

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2063>

# МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ЧАСТЬ 2): «ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ» СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
ntsapaeva@yandex.ru

УДК 616.12-008:616.16

**Ключевые слова:** микроциркуляция, микроциркуляторный магистральный кровоток, транскапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами, микрогемореология, транспорт кислорода, регуляция кровотока в системе микроциркуляции.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев. Микроциркуляция (часть 2): «Функциональные обязанности» системы микроциркуляции. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2063–2072.

В статье представлены современные взгляды на основные функции микроциркуляции. В этом аспекте рассматриваются две ключевые позиции: магистральное движение крови по микроциркуляторным сосудам и транскапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами. Целью магистрального микроциркуляторного кровотока является, прежде всего, обеспечение окружающих клеток кислородом, которое осуществляется артериолярной диффузией кислорода, а также удаление из межклеточного пространства углекислого газа и других продуктов метаболизма. Описана особенность капиллярного кровотока, обусловленная колебаниями скорости, что связано с изменениями деформируемости лейкоцитов и их адгезивных свойств под влиянием

различных регуляторных факторов. Отмечена важная характеристика системы микроциркуляции – состояние микрогемореологии, которое зависит от градиента давления, гематокрита и способности эритроцитов к деформации. Рассматривается принцип обмена жидкости между капиллярами и тканевыми пространствами в виде обновленной версии уравнения Starling – Landis и распределения давления в микроциркуляторном компартменте различных сегментов капилляров. Представлены современные взгляды на транспорт кислорода, осуществляющийся сложным интактным каскадом. Подробно описаны основные регуляторные механизмы в системе микроциркуляции, включающие три механизма возникновения гиперполяризации эндотелиальных клеток и вазодилатации.

# MICROCIRCULATION (PART 2): «FUNCTIONAL RESPONSIBILITIES» OF MICROCIRCULATION SYSTEM

N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** microcirculation, main microcirculatory blood flow, transcapillary fluid exchange between the vascular and interstitial compartments, microhemorrhology, oxygen transport, regulation of blood flow in the microcirculation system.

**FOR REFERENCES.** N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev. Microcirculation (part 2): «Functional responsibilities» of microcirculation system. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2063–2072.

The article presents modern views on the main functions of microcirculation. In this aspect, two key positions are considered: the main blood flow through the microcirculatory vessels and the transcapillary exchange of fluid between the vascular and interstitial compartments. The purpose of the main microcirculatory blood flow is, first of all, to provide surrounding cells with oxygen, which is carried out by arteriolar diffusion of oxygen, as well as to remove carbon dioxide and other metabolic products from the intercellular space. We describe a feature of capillary blood flow caused by speed fluctuations, which is associated with some changes in the deformability of leukocytes and their adhesive properties under the influence of various regulatory fac-

tors. An important characteristic of the microcirculation system is highlighted, which is the state of microhemorrhology, it depending on the pressure gradient, hematocrit and the ability of red blood cells to deform. The principle of fluid exchange between capillaries and tissue spaces is considered in the form of an updated version of the Starling–Landis equation and pressure distribution in the microcirculatory compartment of various capillary segments. Modern views on oxygen transport carried out by a complex intact cascade are presented. The main regulatory mechanisms in the microcirculation system are described in detail, including the three occurrence mechanisms of hyperpolarization of endothelial cells and vasodilation.

В статье, опубликованной в предыдущем номере, представлены современные взгляды на микроциркуляцию, которая является терминальным компартментом сердечно-сосудистой системы, определяющим целевую функцию кровообращения – обмен между кровью и тканями *субстратами, энергией и информацией*, что обеспечивает процессы жизнеобеспечения на уровне клеток [1]. Мы старались подробно изложить структуру и морфофункциональные характеристики всех уровней микроциркуляции и гемодинамические особенности, определяющие основные функции микроциркуляторных сосудов как важнейшего звена кровообращения; представить информацию о гликокаликсе, который является структурой дистантного взаимодействия эндотелиальных клеток (ЭК) с окружающей их средой, и нарушение структуры которого вплоть до полного исчезновения с поверхности ЭК при целом ряде патологических состояний позволяют рассматривать его как новую клиническую парадигму [2, 3].

В настоящем фрагменте будет представлена информация о магистральном микроциркуляторном кровотоке, трансапиллярном обмене жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами, микрогемореологии, транспорте кислорода ( $O_2$ ) и регуляции кровотока в системе микроциркуляции.

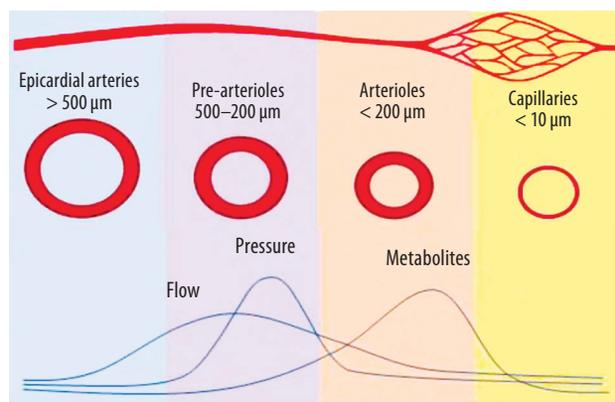
### Микроциркуляторный кровоток

Движущей силой кровообращения является давление, создаваемое сократительной силой сердца в сочетании с прогрессивно увеличивающейся емкостью внутрисосудистого бассейна по мере удаления от сердца и, соответственно, снижения давления (рисунок 1).

Для понимания микроциркуляции в аспекте «как это работает» рассмотрим две ключевые позиции: магистральное движение крови по микроциркуляторным сосудам и трансапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами.

