2009. — №6. — С. 102—105.
7. Дигурова И.И., Гушин А.Г. Исследование макрореологических показателей крови при разных стрессах у крыс с помощью микрометодов // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А.Некрасова. — 2006. — Т. 12. — С. 6—8.
8. Дигурова И.И., Гушин А.Г. Анализ гемореологического статуса и функции крови при ортостатическом стрессе у крыс // Ярославский педагогический вестник. — 2011. — Т. 3, №1. — С. 98—100.
9. Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочетков Т.А. Пособие по токсикологии для лаборантов. — М.: Медицина. — 1974. — 168 с.
10. Замышляева М.В. Патогенетические механизмы и сигнальные пути изменения агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов при нарушении сосудистого тонуса: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.мед.н. — 2007. — 23 с.
11. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. — Киев: Наукова думка, 1983. — С. 3—23.

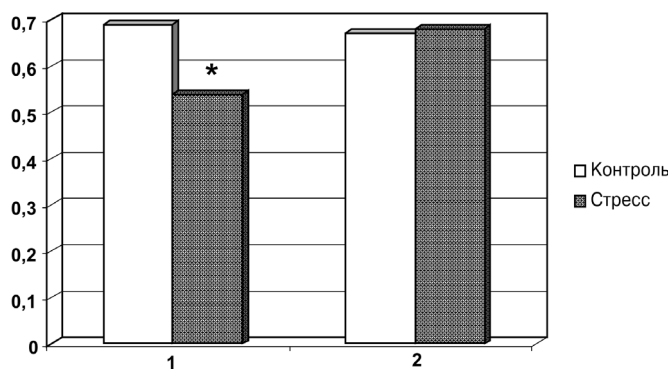


Рис. 3. Изменение индекса адгезии лейкоцитов при ортостатическом стрессе.

По вертикальной оси — индекс адгезии лейкоцитов в относительных единицах.

Контроль — исходные значения (до воздействия стрессового фактора).

Стресс — после воздействия стрессового фактора.

1 — без применения препаратов; 2 — на фоне предварительного введения изоптина; * — достоверный результат

12. Катюхин Л.Н. Гемореологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова. — 1995. — Т. 81, №6. — С. 122—129.

13. Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов человека в различных условиях функционирования: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.биол.н. — Самара, 2003. — 271 с.

14. Козинец Г.И., Погорев В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови. Современные технологии их анализа. — М., 2002. — 200 с.

15. Коржув П.А. Гемоглобин. — М.: Медицина, 1964. — 287 с.

16. Маймистова, А.А. Роль внутриклеточных эффекторных путей эритроцитов в изменении их микроореологических свойств в норме и на фоне атеросклероза: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.биол.н. — Ярославль, 2009. — 24 с.

17. Мелесова Л.М., Вихрова Е.М., Соколов Н.М. О физиологической «норме» показателей периферической крови и терморегуляции у лабораторных животных // Гигиена и санитария. — 1993. — №2. — С. 48—50.

18. Муравьев А.В., Шинкаренко В.С. Сравнительный анализ влияния ингибиторов фосфодиэстаз и дибутирил-цАМФ на агрегацию эритроцитов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — №2. — С. 36—40.

19. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Замышляев А.А., Маймистова А.А., Чучканов Ф.А. Трехэтапная методика оценки гемореологических изменений в клинической практике // Современные возможности КДЛ в клинико-диагностическом процессе. — Ярославль, 2008. — С. 62—65.

20. Мурашова Н.А., Любошевский П.А., Ларионов С. В. Влияние вариантов регионарной анестезии на нейровегетативный и гемореологический статус при операциях по поводу травмы стопы и голеностопного сустава // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2013. — №2. — С. 28—32.

21. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы: лабораторные животные. — СПб.: Изд-во «Лань», 2001. — 464 с.

22. Омельченко В.П., Курбатова Э.В. Практические занятия по высшей математике. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 350 с.

Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических средств / Под ред. Хабриева Р.У. — М.: Медицина, 2000. — 380 с.

