

## РЕОЛОГИЯ КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

© 2023 г. И. А. Тихомирова\*

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”, Ярославль, 150000 Россия

\*e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.10.2022 г.

После доработки 06.10.2022 г.

Принята к публикации 07.10.2022 г.

В статье рассматриваются особенности функционирования системы микроциркуляции, в частности современные интегративные представления о микроциркуляторно-тканевой системе, которая обеспечивает кровоснабжение и регуляцию доставки кислорода в соответствии с метаболическими потребностями ткани и органа. В этой системе важная роль принадлежит реологическим свойствам крови и микрореологическим свойствам эритроцитов, которые выступают в качестве интраваскулярных регуляторов микрокровотока и оказывают существенное влияние на функционирование системы гемостаза. В реализации фундаментальной физиологической функции – кислородного снабжения тканей в соответствии с их метаболическими потребностями – эритроциты выступают не только в качестве транспортера газов, но и сенсора гипоксии и регулятора вазодилатационной функции эндотелия. Рассматриваются проблемы дисфункции микрокровотока и особенности реологических свойств крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, реологические свойства крови, регуляция кровотока, эритроциты, свертывание крови, COVID-19

**DOI:** 10.31857/S0301179823010071, **EDN:** GYCA9R

### ВВЕДЕНИЕ

Основная функция крови состоит в доставке кислорода и питательных веществ к каждой клетке и выведении из тканевых регионов продуктов обмена. Для успешной реализации этих задач кровь должна пройти по сложной сосудистой сети с переменным диаметром от 3 см до 5 мкм со скоростью течения, при которой будут удовлетворены все метаболические потребности тканей. Поточные свойства крови во многом определяют эффективность тканевой перфузии и доставки кислорода в ткани, они зависят от давления, генерируемого сердечной мышцей, геометрии сосудов (их длины и диаметра) и от реологических свойств самой крови [63].

Система микроциркуляции выступает в качестве финальной точки назначения сердечно-сосудистой системы, где в конечном счете реализуется функция обмена кислородом между находящимися в капиллярах эритроцитами и клетками паренхимы, куда кислород доставляется в соответствии с энергетическими потребностями тканей и уровнем их функциональной активности [50].

Среди других функций микроциркуляции необходимо отметить регуляцию обмена растворенных веществ между внутрисосудистым и тканевым пространством и участие в транспорте всех

переносимых кровью гормонов и питательных веществ к клеткам тканей, а также важный вклад в обеспечение функциональной активности иммунной системы и гемостаза. Микрососудистое русло, один из важнейших отделов сердечно-сосудистой системы, поскольку находится в непосредственном контакте с паренхиматозными клетками, что обеспечивает надлежащее функционирование и поддержание жизнеспособности тканей, органов и всего организма в целом [70].

В последнее время прослеживается выраженная тенденция к интеграции знаний о периферическом кровообращении, на смену изолированным исследованиям функционирования сосудистой стенки, биофизических свойств крови *in vitro*, оценке кровотока в микрососудистой сети приходят представления о взаимосвязанной и взаимозависимой системе кровоснабжения тканей, которая является неотъемлемым элементом их жизнедеятельности и адаптации к изменяющимся метаболическим потребностям.

В развитие классических представлений А.М. Чернуха, и исходя из важности рассмотрения микрососудов во взаимосвязи с окружающими их тканевыми и регуляторными элементами, было предложено понятие микроциркуляторно-тканевой системы, под которой подразумевается

“комплекс, состоящий из совокупности специализированных клеток паренхимы, клеточного и неклеточного компонента соединительной ткани, кровеносных и лимфатических микрососудов, окончаний нервных волокон и объединенный в единую систему регуляторными механизмами”. Иными словами, микроциркуляторно-тканевая система представляет собой структурно-функциональную единицу органа [5].

Несмотря на специфику микроциркуляторно-тканевых систем различных органов, и связанные с этими особенности организации циркуляции, микрососудистая система имеет типичные морфофункциональные свойства. Единство кровоснабжения, нервной и гуморальной регуляции, обменных процессов и обеспечение гомеостатического баланса тканевых микрорайонов реализуется на уровне микроциркуляторно-тканевых систем, являющихся основой трофического и адаптивного обеспечения тканей, регуляторные влияния при этом затрагивают не только сосудистую систему, но и тканевые элементы [5].

Тесное взаимодействие микроциркуляции и тканевых регионов играет важную роль в локальной регуляции микрокровотока. Основная функция системы микроциркуляции состоит в адекватном обеспечении кислородом каждого органа и каждой клетки, и для успешной реализации этой функции система микроциркуляции должна быть способна гибко перестраиваться в соответствии с постоянно изменяющимися метаболическими потребностями органов и тканей в процессе жизнедеятельности. В тех случаях, когда имеет место дисфункция микрососудистой сети, может наблюдаться тканевая гипоксия, несмотря на супранормальные значения показателей транспорта кислорода [46].