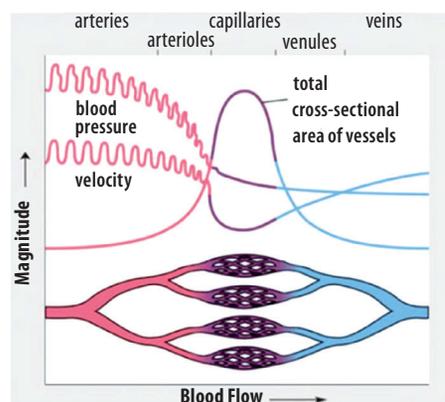
Рисунок 1. Взаимоотношения параметров давления, скорости кровотока и суммарной площади поперечного сечения сосудов в каждом сосудистом компартменте

Figure 1. The relationship between the parameters of pressure, blood flow velocity and the total cross-sectional area of the vessels in each vascular compartment



### Магистральный микроциркуляторный кровоток

С позиций гидродинамики большой круг кровообращения представляет собой фрактальную сеть ветвящихся артериальных сосудов, капилляров и собирательную венозную сеть. Давление крови в этой системе прогрессивно уменьшается от аорты к венам, что обеспечивает её движение из артериального в венозный бассейн. Давление в капиллярах составляет 15–20 мм рт. ст. Целью микроциркуляторного кровотока является, прежде всего, обеспечение окружающих клеток кислородом, а также удаление из межклеточного пространства углекислого газа ( $CO_2$ ) и других продуктов метаболизма. Фактически микроциркуляция начинается от питающей артерии с внутренним диаметром 200–100 мкм, находящейся вне тканевого окружения. От этих артерий отходят артериолы первого порядка диаметром 50–100 мкм. С этого уровня и далее кислород начинает диффундировать к тканям. Эта артериолярная диффузия кислорода наиболее значительна из артериол диаметром 30–25 мкм. Как показывают эксперименты, напряжение кислорода в артериоле диаметром 25 мкм составляет  $72,6 \pm 3,6$  мм рт.ст., а снаружи от нее  $60,7 \pm 36,6$  мм рт.ст. Иначе говоря, за время прохождения крови по такой артериоле в ткани диффундирует 16% кислорода [4]. Кстати, именно на уровне сосудов этого калибра начинают проявляться нелинейные свойства крови как неньютоновской жидкости. Нужно сказать, что в стационарном режиме у человека в единицу времени из крови экстрагируется только около 25% кислорода. В тоже время, уменьшение сатурации венозной крови ниже 70% свидетельствует о наличии клинических проблем [5, 6]. Компенсация этого состояния достигается наличием обильной сети капилляров, в которых экстракция кислорода осуществляется быстрее, и наличием огромного количества переносчиков кислорода – эритроцитов (рисунок 2).



Диффузия кислорода к тканевым клеткам в артериоло-венулярных анастомозах на один-два порядка ниже, чем в капиллярах. В то же время объемный кровоток в этих анастомозах существенно выше, чем в капиллярах. Как показывают физиологические исследования, шунтирование капиллярного кровообращения позволяет предотвратить развитие ишемии, что особенно важно для тканей, чувствительных к гипоксии. По-видимому, именно с этим феноменом связано сохранение жизнеспособности нейронов некоторых зон мозга при уменьшении капиллярного кровотока [7].

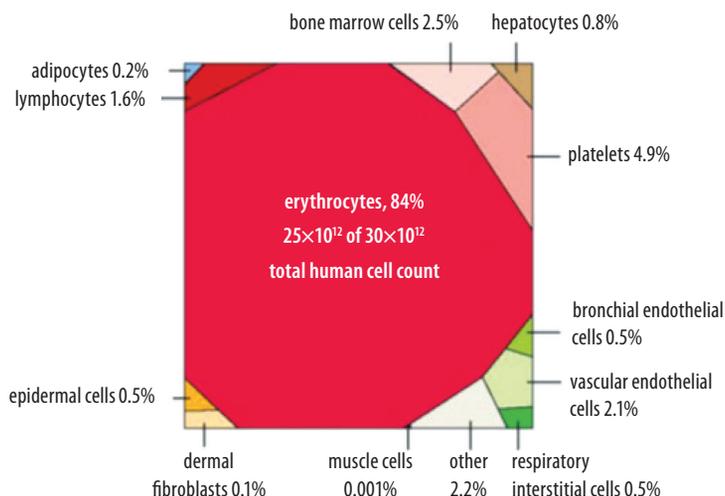
### Гемодинамика в микрососудах

Гидростатическое давление крови на проксимальном, артериальном конце капилляра составляет 30–35 мм рт. ст., а на дистальном, венозном конце снижается до 10–15 мм рт. ст. В общем виде распределение давления в кровеносных сосудах выглядит следующим образом (рисунок 3).

Следует отметить, что кровь течет через капилляры с колебаниями скорости. Период этих колебаний составляет от 2 до 60 и более секунд. Эта особенность капиллярного кровотока связана с тем обстоятельством, что диаметр лейкоцитов составляет 12–15 мкм, что значительно превышает размер просвета капилляра. Кроме того, под влиянием различных регуляторных факторов, деформируемость лейкоцитов и их адгезивные свойства могут существенно изменяться. В связи с этим прохождение лейкоцитов по капилляру может тормозить кровоток вплоть до временного стаза. Обычно лейкоцит легко проскальзывает через капилляр, но иногда он «залипает» на внутренней стенке микрососуда. Тогда возникает замедление тока крови. Лейкоцит может задержаться в венуле за счет адгезии к стенке этого сосуда. Когда адгезированный лейкоцит все-таки проходит через капилляр, кровоток восстанавливается. Это первая причина колебания скорости кровотока в капиллярах. Еще одна причина колебаний скорости кровотока связана с тем, что при существенном снижении напряжения кислорода в определенной области возникает ускорение кровотока, а если через какое-то время  $pO_2$  в данном участке восстанавливается, скорость кровотока опять снижается [7].

### Микрогемореология

Неотъемлемой частью микроциркуляции является кровь – непосредственный транспортёр газов, нутриентов и регуляторов. Кровь представляет собой концентрированную



ную взвесь форменных элементов, которая включает эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Суспензионная жидкость – плазма крови, представляет собой водный раствор, содержащий многочисленные химические вещества, от ионов, в основном  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Cl^-$ , до макромолекул с молекулярной массой до 500 килодальтон.