23. Сигал В.Л. Фильтрационные методы определения деформационных (вязкоупругих) свойств мембран биологических клеток (обзор литературы) // Лабораторное дело. — 1989. — №5. — С. 4—9.

24. Скоркина М.Ю., Липунова Е.А., Зеленцова А.С. Реологические свойства эритроцитов крови в условиях активации и блокады мембранных кальциевых каналов // Международная конференция по гемореологии и микроциркуляции (Ярославль, июнь 2007): тез. докл. — Ярославль, 2007. — С. 163.

25. Ткачук В.А. Гормональная регуляция транспорта Ca⁺ в крови и клетках сосудов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1998. — Т. 84(10). — С. 1006—1018.

26. Турова Е.В., Маймистова А.А., Булаева А.А., Муравьев А.В. Исследование микрореологических свойств эритроцитов при инкубации с лекарственными препаратами и некоторыми химическими соединениями // Международная конференция по гемореологии и микроциркуляции (Ярославль, июнь 2011): тез. докл. — Ярославль, 2011. — С. 25.

27. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. — М.: Медицина, 1991. — 320 с.

29. Федорова М.З. Функциональные свойства и реактивность лейкоцитов крови при измененных состояниях организма, вызванных факторами различной природы: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.биол.н. — Ярославль, 2002. — 296 с.

30. Acquaye C., Walker E.C., Schechter A.N. The development of a filtration system for evaluation flow characteristics of erythrocytes // *Microvasc. Res.* — 1987. — Vol. 33, №1. — P. 1—14.

31. Bohme H.R., Neupert A., Fischer W. Modification of hemorheologic parameters by beta-receptor blockers with special reference to propranolol and talinolol // *Z. Gesamte Inn. Med.* — 1988. — Vol. 43(16). — P. 450—454.

32. Erken G., Erken H.A., Bor-Kucukatay M., Kucukatay V., Genc O. The effects of *in vivo* and *ex vivo* various degrees of cold exposure on erythrocyte deformability and aggregation // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2010. — Vol. 45(2—4). — P. 263—267.

33. Gomi T., Ikeda T., Ikegami F. Beneficial effect of alpha-blocker on hemorheology in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10. — P. 886—892.

34. Horga J.F., Gisbert J., De Agustín J.C., Hernandez M., Zapater P. A Beta-2-Adrenergic Receptor Activates Adenylate Cyclase in Human Erythrocyte Membranes at Physiological Calcium Plasma Concentration // *Blood Cells: molecules and diseases.* — 2000. — Vol. 26, №3. — P. 223—228.

35. Lefkowitz R.J. Identification and regulation of alpha- and beta-adrenergic receptors // *Fed. Proc.* — 1978. — Vol. 37. — P. 123—129.

36. Leblond P.F., Coulombe L. The measurement of erythrocyte deformability using micropore membranes. F sensitive technique with clinical applications // *J. Lab. and clin. med.* — 1979. — Vol. 94, №1. — P. 133—143.

37. MacGregor R.R. Granulocyte adherence change induced by hemodialysis, endotoxin apinephrine and glucocorticoids // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 86. — P. 35—39.

38. Muravyov A., Tikhomirova I. Role Ca (2+) in mechanisms of the red blood cells microrheological changes // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — Vol. 740. — P. 1017—1038.

39. Romagnoli M.R., Alis R., Martinez-Bello V., Sanchis-Gomar F., Gomez-Cabrera M.C. Blood rheology effect of submaximal exercise on young subjects // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2014. — 56(2). — P. 111—117.

40. Sager G., Jacobsen S. Effect of plasma on human erythrocyte, beta-adrenergic receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 34. — P. 3767—3771.

41. Sasaki Y., Morita T., Takeyama S. Effects of diltiazem on the physicochemical properties of rat erythrocyte and liposome membrane: comparison with pentoxifylline and propranolol // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2010. — Vol. 44 (1). — P. 27—33.

42. Sominskii V.N., Bluma R.K., Kalninia I.E. The use of fluorescence probes in study of the beta-adrenoreception function of human erythrocytes // *Biofizika.* — 1985. — Vol. 30(4). — P. 642—645.