В последнее время наряду с повышенным вниманием к функционированию системы микроциркуляции неуклонно растет интерес и к реологическим свойствам крови, и в особенности к микрореологическим свойствам эритроцитов — их деформируемости и агрегации, поскольку именно эти клетки крови ответственны за адекватное снабжение кислородом всех органов и тканей в соответствии с их текущими метаболическими потребностями [33]. По мере усовершенствования методов прижизненного исследования микроциркуляции, претерпевают изменения и представления о реологии крови в системе микрокровотока.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Кровь представляет собой двухфазную концентрированную суспензию форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) в жидкой среде — плазме крови. Процессы деформации и течения как цельной крови, так и ее фор-

менных элементов изучает гемореология [6, 64, 110]. Основными направлениями исследований в этой научной области являются макроскопические измерения вязкости (вискозиметрия) и микроскопическая оценка свойств крови и ее составляющих *in vitro* и *in vivo*. Последняя включает в себя изучение межклеточных взаимодействий клеток крови между собой и с выстилающими микрососуды эндотелиоцитами.

Реологические свойства крови зависят от скорости сдвига, размеров и геометрии сосуда, в котором она находится. Кровь обладает свойством тиксотропии — способностью пластично-вязких жидкостей обратимо восстанавливать свою структуру, разрушенную механическими воздействиями. О том, что кровь при определенных условиях проявляет свойства неньютоновской жидкости известно достаточно давно и подтверждено многочисленными вискозиметрическими измерениями *in vitro* [64]. Однако реальное движение крови в микрососудистой сети, характеризующейся разветвленностью и изменяющейся геометрией, значительно отличается от существенно упрощенных условий оценки реологии крови *in vitro*. Свой вклад вносит и активность эндотелиальных клеток (например, их лиганд-рецепторное взаимодействие с клетками крови) и гликокаликс, покрывающий тонким слоем люминальную поверхность сосуда [89].

Реология крови известна как важная детерминанта тканевой перфузии и, в соответствии с уравнением Пуазейля, гемодинамическое сопротивление в сосудистой сети с постоянной геометрией (длиной и радиусом сосуда) прямо пропорционально вязкости крови [23, 24].

$$R = 8\eta/l\pi r^4,$$

где  $R$  — гидродинамическое сопротивление,  $l$  — длина сосуда;  $r$  — радиус сосуда;  $\eta$  — вязкость.

Существует множество механизмов, напрямую контролирующих калибр кровеносных сосудов, которые регулируют так называемую анатомическую составляющую сопротивления кровотоку посредством нейрогенных и биохимических сигналов. Дополнением к ним служит вязкость крови, которая является относительно постоянной в условиях нормы и может претерпевать изменения при повреждениях, заболеваниях и адаптации к изменяющимся условиям [1, 151].

Если исходить из формулы Пуазейля, рост вязкости крови должен способствовать увеличению гидродинамического сопротивления кровотоку и наоборот, при снижении вязкости сопротивление будет уменьшаться. Однако в реальных условиях кровотока отмечена выраженная нелинейность взаимосвязи этих параметров, не согласующаяся с законом Пуазейля, обусловленная регуляторными воздействиями текущей по сосудам крови и/или плазмы на их диаметр [64]. Ток крови про-

дуцирует напряжение сдвига, воздействующее на мембраны эндотелиальных клеток, что ведет к выработке ими оксида азота и простациклина, это феномен так называемой биохимической механотрансдукции, который лежит в основе ауто-регуляторного феномена — потокзависимой вазодилатации и регуляции давления крови с изменением ее вязкости [81].

Экспериментальные измерения вязкости крови человека демонстрируют, что с изменением *скорости сдвига* кажущаяся вязкость крови заметно меняется. При скоростях сдвига выше  $100 \text{ с}^{-1}$  (типичных для многих кровеносных сосудов *in vivo*) отклонение поведения крови от ньютоновского становится незначительным, и кажущаяся вязкость крови приближается к некоторому постоянному значению. Однако при уменьшении скорости сдвига вязкость крови постепенно возрастает.

Общей причиной зависимости кажущейся вязкости от скорости сдвига является изменение ее внутренней структуры, поэтому такая вязкость называется структурной. В зоне низких скоростей сдвига, характерных для кровотока в венах и венах, формируются структуры из агрегатов эритроцитов. По мнению некоторых авторов, более 50% сопротивления кровотоку в венах связано с агрегацией эритроцитов, а почти все его изменения опосредованы динамикой агрегационного процесса в этом отделе системы кровообращения [76].

Зависимость вязкости крови от *диаметра сосудов* имеет сложный характер. В соответствии с эффектом Фареуса—Линдквиста, кажущаяся вязкость крови снижается при уменьшении диаметра сосуда менее 0.3 мм. При этом, чем меньше калибр сосуда, тем значительнее снижение вязкости крови и, в конечном счете, она приближается к вязкости плазмы (за счет образования пристеночного слоя плазмы, аксиального дрейфа эритроцитов и снижения гематокрита).

Однако при значениях диаметра менее некоторого критического уровня наблюдается обратный эффект — вязкость крови и сопротивление кровотоку существенно возрастают. Величина критического диаметра в значительной степени определяется внутренней вязкостью эритроцитов и степенью их агрегации. Внезапный и кратковременный рост вязкости крови может быть обусловлен резким изменением агрегируемости эритроцитов или тромбоцитов, изменением уровня рН. Даже начальные стадии процесса свертывания крови способствуют повышению степени агрегации эритроцитов [64].