Эритроциты представляют собой двояковогнутые диски с типичными размерами 6–8 мкм в диаметре и толщиной 2 мкм. У млекопитающих эти клетки безъядерные и состоят из гемоглобина, окруженного высокоэластичной мембраной. В норме объемная концентрация эритроцитов (гематокрит) составляет ~40–45 %, лейкоцитов ~1/600 от общего объема клеток, тромбоцитов ~1/800, соответственно [8].

В рамках рассматриваемой темы нас прежде всего интересуют динамические текущие свойства крови. Жан Леонар Мари Пуазейль в 1838 году и Готхильф Генрих Людвиг независимо друг от друга математически описали ламинарное стационарное течение жидкости по цилиндрической трубе. В 1839 году Г. Хаген, а в 1840–1841 годах Ж. Л. Пуазель вывели формулу движения вязкой жидкости в тонкой цилиндрической трубе. В науке эта формула известна как закон Пуазейля. Теоретическую интерпретацию ему дал Дж. Г. Стокс в 1845 году.

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

где  $F$  – расход жидкости,  $\Delta P$  – разница давления на концах сосуда,  $r$  – радиус сосуда,  $l$  – длина сосуда и  $\eta$  – вязкость крови.

Следует сказать, что этот закон более-менее справедлив для ламинарного потока, который характерен для артериальных сосудов диаметром более 100-80 мкм. Поведение жидкости в соответствии с этой закономер-

Рисунок 2. Распределение количества клеток по типам клеток: мышечные и жировые клетки вносят небольшой вклад в общее количество клеток (0,2% или меньше) из-за их большого размера

Figure 2. Distribution of the number of cells by cell type: muscle and fat cells make a small contribution to the total number of cells (0.2% or less) due to their large size

Рисунок 3. Линейная, объемная скорости кровотока и площадь поперечного сечения в различных отделах сердечно-сосудистой системы: минимальная линейная скорость в капиллярах – 0,01–0,05 см/с; время прохождения крови через капилляр средней длины 750 мкм – 2,5 с

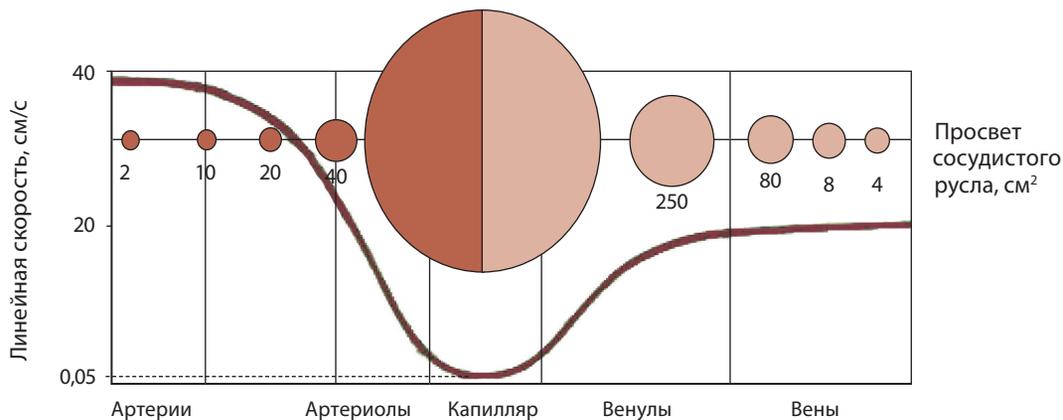


Figure 3. Linear, volumetric blood flow velocity and cross-sectional area in various parts of the cardiovascular system: the minimum linear velocity in capillaries is 0.01–0.05 cm/s; the time of blood passage through a capillary of an average length of 750 microns is 2.5 s

ностью называют «ньютоновской жидкостью». Здесь важно отметить, что, в определенной степени, терапевты могут управлять такими переменными как разница давлений и вязкость крови, а при привлечении сосудистых хирургов и радиусом стенозированного сосуда. Величины систолического и диастолического давления хорошо известны. Кровь, представляющая собой суспензию клеток, является «неньютоновской жидкостью», у которой коэффициент вязкости зависит не только от состава и температуры жидкости, но также и от условий её течения

и, в частности, от градиента скорости. Коэффициент вязкости в этом случае зависит от градиента скорости потока и является нелинейной переменной. Характерным свойством эритроцитов является их тенденция к образованию агрегатов (монетных столбиков). Эта тенденция выражена в крупных сосудах, где градиент скорости небольшой. Наоборот, в сосудах, диаметр которых сопоставим с 5–20 диаметрами эритроцитов градиент скорости возрастает, агрегаты распадаются на отдельные эритроциты и, соответственно с этим, вязкость крови снижается до уровня 2/3 вязкости в крупных сосудах. Фактически, вязкость крови – это параметр, по которому можно судить о том – где начинается микроциркуляция. Этот феномен известен как эффект Фареуса-Линдквиста описывающий, как вязкость жидкости, в данном случае крови, изменяется в зависимости от диаметра трубки, по которой она проходит. В частности, наблюдается уменьшение вязкости по мере уменьшения диаметра трубки от 10 до 300 микрометров. Как видно из рисунка 4, минимальная вязкость крови соответствует диаметру капилляра.

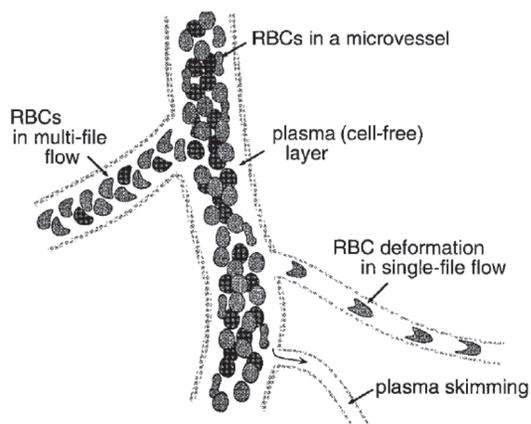
Рисунок 4. Зависимость вязкости крови от диаметра сосуда

Figure 4. Dependence of blood viscosity on vessel diameter



Рисунок 5. Эритроцитарный поток в микрососудах разного калибра [13]

Figure 5. Erythrocyte flow in microvessels of different caliber [13]



При этом происходит дезагрегация эритроцитарных монетных столбиков и эритроциты проходят по капилляру в «индивидуальном» порядке (Рисунок 5).