43. Teleglow A., Bilaki J., Dabrowsky Z., Marchewka A., Jaskiewicz J., Gluda-Argasinska J., Glodzik J., Tabarowski Z., Lizak D. The effects of exercise in water at 4°C and 25°C on the rheological properties of blood and the composition of fatty acids in the erythrocyte membranes of laboratory rats // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2012. — 51(2). — P. 139—148.

44. Teleglow A., Dabrowsky Z., Marchewka A., Tika A., Krawczyk J., Glodzik J., Szegula Z., Mliczko E., Bilski J., Tika A., Tabarowski Z., Czepiel J., Filar-Mierzwa K. The influence of whinter swimming on the reological properties of blood // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2014. — P. 27.

References

- Volkova E.L., Levin V.N., Kislov N.V., Cheporov S.V. Rol' kal'cija v izmenenijah mikrooreologicheskikh svojstv jeritrocitov v norme i pri patologii // Konferencija po gemoreologii i mikroциркуляции. — (Jaroslavl', ijun' 2011 g.): tez. dokl. — Jaroslavl', 2011. — S. 5.
- Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika / Per. s angl. — M.: Praktika, 1999.
- Gneushev E.T., Mamedov T.Sh., Gneusheva I.A., Sivkov I.I. Svjaz' propranolola s belkami plazmy i jeritrocitami // *Farmakologija i toksikologija.* — 1991. — №1. — S. 55.
- Gorizontova M.P., Chernuh A.M. Uchastie adrenergicheskikh mehanizmov v izmenenii mikroциркуляции pri stresse // *Bulleten' jeksperimental'noj biologii.* — 1982. — №1. — S. 5—8.
- Gushhina N.A. Diagnostika gemoreologicheskikh narushenij pri ostrom jendotoksikoze/ Mezhhregional'naja nauchno-prakticheskaja konferencija (Jaroslavl', ijun' 2008): sbornik nauchnyh trudov. — Jaroslavl', 2008. — S. 27—29.
- Digurova I.I. Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej s pomoshh'ju makro — i mikroreologicheskikh pokazatelej krovi pri jeksperimental'nom stresse u krysov // *Vestnik KrasGAU.* — 2009. — №6. — S. 102—105.
- Digurova I.I., Gushhin A.G. Issledovanie makroreologicheskikh pokazatelej krovi pri raznyh stressah u krysov s pomoshh'ju mikrometodov // *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.A. Nekrasova.* — 2006. — T. 12. — S. 6—8.
- Digurova I.I., Gushhin A.G. Analiz gemoreologicheskogo statusa i funkcionirovanija krovi pri ortostaticheskom stresse u krysov // *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik.* — 2011. — T. 3, №1. — S. 98—100.
- Elizarova O.N., Zhidkova L.V., Kochetkov T.A. Posobie po toksikologii dlja laborantov. — M.: Medicina. — 1974. — 168 s.
- Zamyshljaeva M.V. Patogeneticheskie mehanizmy i signal'nye puti izmenenija agregacii jeritrocitov i adgezii lejkcitov pri narushenii sosudistogo tonusa: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.med.n. — 2007. — 23 s.
- Zapadnjuk I.P., Zapadnjuk V.I., Zaharija E.A., Zapadnjuk B.V. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержание, ispol'zovanie v jeksperimente. — Kiev: Naukova dumka, 1983. — S. 3—23.
- Katjuhin L.N. Gemoreologicheskija svojstva jeritrocitov. Sovremennye metody issledovanija // *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* — 1995. — T. 81, №6. — S. 122—129.
- Klenova N.A. Biohimicheskie mehanizmy dezintegracii jeritrocitov cheloveka v razlichnyh uslovijah funkcionirovanija: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.biol.n. — Samara, 2003. — 271 s.
- Kozinec G.I., Pogorev V.M., Shmarov D.A., Boev S.F., Sazonov V.V. Kletki krovi. Sovremennye tehnologii ih analiza. — M., 2002. — 200 s.
- Korzhuev P.A. Gemoglobin. — M.: Medicina, 1964. — 287 s.
- Majmystova, A.A. Rol' vnutrikletочnyh jeffekturnykh putov jeritrocitov v izmenenii mikroreologicheskikh svojstv v norme i na fone ateroskleroza: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.biol.n. — Jaroslavl', 2009. — 24 s.
- Melesova L.M., Vihrova E.M., Sokolov N.M. O fiziologicheskij «norme» pokazatelej perifericheskij krovi i termoregulacii u laboratornyh zhivotnyh // *Gigiena i sanitarija.* — 1993. — №2. — S. 48—50.
- Murav'ev A.V., Shinkarenko V.S. Sravnitel'nyj analiz vlijanija ingibitorov fosfodijestaz i dibutiril-cAMF na agregaciju jeritrocitov // *Tromboz, gemostaz i reologija.* — 2003. — №2. — S. 36—40.
- Murav'ev A.V., Tihomirova I.A., Zamyshljaev A.A., Majmystova A.A., Chuchkanov F.A. Trehjetapnaja metodika ocenki gemoreologicheskikh izmenenij v klinicheskij praktike // *Sovremennye vozmozhnosti KDL v kliniko-diagnosticheskom processe.* — Jaroslavl', 2008. — S. 62—65.
- Murashova N.A., Ljuboshevskij P.A., Larionov S. V. Vlijanie variantov regional'noj anestezii na nejrovegetativnyj i gemoreologicheskij status pri operacijah po povodu travmy stopy i golenostopnogo sustava // *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli.* — 2013. — №2. — S. 28—32.
- Nozdrachev A.D. Anatomija krysy: laboratornye zhivotnye. — SPb.: Izd-vo «Lan», 2001. — 464 s.
- Omel'chenko V.P., Kurbatova Je.V. Prakticheskie zanjatija po vysshej matematike. — Rostov n/D: Feniks, 2006. — 350 s.
- Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju farmakologicheskikh sredstv / Pod red. Habrieva R.U. — M.: Medicina, 2000. — 380 s.