Небольшие изменения двух или более факторов, влияющих на реологию крови, способны вызвать усиленное синергичное повышение вязкости и увеличение критического диаметра, при котором проявится обратный эффект Фареуса—Линдквиста [124]. Такие многократно усиленные по механизму положительной обратной связи да-

же локальные нарушения могут спровоцировать остановку кровотока.

Поскольку количественные измерения реологических свойств крови в системе микроциркуляции в условиях *in vivo* на сегодняшний день составляют определенную методическую проблему, основные представления о реологии крови базируются на измерениях вязкости *in vitro* с использованием ротационных либо капиллярных вискозиметров.

Вязкость крови как свойство этой жидкой ткани кроме вышеназванных внешних факторов зависит от вязкости плазмы, показателя гематокрита (объемной концентрации ее форменных элементов, преимущественно эритроцитов) и от микрореологических свойств красных клеток крови — их деформируемости и агрегации [7, 64].

#### *Показатель гематокрита*

Очевидно, что концентрация взвешенных частиц во многом определяет вязкость суспензии. Для крови — это показатель объемной концентрации форменных элементов (по большей части эритроцитов) — гематокрит. В ряде случаев при чрезмерной агрегации тромбоцитов возможен и их вклад в текучие свойства крови; лейкоциты также могут значительно влиять на реологические свойства крови, если их объемная фракция намного выше нормы [64]. Однако в физиологических условиях основное влияние на текучесть крови и транспорт кислорода оказывает концентрация эритроцитов — самого многочисленного пула клеток крови. Экспериментально показано, что оксигенация тканей ухудшается как при высоком (выше 50%), так и сниженном (менее 30%) показателе гематокрита. Оптимальная эффективность транспорта кислорода отмечена в области 45% гематокрита [7].

Соотношение вязкости крови и гематокрита важно в оценке кислородтранспортной функции крови и эффективности доставки кислорода в ткани [136]. На транспорт кислорода оказывают влияние как сосудистые, так и реологические факторы. Обобщенно это может быть представлено уравнением:

$$TO_2 = C H_t / \eta Z,$$

где  $TO_2$  — транспорт кислорода,  $H_t$  — показатель гематокрита,  $\eta$  — вязкость крови,  $C$  — константа, связанная с напряжением кислорода в артериальной крови и градиентом давления,  $Z$  — сосудистое сопротивление. При условии, что  $C$  и  $Z$  величины постоянные (в отсутствии компенсаторной вазодилатации), эффективность доставки кислорода в ткани будет определяться лишь отношением гематокрит/вязкость [136].

### *Вязкость плазмы*

Характерной особенностью крови как ткани является отсутствие специальных межклеточных структур, объединяющих ее форменные элементы в единое целое, — они находятся во взвешенном состоянии в окружающей их жидкой среде — плазме. Плазма представляет собой достаточно сложную биологическую среду, в состав которой входят белки, различные соли (электролиты), углеводы, липиды, промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, витамины и другие биологически активные соединения, растворенные газы.

Белки плазмы, выполняющие ряд важнейших функций, в гемореологическом отношении важны по следующим причинам: во-первых, из-за своей относительно высокой концентрации в плазме, крупных размеров и зачастую асимметричной формы молекул они вносят весомый вклад в вязкость плазмы, а, следовательно, и в вязкость цельной крови. Значение фракции фибриногена неоспоримо, тем более что концентрация этого протеина повышается в условиях патологии. Влияние таких белковых фракций как  $\alpha_2$ -макроглобулины и иммуноглобулины (IgM, IgG) также доказано экспериментально, но их вклад в общую вязкость крови менее значителен, чем фибриногена [6, 64].

С точки зрения физики цельная кровь — это вязкоупругая среда, в которой плазма реализует ее вязкий компонент. Внутри этой системы происходит передача напряжения сдвига на упругие элементы — эритроциты — через жидкую фазу — плазму. Следовательно, ее вязкость и плотность оказывают влияние на деформацию эритроцитов, обеспечивая им эффективный пассаж через микрососуды [7].

### *Деформируемость эритроцитов*

Известно, что эритроциты обладают уникальной способностью значительно изменять свою форму (деформироваться) при прохождении через микрососуды, диаметр которых сопоставим или даже меньше диаметра самих клеток [2, 65]. Такая способность эритроцитов к деформации ведет к тому, что в потоке клетки вытягиваются, это их свойство вносит свой вклад в интегральную вязкость крови при высоких скоростях сдвига, и в этих условиях кровь может рассматриваться как ньютоновская жидкость, вязкость которой зависит от деформируемости эритроцитов наряду с показателем гематокрита и вязкостью плазмы.

Классические представления о деформируемости эритроцитов базируются на визуализации микротока с помощью биомикроскопии; на основании этих наблюдений был сделан вывод о том, что деформация эритроцитов происходит как непрерывная вязкая деформация, которую автор этой гипотезы Н. Schmid-Schönbein назвал

каплеподобной адаптацией жидкости “fluid drop-like adaptation” [125]. Такой вид деформации определяется вязкостью цитоплазмы и отношением площади поверхности к объему эритроцита.