Таким образом изменение микроциркуляторного кровотока возможно при изменении таких параметров как градиент давления, гематокрит, способность эритроцитов к деформации. Последнее свойство непосредственно определяется липидным составом эритроцитарных мембран и энергетикой эритроцитов. Структурированная микрогемодинамика обеспечивается свойствами как жидкостной фракции, так и клеточными элементами крови. Смещение характеристик этих двух фракций от нормального уровня ведет к нарушению движения крови в системе микроциркуляции, что наглядно иллюстрируется сводной диаграммой (рисунки 6) [8, 9].



Рисунок 6.  
Причины нарушений  
структуры кровотока  
в микрососудах

Figure 6.  
Causes of violations  
of the structure of blood  
flow in microvessels

### Транскапиллярный обмен жидкости

Движущей силой транскапиллярного перемещения жидкости является разница давления в капиллярах и в межклеточном, интерстициальном пространстве. Это давление создается онкотическим давлением, которое обусловлено наличием белка в крови, в интерстиции, и непосредственно гидростатической силой жидкости. Значения онкотического давления, более-менее, постоянны и определяются наличием белка в обоих компартментах: капиллярном и интерстициальном. Разница гидростатического давления меняется по ходу протяженности капилляра. В его артериальном сегменте давление выше, чем в интерстиции, а в венозном – наоборот. Соответственно, в артериальном сегменте капилляра кровь выталкивается в межклеточное пространство, а в венозном сегменте, наоборот втягивается в капилляр. Суммарный баланс перемещения жидкости в микроциркуляторном компартменте выглядит следующим образом. Например, через стенку капилляров профильтровывается около 20 л жидкости в сутки и 18 л реабсорбируется в кровь. Оставшиеся 2 л оттекают по лимфатическим сосудам (рисунок 7).

Принцип обмена жидкости между капиллярами и тканевыми пространствами был описан Starling в 1896 году в виде математического уравнения, эту идею представил Landis в 1927 году [10]. С течением времени в уравнение были внесены коррективы с учё-

том медленной диффузии белка из плазмы в интерстициальную жидкость. В этой обновленной версии уравнение выглядит так [11].

$$J_v = K (\Delta P - \sigma \Delta \Pi),$$

где  $J_v$  – скорость фильтрации (+ значение) или абсорбции жидкости (– значение) на единицу площади стенки микрососудов;  $K$  – коэффициент микрососудистой фильтрации: произведение гидравлической проницаемости и площади поверхности микрососудов;  $\Delta P$  – разница гидростатического давления на капиллярной стенке,  $\sigma \Delta \Pi$  – разница онкотического давления на капиллярной стенке.

Starling более 100 лет назад полагал, что в нормальных условиях жидкость по обе стороны капиллярной стенки находится в состоянии, близком к равновесному и её давление на протяжении всей длины капилляра неизменно. Это значит, что количество жидкости, которое фильтруется в артериальном конце капилляра, почти полностью соответствует количеству жидкости, которое затем возвращается в кровоток путем реабсорбции. Небольшое несоответствие объясняется тем, что некий объем жидкости возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам (таблица 1, колонка «Равновесие Старлинга»).

В приведенном ранее примере несоответствие сил, вызывающих движение жидкости через стенку капилляров, составляет 0,3 мм рт. ст. Для всего организма эта величина равна 2 мл/мин. Пересчитав этот пока-

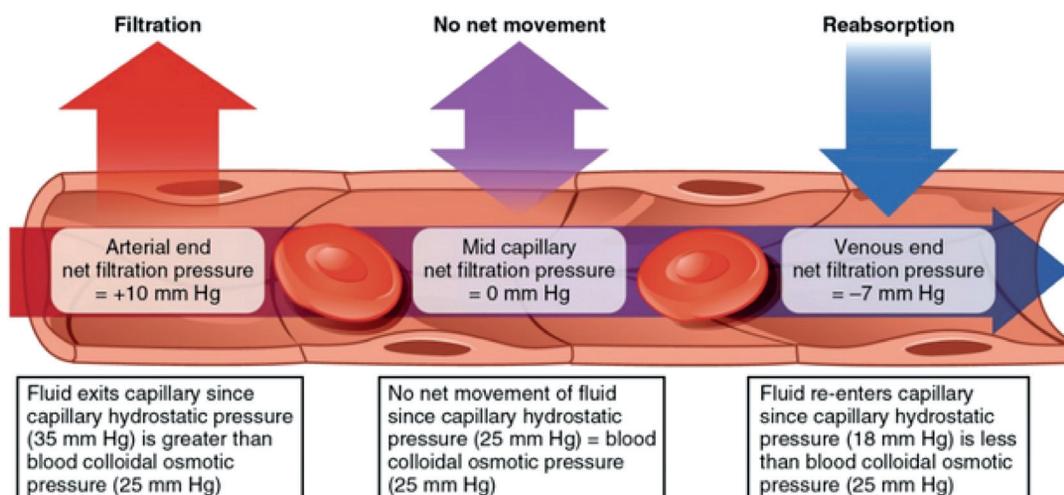


Рисунок 7.  
Транскапиллярный  
обмен жидкости

Figure 7.  
Transcapillary fluid  
exchange

Таблица 1.  
Распределение  
давления  
в микроциркуляторном  
компарimente

P (mm Hg)	Равновесие Старлинга (усредненное давление)	Артериолярный сегмент капилляра	Венозный сегмент капилляра
<b>Экстракапиллярный вектор</b>			
P-среднее капиллярное	17,3	30,0	10,0
P-интерстициальной жидкости	3,0	3,0	-3,0
P-интерстициальной жидкости (онкотическое)	8,0	8,0	8,0
Σ	28,3	41,0	21,0
<b>Интракапиллярный вектор</b>			
P-онкотическое плазмы	28,0	28,0	28,0
Результирующая	0,3	13,0	7,0

Table 1.  
Pressure distribution  
in the microcirculatory  
compartment

P (mm Hg)	Starling equilibrium (average pressure)	The arteriolar segment of the capillary	Venous segment of the capillary
<b>Extracapillary vector</b>			
P-capillary average	17.3	30.0	10.0
P-interstitial fluid	3.0	3.0	-3.0
P-interstitial fluid (oncotic)	8.0	8.0	8.0
Σ	28.3	41.0	21.0
<b>Intracapillary vector</b>			
P-plasma oncotic	28.0	28.0	28.0
Resulting	0.3	13.0	7.0

затель на 1 мм рт. ст., получаем коэффициент фильтрации  $K = 6,67$  мл/мин на 1 мм рт. ст. Это показатель скорости эффективной фильтрации для целого организма.