Поступила 02.12.2014

23. Sigal V.L. Fil'tracionnye metody opredelenija deformacionnyh (vjakouprugih) svojstv membran biologicheskikh kletok (obzor literatury) // *Laboratornoe delo*. — 1989. — №5. — S. 4–9.
24. Skorkina M.Ju., Lipunova E.A., Zelencova A.S. Reologicheskie svojstva jeritrocitov krovi v uslovijah aktivacii i blokady membranovyh kal'cievnyh kanalov // *Mezhdunarodnaja konferencija po gemoreologii i mikrocirkuljacii* (Jaroslavl', ijun' 2007): tez. dokl. — Jaroslavl', 2007. — S. 163.
25. Tkachuk V.A. Gormonal'naja regulacija transporta Ca⁺ v krovi i kletkah sosudov // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M Sechenova*. — 1998. — T. 84(10). — S. 1006–1018.
26. Turova E.V. Analiz izmenenij agregacii jeritrocitov, adgezii lejkocitov i suspenzionnoj stabil'nosti krovi v fiziologicheskikh i patologiccheskikh uslovijah: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.biol.n. — Jaroslavl', 2005. — 131 s.
27. Uzikova E.V., Majmistova A.A., Bulaeva A.A., Murav'ev A.V. Issledovanie mikrorologicheskikh svojstv jeritrocitov pri inkubacii s lekarstvennymi preparatami i nekotorymi himicheskimi soedinenijami // *Mezhdunarodnaja konferencija po gemoreologii i mikrocirkuljacii* (Jaroslavl', ijun' 2011): tez. dokl. — Jaroslavl', 2011. — S. 25.
28. Fedorov B.M. Stress i sistema krovoobrashhenija. — M.: Medicina, 1991. — 320 s.
29. Fedorova M.Z. Funkcional'nye svojstva i reaktivnost' lejkocitov krovi pri izmenennyh sostojanijah organizma, vyzvannyh faktorami razlichnoj prirody: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.biol.n. — Jaroslavl', 2002. — 296 s.
30. Acquaye C., Walker E.C., Schechter A.N. The development of a filtration system for evaluation flow characteristics of erythrocytes // *Microvasc. Res.* — 1987. — Vol. 33, №1. — P. 1–14.
31. Acquaye C., Walker E.C., Schechter A.N. The development of a filtration system for evaluation flow characteristics of erythrocytes // *Microvasc. Res.* — 1987. — Vol. 33, №1. — P. 1–14.
32. Bohme H.R., Neupert A., Fischer W. Modification of hemorheologic parameters by beta-receptor blockers with special reference to propranolol and talinolol // *Z. Gesamte Inn. Med.* — 1988. — Vol. 43(16). — P. 450–454.
33. Erken G., Erken H.A., Bor-Kucukatay M., Kucukatay V., Genc O. The effects of *in vivo* and *ex vivo* various degrees of cold exposure on erythrocyte deformability and aggregation // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2010. — Vol. 45(2–4). — P. 263–267.
34. Gomi T., Ikeda T., Ikegami F. Beneficial effect of alpha-blocker on hemorheology in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10. — P. 886–892.
35. Horga J.F., Gisbert J., De Aquistin J.C., Hernandez M., Zapater P. A Beta-2-Adrenergic Receptor Activates Adenylate Cyclase in Human Erythrocyte Membranes at Physiological Calcium Plasma Concentration // *Blood Cells: molecules and diseases*. — 2000. — Vol. 26, №3. — P. 223–228.