В настоящее время используются методы микрофлюидики и искусственной ригидификации эритроцитов, которые позволяют по-иному взглянуть на феномен деформируемости эритроцитов, его сложность и недостаточную изученность. В ряде экспериментов по моделированию микрокровотока в разных условиях при переменных скоростях сдвига и разном соотношении объемных фракций крови продемонстрировано, что в ходе деформации эритроциты подвергаются разнообразным морфологическим модификациям [85]. Предложены возможные механизмы этого сложного перехода от одной формы клетки к другой при повышении напряжения сдвига [92].

В современных экспериментальных исследованиях по изучению деформируемости эритроцитов делается акцент на сложности и комплексном характере физиологических механизмов этого процесса. До настоящего времени наши знания о регуляции деформируемости эритроцитов базируются на измерениях их деформации при вхождении в узкий канал либо в условиях движения в потоке при заданных сдвиговых условиях течения (скорости сдвига или напряжения сдвига). Эти два подхода, как представляется, отражают различные клеточные механизмы, обеспечивающие деформацию.

Было замечено, что состояния со значительными нарушениями деформируемости эритроцитов практически совпадают с условиями проявления эритропоза — программируемой гибели эритроцитов, процесса аналогичного апоптозу, но имеющего специфические для безъядерных эритроцитов особенности. Это, например, гипоксия, железодефицитные состояния, злокачественные новообразования, дегидратация, метаболический синдром, гемолитическая анемия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, малярия, сепсис, серповидноклеточная анемия и т.д. [33] Кроме того, факторы, ингибирующие эритропоз, такие как катехоламины, эритропоэтин, аденозин, витамин Е, кофеин также способны модифицировать реологические свойства эритроцитов и их деформируемость в частности [84].

Регулярное механическое тестирование деформируемости эритроцитов происходит в синусоидах селезенки, где ригидные клетки, не способные пройти сквозь “фильтр”, элиминируются из циркуляции. Исходя из концепции эритропоза, изменения деформируемости в физиологических условиях (например, при мышечной деятельности) и при патологических состояниях (например, при сахарном диабете, серповидноклеточной анемии) предложено рассматривать как принципиально разные процессы [33].

Оптимальной деформируемость оказывается в физиологических пределах таких физико-химических показателей окружающей среды (плазмы крови) как осмолярность и рН, при отклонении в ту или иную сторону деформируемость снижается. Не менее важно для поддержания нормальной морфологии и деформируемости эритроцитов присутствие альбумина, который обладает способностью не только предотвращать, но и устранять уже имеющийся место эхиноцитоз [115].

Деформация эритроцитов повышает гидродинамическое перемешивание цитоплазмы, что ведет к усилению внутриклеточной конвекции молекул кислорода, дезокси- и оксигемоглобина. Это благоприятствует внутриэритроцитраной диффузии кислорода и является одним из механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающим высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии. Ухудшением деформируемости эритроцитов обусловлено развитие застойных явлений капиллярного кровотока и, как следствие, возникновение тканевой гипоксии. За счет перемешивания содержимого эритроцитов в текущей крови деформируемость в большей степени способствует диффузии кислорода, чем облегченная диффузия [2].

#### *Агрегация эритроцитов*

Эритроциты человека в физиологических условиях объединяются в линейные и разветвленные агрегаты при снижении скоростей сдвига до критического уровня. Формирование таких агрегатов обуславливает до 60% венозного сопротивления [6, 36], и степень агрегации эритроцитов считается одной из важнейших детерминант неньютоновских свойств крови, в том числе и в условиях течения *in vivo* [13, 26, 95].

Обратимая умеренная агрегация красных клеток крови человека необходима для нормального кислородного питания тканей и удаления из них продуктов метаболизма. Образование агрегатов по типу монетных столбиков способствует обмену кислородом между эритроцитами. Если учесть, что по артериовенозным анастомозам, где отдачи кислорода не происходит, в норме проходит около 30% крови, то в веноулярном отделе образуется смесь оксигенированных и полностью деоксигенированных красных клеток крови. В монетных столбиках и происходит усреднение их степени оксигенации для более эффективного восприятия кислорода в легких [14].

Агрегация эритроцитов оказывает многофакторное комплексное влияние на сопротивление кровотоку *in vivo*, которое может реализовываться посредством следующих механизмов: 1) за счет уменьшения упорядоченности линейного течения при увеличении размера движущихся частиц

[22]; 2) повышением затрат энергии на разобщение клеток в условиях микроциркуляции [152]; 3) агрегация способствует аксиальному дрейфу эритроцитов и образованию краевого плазменного слоя [41]. Повышенное аксиальное скопление эритроцитов ведет к снижению локальной вязкости в пристеночной зоне сосуда [137], тем самым модулируя активность сосудистых регуляторных механизмов, активируемых механическим стрессом. Это выражается в ингибировании генерации NO эндотелием [25], затруднении процесса деоксигенации и снижении отдачи кислорода тканям при существенном увеличении пристеночного слоя плазмы, выступающего в качестве барьера для диффузии кислорода [139].