О региональных и органных различиях микроциркуляции говорит вариабельность этого коэффициента. В среднем коэффициент фильтрации равен 0,01 мл/мин/мм рт. ст./100 г ткани. Поскольку существуют огромные различия в проницаемости капиллярных сосудов, этот коэффициент варьирует более чем в 100 раз для разных тканей организма. Коэффициент фильтрации очень низок в тканях головного мозга и в мышечной ткани, несколько выше – в подкожных тканях, довольно высокий – в кишечнике и чрезвычайно высок – в печени и почечных клубочках, где капиллярные поры имеются в огромном количестве, или широко открыты. Кроме того, существенно варьирует и проницаемость капиллярной стенки для белков. Так, концентрация белков в интерстициальной жидкости мышечной ткани составляет около 1,5 г/дл, в подкожной ткани – 2 г/дл, в кишечнике – 4 г/дл, а в печени – 6 г/дл. Увеличение среднего капиллярного давления на 20 мм рт. ст. приводит к преобладанию фильтрационных сил над силами реабсорции с 0,3 до 20,3 мм рт. ст. В результате эффективная фильтрация жидкости в интерстициальное пространство увеличивается в 68 раз. Такая избыточная фильтрация жидкости требует увеличения лимфооттока в 68 раз, а это в 2–5 раз превышает возможности лимфатической системы. Следовательно, жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве и развивается отек. Если рассмотреть диффузионные процессы, со-

ответствующие артериальному сегменту капилляров, то мы получим совершенно другую результирующую величину (таблица 1, столбец 2). В артериальном сегменте капилляра создается фильтрационное давление величиной 13 мм рт. ст., обеспечивающее выход жидкости через капиллярные поры в интерстиций. Около 1/200 части плазмы фильтруется из артериального конца капилляров в интерстициальное пространство. Низкое давление крови в венозном сегменте капилляра меняет направление движения жидкости, что видно из таблицы 1, столбец 3. Разница в 7 мм рт. ст. представляет собой так называемое эффективное реабсорбционное давление, действующее на венозном конце капилляра. Оно существенно ниже фильтрационного давления. Однако венозных сегментов капилляров гораздо больше и проницаемость их выше, чем открытых «артериальных» капилляров, поэтому такого реабсорбционного давления оказывается достаточно, чтобы обеспечить движение жидкости обратно в капиллярное русло. В венозном сегменте капилляров реабсорбируется примерно 9/10 объема жидкости, которая профильтровалась в артериальном конце. Оставшаяся 1/10 часть оттекает по лимфатическим сосудам и также возвращается в циркулирующую кровь [11].

**Транспорт кислорода**

В рассматриваемом аспекте следует выделить 2 основных постулата:

- 1) клеткам и тканям в первую очередь нужен кислород;
- 2) кислород может эффективно доставляться только кровотоком на микроциркуляторном уровне.

Соответственно, относительно простое снабжение отдельных клеток  $O_2$  на ранних этапах эволюции в высших организмах сменилось сложным интактным каскадом состоящим из:

- Конвекции снаружи через дыхательные пути к легким для создания альвеолярного парциального давления кислорода около 100 мм рт. ст. при атмосферном давлении.
- Диффузии по градиенту  $pO_2$  от внутренней альвеолярной поверхности к микрососудам легких заполненным кровью, возвращающейся с периферии с  $pO_2$  около 40 мм рт. ст. (расстояние от газовой до кровяной фазы около 0,7 мкм).

- Пульсирующей конвекции с центральным кровотоком в сторону равномерно перфузируемых частей микроциркуляторного русла.

- Диффузии к клеткам (в конечном счете, к их митохондриям) по градиенту концентрации.

Транспорт воды, ионов и молекул небольшого молекулярного веса энергетически необременителен, а вот для больших молекул необходимо преодоление сосудистого барьера с затратами энергии. Баланс жидкости между капиллярами и интерстициальной жидкостью поддерживается тремя основными силами:

- разницей между гидростатическим давлением крови в капиллярах и тканевой жидкости;
- коллоидно-осмотическим давлением в этих компартаментах;
- проницаемостью капиллярной стенки.

Давление тканевой жидкости величина отрицательная по отношению к внешнему давлению. Она на 6–7 мм рт. ст. ниже величины атмосферного давления и, следовательно, обладает присасывающим действием, что способствует транспорту воды из сосудов в межтканевое пространство. Обменная функция капилляра тесно связана со строением его эндотелиальных клеток и базальной мембраны. Жирорастворимые молекулы, такие как кислород и углекислый газ, легко проходят через липидный бислой мембран эндотелиальных клеток. Однако водорастворимые молекулы должны диффундировать в водной среде, а именно через образованные в стенке капилляров между соседними эндотелиальными клетками щели. Эти поры представляют сложные каналы, образуемые между нерегулярными плотными соединениями эндотелиальных клеток и базальной мембраны (рисунок 8).

Существуют и другие механизмы, как, например, транспорт жидкости через фенестрированные эндотелиальные клетки, что имеет место в гематоэнцефалическом барьере [7, 12].