36. Lefkowitz R.J. Identification and regulation of alpha- and beta-adrenergic receptors // *Fed. Proc.* — 1978. — Vol. 37. — P. 123–129.
37. Leblond P.F., Coulombe L. The measurement of erythrocyte deformability using micropore membranes. F sensitive technique with clinical applications // *J. Lab. and clin. med.* — 1979. — Vol. 94, №1. — P. 133–143.
38. MacGregor R.R. Granulocyte adherence change induced by hemodialysis, endotoxin apinephrine and glucocorticoids // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol.86. — P. 35–39.
39. Muravyov A., Tikhomirova I. Role Ca (2+) in mechanisms of the red blood cells microrheological changes // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — Vol. 740. — P. 1017–1038.
40. Romagnoli M.R., Alis R., Martinez-Bello V., Sanchis-Gomar F., Gomez-Cabrera M.C. Blood rheology effect of submaximal exercise on young subjects // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2014. — 56(2). — P. 111–117.
41. Sager G., Jacobsen S. Effect of plasma on human erythrocyte, beta-adrenergic receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 34. — P. 3767–3771.
42. Sasaki Y., Morita T., Takeyama S. Effects of diltiazem on the physicochemical properties of rat erythrocyte and liposome membrane: comparison with pentoxifylline and propranolol // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2010. — Vol. 44 (1). — P. 27–33.
43. Sominski V.N., Bluma R.K., Kalnina I.E. The use of fluorescence probes in study of the beta-adrenoreception function of human erythrocytes // *Biofizika*. — 1985. — Vol. 30(4). — P. 642–645.
44. Teleglow A., Bilaki J., Dabrowsky Z., Marchewka A., Jaskiewicz J., Gluda-Argasinska J., Glodzik J., Tabarowski Z., Lizak D. The effects of exercise in water at 4°C and 25°C on the rheological properties of blood and the composition of fatty acids in the erythrocyte membranes of laboratory rats // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2012. — 51(2). — P. 139–148.
45. Teleglow A., Dabrowsky Z., Marchewka A., Tika A., Krawczyk J., Glodzik J., Szegula Z., Mliczko E., Bilski J., Tika A., Tabarowski Z., Czepiel J., Filar-Mierzwa K. The influence of winter swimming on the rheological properties of blood // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2014. — P. 27.

Received 02.12.2014

Pharmacological analysis of hemorheological changes under stress

Digurova I.I., Gushchin A.G.

Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky

On the experimental model of rats' orthostatic 45-minute stress the correction of microhemorheological changes with the help of obzidan and isoptin was studied. Improvement of erythrocyte deformation was found as compared with results under orthostatic stress without obzidan a leukocyte adhesion plication. Positive effect of isoptin manifested in leukocyte adhesion stabilization.

Key words: microrheological indexes of blood, orthostatic stress, rat, obzidan, isoptin