Агрегация эритроцитов — достаточно сложный феномен, гемодинамические эффекты которого многосторонни и неоднозначны. Такие эффекты как проскальзывание (*skimming*) плазмы, эффект Фареуса, микрососудистый гематокрит скорее улучшают микрокровоток, однако исходя из влияния агрегации эритроцитов на внутрисосудистый профиль их скоростей, можно заключить, что рост агрегации способствует снижению поток-зависимой вазодилатации, тем самым ухудшая микрокровоток [158].

Значение агрегации эритроцитов особенно возрастает в условиях патологии, поскольку при этом изменяются степень агрегации, скорость агрегатообразования, устойчивость образующихся агрегатов, их размеры и морфология [1, 11]. Повышенная степень агрегации ведет к ухудшению оксигенации тканей, способствует развитию ишемии и тромбоза, приводит к нарушению микроциркуляции органов и тканей [97].

В экспериментах *in vivo* показано, что при супранормальных показателях процесса агрегатообразования эритроцитов имеет место существенное уменьшение плотности функционирующих капилляров, в то время как при физиологических уровнях агрегации такое явление возможно только при снижении артериального давления [78].

#### МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

В организме человека различают органы, имеющие определенную локализацию (легкие, сердце, головной мозг, кожа и т.д.) и комплексные распределенные системы, такие как нервная, иммунная система, система кровообращения, к ним же относится и система микроциркуляции. Ангиогенез на уровне микроциркуляции отличается стохастическим характером, при этом формируется микрососудистая сеть с мельчайшими сосудами — капиллярами, диаметр которых сопоставим с размерами клеток крови (порядка 5 мкм) [122]. Если системное кровообращение имеет

определенную структуру и строение, то на уровне микрокровотока рост и изменения сосудистой сети происходят под управлением локальных тканевых факторов [101, 154].

Сократительная активность гладких миоцитов сосудистой стенки обеспечивает поддержание оптимального диаметра сосудов в системе микроциркуляции и сопряжена с их способностью поддерживать сосудистый тонус в течении длительного времени. На мышечный компонент сосудистой стенки непосредственно воздействуют основные тонусформирующие факторы в системе микроциркуляции – нейрогенный, миогенный и эндотелиальный механизмы регуляции просвета сосудов. В физиологических условиях собственно миогенный компонент регуляции в чистом виде локализован на прекапиллярах и сфинктерах, нейрогенная регуляция затрагивает артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, мишенью эндотелиальной регуляции диаметра сосудов являются по большей части более проксимальные сосуды (мелкие артерии, крупные артериолы) [5].

Особое место в регуляции тонуса микрососудов наряду с нейрогенной и гормональной регуляцией принадлежит локальной (местной) регуляции, поскольку именно она способна оперативно управлять кровотоком в соответствии с постоянно изменяющимися потребностями тканей. И это служит дополнительным аргументом в пользу представлений о микроциркуляторно-тканевой системе, где все подчинено решению основной задачи – обеспечению оптимального уровня жизнедеятельности тканевого региона. Для поддержания адекватного потребностям ткани кровотока существует “самоуправление периферии в виде гистометаболических, кислородзависимых и гистомеханических механизмов”, сочетанное воздействие которых модулирует регионарный микрокровоток относительно независимо от центральных гемодинамических и рефлекторных влияний. На уровне обменных сосудов (капилляров), не имеющих сократительных элементов, объектами регуляции выступают число функционирующих (перфузируемых) капилляров, отражающих площадь обменной поверхности, и те процессы обмена, которые реализуются через сосудистую стенку (массоперенос растворенных веществ) [5].

Сосуды микроциркуляторного русла почти полностью выстланы эндотелиальными клетками, которые фенестрированы и содержат поры, связь между ними осуществляют различные молекулы, включая кадгеринины, а также токопроводящие щелевые контакты, которые обеспечивают восходящую электрическую связь между эндотелиоцитами. Эти эндотелиальные структуры различаются по плотности и морфологии в сосудах различных органов. Эндотелиоциты в симбиозе с гладкомышечными клетками сосудистой стенки влияют на микрососудистый кровоток преиму-

щественно за счет регуляции сосудистого тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров. Одной из важнейших субклеточных структур эндотелия, опосредующей его функцию, является гликокаликс, присутствующий на люминальной поверхности эндотелия [71, 146].

Гликокаликс представляет собой гелеобразный слой толщиной 0.2–0.5 мкм, синтезированный эндотелиоцитами, состоит он из 3 основных компонентов, протеогликанов, гликозаминогликанов и адгезивных белков плазмы, и “захватывает” различные вещества, такие как антитромбин и супероксиддисмутаза. Гликокаликс играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сосудов, контролирует проницаемость сосудов и тонус микроциркуляторного русла, предотвращает микрососудистый тромбоз и регулирует адгезию лейкоцитов. Принято считать, что целостность гликокаликса является основной детерминантой сосудистого барьера, однако в исследованиях Guerci P. и соавт. было показано, что в условиях шока барьерная функция сосудистой стенки сохраняется и при повреждении и сбросе гликокаликса [60].