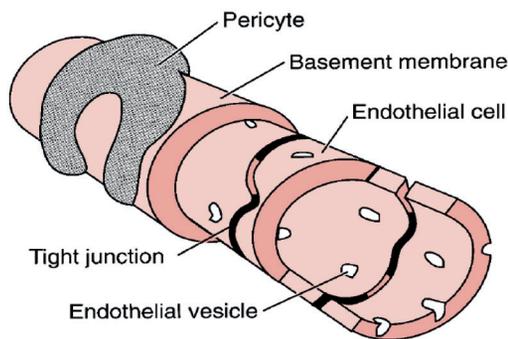


Рисунок 8. Соседние эндотелиальные клетки удерживаются вместе. Временами между ними возникают щели. Водорастворимые молекулы проходят через эти поры. Диффузия жирорастворимых молекул через эндотелиальные клетки обеспечивается за счет везикул других путей

## Регуляция микроциркуляции

Управление тонусом сосудов является одним из важнейших факторов, определяющих перфузию тканей, но это далеко не единственный регуляторный механизм управления кровотоком. Системные регуляторы действуют до уровня артериолярных сфинктеров и довольно многочисленны, к ним относятся вазодилататоры: кинины, адреномедуллин и предсердный натрийуретический пептид. Ангиотензин II действует как вазоконстриктор, в проксимальных канальцах вызывает задержку воды, что приводит к увеличению объема крови и повышает артериальное давление. Ангиотензин вызывает высвобождение альдостерона и вазопрессина с соответствующими гемодинамическими последствиями. Эти и другие системные регуляторы отвечают за контроль доставки крови к прекапиллярным сфинктерам.

*Тканевые потребности формируются, в основном, триадой параметров: скоростью метаболизма ткани, поступлением питательных веществ и накоплением в тканях продуктов катаболизма.*

Каждый капиллярный компартимент имеет свои специфические особенности, которые могут существенно отличаться от близлежащих капиллярных сетей. Как правило, изменения перфузии происходят на уровне прекапиллярного сфинктера. Независимое регулирование потока, основанное на местных потребностях ткани, приводит к селективной капиллярной перфузии и возможностям микроциркуляторного шунтирования. Учитывая суммарный объем капиллярного русла очевидно, что сердце не способно обеспечить поддержание потока крови, если все капилляры будут открыты одновременно. Таким образом, регулировать перфузию капилляров за счет местных и системных изменений необходимо для оптимизации распределения сердечных ресурсов. Быстрая регуляция микроциркуляторного кровотока опосредована локальными механизмами на уровне саморегуляции. Одним из этих механизмов является ауторегуляция потока крови, которая позволяет поддерживать

Figure 8. Adjacent endothelial cells are held together. Sometimes gaps occur between them. Water-soluble molecules pass through these pores. The diffusion of fat-soluble molecules through endothelial cells is ensured by vesicles of other pathways

постоянный капиллярный кровоток в широком диапазоне артериального перфузионного давления. Это достигается за счет рецепторов растяжения сосудов, которые реагируют на изменения периферического давления. Повышение сосудистого давления активирует тонус триггеров прекапиллярных сфинктеров, которые демпфируют передачу этого давления в капиллярном контуре. При падении периферического давления кровоток увеличивается. Изменение локальной метаболической активности оказывает существенное влияние на местную регуляцию кровотока. Понятно, что побочные продукты повышенной метаболической активности, такие как углекислый газ, лактат и ион водорода (ацидоз) вызовут вазодилатацию для усиления местного кровотока и, соответственно, улучшения доставки кислорода и питательных веществ [12].

### Артериоло-венулярная регуляция кровотока

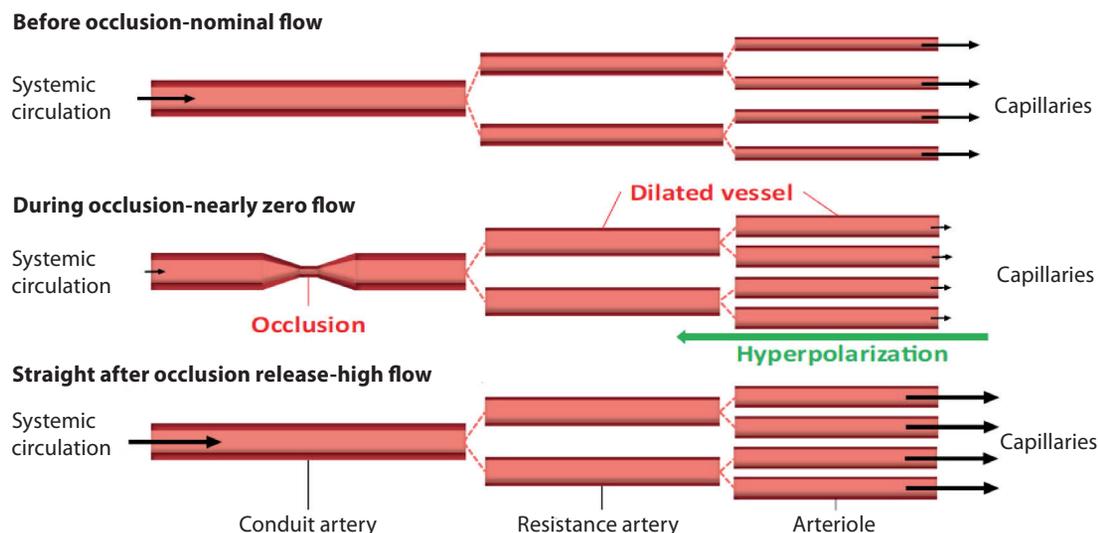
Для большинства тканей типичным, но не единственным, является парное расположение артериол и венул. В человеческом сердце такой параллелизм выражен очень отчетливо. Более того, венулярное окружение артериол представлено довольно обильно. В то же время в миокарде имеются венулы, «маршрут» которых не сопряжен с соответствующими артериолами. Полагают, что эти дистанцированные от артериол венулы являются альтернативными путями оттока крови. Вымывание конечных продуктов миокардиального метаболизма по ним происходит медленнее, что увеличивает экспозицию этих метаболитов в ткани и, соответственно, продлевает артериальную вазодилатацию. Артериолярный диаметр регулируется многими факторами, такими, как тканевые метаболиты, эндотелиальные факторы и гемодинамические параметры потока и напряжения сдвига. Сюда же следует отнести и артериоло-венулярное распределение потока крови. При низкой экстракции кислорода тканью наблюдается высокое насыщение венозной крови кислородом. При мышечной нагрузке потребность тканей в кислороде возрастает без изменений характера микроциркуляторного кровотока. Однако, если исходное напряжение кислорода низкое, мышечная стимуляция приводит к увеличению кровотока. То есть, по мере снижения венозного  $pO_2$  контроль кровотока смещается от более терминальных кровеносных сосудов к более проксимальным резистивным сосудам. Было установлено, что венулы могут сообщаться с артериолами и это достигается за счет диффузии эндотелиальных вазоактивных агентов. Однако, чтобы быть физиологически

значимым, должен существовать механизм, с помощью которого венулы могут «чувствовать» необходимость расширения артериол. То есть должен существовать стимул, возникающий в венулах, который инициирует последовательность событий, ведущих к дилатации артериол. Предполагается, что венулярный эндотелий ощущает изменение химического состава венозной крови: снижает венозное  $pO_2$  и увеличивает венозное  $pCO_2$  или может оказывать прямое влияние на высвобождение эндотелиальных факторов в венулах. Кроме того, эритроциты высвобождают аденозинтрифосфат (АТФ) в ответ на гипоксию и гиперкапнию. Кроме того, АТФ может связываться с пуриновым рецептором  $P_2U$  на эндотелиальных клетках, где может индуцировать выработку оксида азота и/или простаглицлина посредством механизма, зависящего от гуанилатциклазы [13].

### Регуляторные механизмы в системе микроциркуляции

Регуляторные процессы в системе микроциркуляции отчетливее проявляются в экстремальных ситуациях, например, при гипоксии и последующей реактивной гиперемии (рисунок 9).

На рисунке 9 показано состояние микроциркуляторных приводящих сосудов до и после ишемии. При гипоксии и ишемии кровоток на микроциркуляторном уровне регулируется двумя основными факторами: локальным и дистантным. Универсальным локальным вазодилатирующим фактором является оксид азота. Напряжение сдвига, создаваемое током крови на артериальной стенке, является одним из главных факторов, порождающих высвобождение вазодилатирующих медиаторов. Увеличение потока крови или его пульсация вызывают синтез сосудорасширяющих медиаторов и соответствующую вазодилатацию, что, в конечном итоге приводит к нормализации напряжения сдвига. Эти изменения тесно ассоциированы с наличием эндотелиальных клеток в этих артериях. Напряжение сдвига, воздействуя на эндотелиальные клетки, может стимулировать немедленное высвобождение ряда вазодилатирующих молекул, таких как оксид азота, простаглицлин и вызывать гиперполяризацию клеточной мембраны. Оксид азота (NO) – молекула короткоживущая. В крови человека период полураспада составляет 0,05–1,8 мс. Это указывает на то, что NO является инструментом срочной регуляции и оказывает быстрый кратковременный эффект. Однако этот эффект может стать и пролонгированным. Если возникает такая необходимость, напряжения сдвига стимулирует экспрессию гена eNOS. В результате постоян-



ная стимуляция кровотоком эндотелиально-го освобождения NO может влиять не только в вазомоторную, но и на барьерную функцию эндотелия, регулируя адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, а также его тромбо-резистентность за счет влияния на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелий капилляров также является локальным регулятором кровообращения, обеспечивая поддержание тканевого гомеостаза. Однако капилляры лишены исполнительного механизма в виде гладкомышечных клеток (ГМК). Тем не менее, для осуществления управления тканевым кровотоком капилляры обладают дистантным инструментом воздействия на вышележащие отделы артериального сосудистого русла. На локальном уровне микроциркуляторная регуляция контролирует уровень кровотока и давление в регионе своей сети. Целью этой регуляции является удовлетворение метаболических потребностей ткани, перераспределение гидравлической нагрузки и, при необходимости, стимулирования воспалительных процессов. Исполнительным механизмом этой регуляции служит сложная иерархическая система контроля диаметра микрососудов (внутренняя, метаболическая и нейрогормональная), вызывая вазодилатацию или сужение сосудов, что, в свою очередь, модулирует их гидродинамическое сопротивление, а также степень капилляризации тканей. При значительном увеличении метаболических потребностей необходимо задействовать большую часть микроциркуляторного русла для координации вазодилатации. Это достигается посредством восходящего электрического потенциала, так называемой *гиперполяризации*. Эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью генерировать гиперполяризацию мембраны и передавать этот электрический потенциал на соседние клетки. Этот феномен является важным механизмом контроля локального

кровотока и системного кровяного давления. Он наиболее отчетливо проявляется в микроциркуляторном русле. Гиперполяризация ЭК возникает в результате активации рецепторов или локальными воздействиями, например, ионами  $K^+$ . Радиально гиперполяризация распространяется через щелевые контакты между ЭК и ГМК, а также за счет высвобождения диффундирующих факторов. Кроме того, электрический заряд распространяется продольно против течения крови и по микросетям. Эта электрическая интеграция координирует вазомоторные реакции, а также вызывает восходящую вазодилатацию. Оба этих эффекта снижают сосудистое сопротивление в достаточной степени, чтобы обеспечить увеличение кровотока в тканях.

Мнение о характере первичного триггерного импульса, запускающего гиперполяризацию, остается дискуссионным. Тем не менее предполагается, что она запускается под воздействием комплексного механизма (комбинация  $K^+$ , АТФ, брадикина,  $H_2O_2$  и эноксидэкозатриеновой кислоты). Эти молекулы вызывают гиперполяризацию сосудов, активируя различные сосудистые каналы, включая те, что участвуют в акцепции калия внутрь клетки ( $N^+/K^+$  насосы) [6, 7]. На рисунке 10 представлены 3 механизма возникновения гиперполяризации эндотелиальных клеток и вазодилатации.