Гликокаликс отталкивает эритроциты от люминальной поверхности эндотелия, способствуя их дальнейшему продвижению по сосудистому руслу, препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и ослабляет взаимодействие между тромбоцитами и лейкоцитами [4].

#### ГЕМОРЕОЛОГИЯ И ГЕМОДИНАМИКА. РЕГУЛЯЦИЯ МИКРОКРОВОТОКА

К системе микроциркуляции принято относить сосудистую сеть, включающую артериолы, капилляры и вены, и максимальный диаметр сосудов в этой сети не превышает несколько сот микрометров (по разным оценкам от 100 до 300 мкм) [63, 64, 101]. Число Рейнольдса, отражающее гидродинамический режим движения и степень его турбулентности, в таких сосудах невелико, поэтому течение крови принято считать ламинарным и подчиняющимся закону Стокса, на основании чего в таких условиях можно говорить о параболическом распределении скоростей (профиле скоростей) в сечении трубки (сосуда). Если геометрия сосуда неизменна, движение крови определяется ее суспензионными свойствами.

В сосудах с диаметром, значительно превышающем размеры клеточных элементов, кровь рассматривают как континуум с нелинейными реологическими свойствами. Если просвет микрососуда сопоставим с диаметром клеток, о континууме говорить не приходится, реологическое “поведение” крови усложняется, отмечается уменьшение гематокрита в микрососудистой сети, варьирование кажущейся вязкости крови с изменением диаметра сосуда, неравномерное распределение

гематокрита (форменных элементов) при ветвлении сосудов в точках бифуркации [64].

При изучении движения крови в стеклянных трубках было продемонстрировано, что кажущаяся вязкость крови значительно снижается при уменьшении диаметра сосуда менее 300 мкм (уровень микроциркуляции) (эффект Фареуса—Линдквиста), а при уменьшении диаметра сосуда до критических для пассажа клеток размеров (порядка 3–5 мкм), наблюдается обратный эффект Фареуса—Линдквиста — рост кажущейся вязкости крови, поскольку на этом уровне определяющим фактором становятся клеточные свойства [24, 128].

Значения сопротивления кровотоку на уровне микроциркуляции оказались существенно выше в условиях кровотока по сосудистой сети *in vivo* в сравнении с оценками, полученными в экспериментах *in vitro* при течении в стеклянных трубках. Логично предположить, что сосудистая стенка, являясь активным участником циркуляции крови, вносит свой вклад в это несоответствие. В качестве одной из возможных причин несоответствия было названо наличие гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток.

Эндотелий, длительное время считавшийся пассивной сосудистой оболочкой, в настоящее время рассматривается в качестве независимой системы, играющей важную роль в процессах тромбоза и тромбозиса, взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов с сосудистой стенкой, в регуляции сосудистого тонуса и пассажа крови [146]. Эндотелий экранирован от патогенных воздействий эндотелиальным гликокаликсом — гелеобразным отрицательно заряженным слоем, состоящим из сульфатированных гликозаминогликанов и протеогликанов, который выполняет защитную функцию в отношении эндотелиоцитов, уменьшая воздействие на них напряжения сдвига, индуцированного потоком крови [71, 146].

Напряжение сдвига — это сила, прикладываемая к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы [112]. В случае повышения напряжения сдвига, опосредованного через гликокаликс, эндотелий увеличивает выработку оксида азота, вызывающего вазодилатацию и снижение напряжения сдвига. Под действием напряжения сдвига эндотелиоциты существенно усиливают выработку гиалуроновой кислоты в гликокаликсе, что также уменьшает напряжение сдвига. Повреждение гликокаликса нарушает эти механизмы и реакцию эндотелия на напряжение сдвига, что может приводить к развитию тромбоза и атеросклероза [4].

Более 80 лет назад А. Крог предложил модель транспорта кислорода в ткани, которая базировалась на процессе диффузии кислорода в направлении условного цилиндра (цилиндра Крога), окружающего каждый капилляр. Эта модель про-

демонстрировала ограничения диффузии и смогла объяснить почему ткани с высоким уровнем потребления кислорода отличаются высокой плотностью капилляров. Также модель Крога показала, что недостаточно просто доставить к органу адекватное количество кислорода, необходимо еще и распределить его в точном соответствии с его потребностями [64].

Артериолы, которые контролируют сосудистое сопротивление в микрососудистой сети органа, а, следовательно, и приток крови, также отвечают за регуляцию распределения кислорода в пределах тканевого региона. Для обеспечения эффективного контроля, ответ микрососудов на изменяющиеся условия), например, повышенная потребность в кислороде, сниженная доставка кислорода) должен быть тесно интегрирован в пределах микрососудистого русла. Клеткам эндотелия принадлежит определяющая роль в интеграции локальных стимулирующих сигналов, эта функция реализуется посредством межклеточной коммуникации в микрососудистом эндотелии [126] или трансдукцией сигнала в ответ на локальное напряжение сдвига, обусловленное изменениями микрокровотока [79, 80]. К примеру, если сосудорасширяющий стимул возникает на уровне капиллярной сети, сосудистый эндотелий способствует проведению сигнала к артериолам, снабжающим эти капилляры, вызывая их дилатацию и тем самым увеличивая приток крови к данному региону. Эндотелий, выстилающий артериолы большого диаметра и резистивные артерии, обеспечивает “восходящую” передачу сигнала в ответ на локальное повышение напряжения сдвига с последующей дилатацией этих сосудов и снижением сосудистого сопротивления до возвращения сдвигового напряжения к исходному уровню. В отсутствие такого интегрированного ответа будет происходить “обкрадывание” соседних регионов [46].

Более 50 лет назад впервые было зафиксировано, что уровень кислорода снижается по ходу артериолярного дерева и до 2/3 кислорода, доставляемого в ткани, уже было экстрагировано по мере достижения кровью капиллярного русла [45]. Это было подтверждено другими исследователями на разных органах с использованием различных методических подходов [47, 142]. И хотя пока не совсем понятно, с чем связаны такие прекапиллярные “утечки” кислорода, было продемонстрировано, что часть кислорода, покинувшего артериолы, может реоксигенировать эритроциты в близлежащих капиллярах путем диффузии. Если кислород может перемещаться таким образом из артериол в капилляры, вполне возможно существование кислородного обмена и между капиллярами с различным уровнем кислорода, между артериолами и венулами. Кроме того, количественные оценки микрокровотка продемонстри-

ровали значительную пространственную гетерогенность капиллярной перфузии [46].

Уникальные реологические свойства эритроцитов, циркулирующих в местах ветвления микрососудов (эффект Фареуса и проскальзывание плазмы в точках бифуркации) способствуют проявлению достаточно широкого диапазона распределения гематокрита в капиллярах и скоростей движения эритроцитов. Гетерогенность микрососудистого гематокрита, падение сатурации кислорода в прекапиллярной зоне и диффузионный обмен кислорода между микрососудами означают, что кровоток сам по себе не может быть адекватным индикатором адекватной доставки кислорода в ткани [46]. Это приобретает особое значение в плане регуляции кислородного снабжения, в особенности в условиях патологии и при исследовании доставки кислорода в условиях *in vivo*.

Обмен нутриентов и метаболитов требует наличия проницаемого эндотелиального барьера, контролирующего пассаж биомолекул и жидкости между кровью и интерстициальным пространством. Что касается транспорта кислорода, три типа клеток внутри сосудистой системы (гладкомышечные клетки сосудистой стенки, эндотелиоциты и эритроциты) выполняют согласованную работу, чтобы обеспечить адекватный транспорт кислорода к месту его потребления [21].

Соответствие потребности в кислороде и его доставки в скелетные мышцы [123] и головной мозг [51] в определенной степени изучено, хотя обсуждение механизмов в основном сосредоточено на регулировании функции кровеносных сосудов, т.е. на клетки, составляющие сосудистую стенку: эндотелиоциты и гладкие миоциты.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что эритроциты наряду с транспортной функцией способны выполнять функции детекции гипоксии и локальной регуляции кровотока в соответствии с метаболическими потребностями тканевого микрорайона, поскольку их свойства зависят от парциального напряжения кислорода. Например, было показано, что свойства эритроцитов претерпевают существенные изменения в ответ на физические нагрузки, которые сказываются на доступности кислорода и на его потреблении тканями [42].

Гипотеза о том, что эритроциты наряду с эндотелиоцитами и гладкими миоцитами сосудистой стенки выступают в качестве равноправных участников процесса регуляции микрокровотока в соответствии с локальными потребностями тканей выдвинута относительно недавно. Внутриэритроцитарные сигнальные пути регулируют высвобождение кислорода и модифицируют реологические свойства красных клеток крови, а также высвобождение ими вазоактивных соединений в ответ на воздействие специфических лигандов, сигнализирующих о потребности в кислороде по-

средством активации мембранных рецепторов эритроцитов [21].

## ЭРИТРОЦИТЫ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Интегративная физиология красных клеток крови рассматривает всю их совокупность (как циркулирующих, так и находящихся в костном мозге) как рассредоточенный, но единый орган — эритроцит [117].

Продолжительность жизни зрелого эритроцита составляет около 120 дней, большую часть из этого времени эритроциты находятся в системе микроциркуляции, где подвергаются значительным биомеханическим и биохимическим стрессовым воздействиям. Уникальная физиология эритроцитов позволяет ему адаптироваться к этим воздействиям и успешно функционировать в сложных условиях циркуляции [117].

В системной и легочной микроциркуляции эритроциты подвергаются высокоамплитудным деформациям, в результате чего происходят биофизические и биохимические изменения, ведущие к элиминации красных клеток крови из циркуляции ретикулоэндотелиальной системой. Была выдвинута гипотеза о том, что многократные механические воздействия (пассаж через микроканалы с применением методов микрофлюидики) могут моделировать ускоренное старение. Протеомный анализ механически “состаренных” эритроцитов позволил выявить значительные потери эссенциальных белков, задействованных в антиоксидантной защите, транспорте газов и клеточном метаболизме [54].