**Механизм 1** демонстрирует модель вазодилатации в изолированных артериях, стимулированных агонистом, таким, например, как ацетилхолин, действующим на мускариновые рецепторы ЭК (*EC, R на вставке*). Это активирует каналы  $K_{Ca}$  ЭК (*синие стрелки*) для гиперполяризации эндотелия, и этот ток может проходить к соседним ГМК и ЭК. Процесс может быть усилен  $K^+$ , действующим на близлежащие  $K_{IR}$ -каналы (*зеленый, на вставке*).  $Ca^{2+}$  эндотелиальных клеток

Рисунок 9. Состояние микрососудов до, во время и после окклюзии (размер стрелки указывает на величину кровотока). Вазодилатация в резистивных артериях может иметь меньшую величину, чем в артериолах, из-за ограниченного расстояния и гиперполяризующего сигнала [12]

Figure 9. The state of the microvessels before, during and after occlusion (the size of the arrow indicates the amount of blood flow). Vasodilation in resistive arteries may be less significant than in arterioles due to the limited distance and hyperpolarizing signal [12]

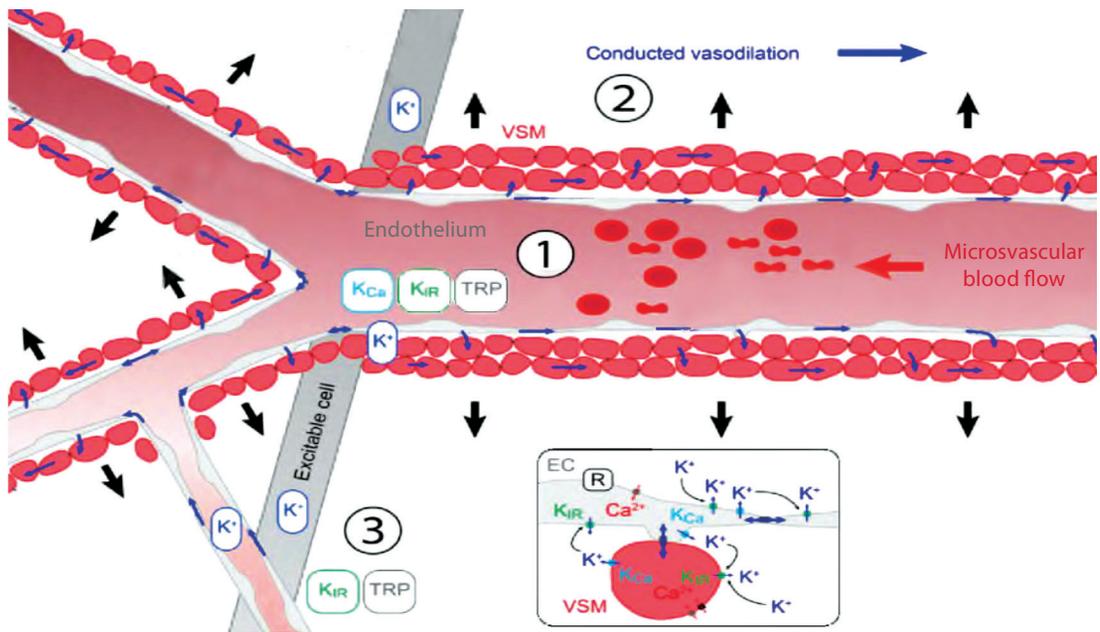


Рисунок 10. Гиперполяризация эндотелия и вазодилатация (адаптировано из 12)

Figure 10. Endothelial hyperpolarization and vasodilation (adapted from 12)

может продуцировать диффундирующие факторы, которые активируют Кальций-зависимые калиевые каналы ГМК.

**Механизм 2** показывает распространение тока в эндотелии «вверх по течению», для стимуляции дистантной вазодилатации.

**Механизм 3** демонстрирует активацию капиллярных ЭК внеклеточным  $K^+$ , что ведет к открытию  $K_{IR}$ -каналов, если  $K_{Ca}$ -каналы экспрессированы  $Ca^{2+}$  эндотелиальных клеток [14].

В следующей статье будет представлена информация о современных методах исследования микроциркуляции и возможности использования этих методов как для диагностики нарушений, так и для оценки эффективности коррекции микроциркуляторных расстройств.

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Guven G., Matthias P.H. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology and Clinical Application. *Blood Purif*, 2020, vol.49(1-2), pp.143-150. doi: 10.1159/000503775.
2. Monahan-Earley R., Dvorak A.M., Aird W.C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*, 2013, vol. 11(Suppl 1), pp. 46–66. doi: 10.1111/jth.12253.
3. Sokologorskiy S.V. Glikokaliks – Rozhdeniye novoy klinicheskoy paradigmy. [Glycocalyx – Birth of a new clinical paradigm]. *Rus J Anesthesiol Reanimatol*, 2018, vol. 4, pp. 22-29. (in Russian).
4. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*, 1999, vol. 40, no.1, pp. 31–35.
5. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*, 2016, vol. 20(1), pp. 2-13. doi: 10.1186/s13054-016-1485-0.
6. Ccoccarelli A., Nelson M.D. Modeling Reactive Hyperemia to Better Understand and Assess Microvascular Function: A Review of Techniques. *Ann Biomed Eng*, 2023, vol. 51(3), pp. 479–492. doi: 10.1007/s10439-022-03134-5.
7. Guven G., Hilty M.P. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*, 2020, vol. 49(1-2), pp. 143–150. doi: 10.1159/000503775.
8. Muñoz S., Sebastián J.L., Sancho M., Álvarez G. Elastic energy of the discocyte-stomatocyte transformation. *Biochim Biophys Acta*, 2014, vol. 1838(3), pp. 950–995. doi: 10.1016/j.bbame.2013.10.020.
9. Mchedlishvili G., Maeda N. Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Jap J Physiol*, 2001, vol. 51(1), pp. 19–30 doi: 10.2170/jjphysiol.51.19.
10. Landis E.M. Microinjection studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate of which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol*, 1927, vol. 82, pp. 217–238.
11. Michel C.C., Woodcock T.E., Curry Fitz-Roy E. Understanding and extending the Starling principle. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, vol 64(8), pp. 1032–1037. doi: 10.1111/aas.13603.
12. Ivanov K.P. Sovremennye meditsinskie problemy mikrotsirkulyatsii i gipoksicheskogo sindroma [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2014, vol. (1-2), pp. 57–63. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.943. (in Russian).
13. Hester R., Hammer L. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, vol. 282(5), R1280-5. doi: 10.1152/ajpregu.00744.2001.
14. Rosenberry R., Nelson M.D. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, vol. 318(3), R605-R618. doi: 10.1152/ajpregu.00339.2019.

Поступила: 11.01.2024