Эксперименты по искусственной ригидификации эритроцитов свидетельствуют о значительном ухудшении перфузии тканей при снижении деформируемости эритроцитов. В реальных условиях кровотока модификация деформируемости эритроцитов менее значима, поскольку они все же сохраняют некоторую (хотя и сниженную) способность к деформации и нарушения микрокровотока имеют место лишь в сосудах самого мелкого калибра, более крупные сосуды такие эритроциты проходят. Поэтому кроме видимых (*overtly*) реологических нарушений (как например, при серповидноклеточной анемии, когда эритроциты необратимо ригидифицированы), можно говорить и о скрытых (*covertly*) нарушениях реологии крови, которые не приводят к окклюзии сосудов, но ухудшают перфузию тканей [19].

Деформируемость эритроцитов может изменяться обратимо, либо необратимо, последнее ведет к эритроптозу [34]. Высказывается мнение, что некоторые воздействия приводят к обратимым изменениям деформируемости эритроцитов, и таким образом включены в физиологическую регуляцию, в то время как другие влияния вызыва-



ют необратимые изменения деформируемости красных клеток крови, что выступает в качестве начального этапа эриптоза, т.е. программируемой гибели эритроцитов. Например, процесс ригидификации эритроцитов при физических нагрузках — это скорее всего обратимый физиологический механизм, а изменения красных клеток крови в условиях патологии (в условиях воспаления, при диабете 2 типа, серповидноклеточной анемии и т.д.) по всей вероятности инициируют процесс эриптоза [33].

Важную роль в обеспечении деформируемости эритроцитов играют и физико-химические свойства среды, окружающей клетку (термические воздействия, pH, осмолярность, белки плазмы крови и оксидативный стресс). Однако на деформируемость эритроцитов и эриптоз способны оказать влияние еще и многие другие факторы. Это позволяет предположить, что определенные гомеостатические регуляторные циклы адаптируют жесткость эритроцитов к физиологическим условиям с целью оптимизации доставки кислорода в ткани в соответствии с их потребностью. Эритроциты отличаются высокой устойчивостью и обладают способностью к восстановлению, если изменяются условия окружения или прекращается действие стрессорных факторов, однако как в любых физиологических или молекулярных сигнальных путях, наступает точка невозврата, после которой восстановление становится невозможным. Результатом воздействий, которые необратимо повреждают красные клетки крови, становится полная их деструкция и удаление из кровотока. Клиренс ригидных эритроцитов в селезенке — это основной регулятор деформационных свойств эритроцитов [34].

В основе процесса транспорта кислорода эритроцитами, движущимися в системе микроциркуляции, лежат два базовых механизма — конвекция транспортирующих кислород эритроцитов и диффузия кислорода из красных клеток крови к митохондриям клеток тканей [61]. Первый компонент кислородного транспорта в ткани определяется потоковыми свойствами эритроцитов в крови (флакс), а диффузионная составляющая может быть охарактеризована плотностью функционирующих капилляров [27].

### КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МИКРОКРОВОТОКА

Кислородзависимый механизм регуляции микрокровоотока является составной частью метаболической регуляции, но ввиду важности его иногда рассматривают как самостоятельный механизм. Уровень активности метаболизма ткани и, соответственно, потребления ею кислорода является основным фактором, определяющим диффузию кислорода из крови в ткань.

Действие кислорода как регуляторного фактора может быть как прямым, так и косвенным. Прямое воздействие осуществляется на сосудистую стенку, которая содержит сенсор кислорода, реагирующий на парциальное напряжение кислорода в периартериолярном пространстве. Косвенное действие реализуется через вторичные метаболиты и пусковым сигналом служит тканевой или конечный капиллярный уровень напряжения кислорода. Сенсоры локализованы в тканевых митохондриях, эндотелии капилляров или стенке венул. В качестве уникального мобильного сенсора кислорода, как показано исследованиями последних лет, способны выступать и эритроциты [48, 74]. Поскольку в системе микроциркуляции прямой механизм требует значительного падения периартериолярного напряжения кислорода, в физиологических условиях, по всей видимости, преобладает косвенный механизм регуляции.

Кроме основной функции эритрона (транспорта кислорода от легких к тканям), в настоящее время доказано его активное участие в регуляции сосудистого тонуса (вазорегуляция), что лежит в основе оптимизации регионарного кровотока с целью обеспечения доступности кислорода в легких и его потребления на периферии. В случае недостаточного поступления кислорода регуляция его доставки обеспечивается варьированием кровотока, а не содержанием кислорода, поскольку содержание кислорода относительно фиксированная величина, в то время как показатели кровотока могут изменяться в диапазоне нескольких порядков. Таким образом, объемный кровоток и его распределение — это физиологические параметры, которые наиболее активно регулируются для поддержания соответствия между доставкой кислорода и потребности в нем.

Система обратной связи, ответственная за регуляцию доставки кислорода в тканевые регионы, должна быть способна контролировать и при необходимости регулировать поступление кислорода в ткани на уровне микроциркуляции. Еще три десятилетия назад впервые было продемонстрировано, что в условиях гипоксии и гиперкапнии эритроциты высвобождают АТФ, которая потенциально может выполнять функцию вазодилататора [30]. Было высказано предположение, что эритроциты, проходя через регионы с низким напряжением кислорода, стимулируют локальную вазодилатацию, увеличивая приток крови к этому региону. АТФ, связываясь с  $P_{2y1}$  и  $P_{2y2}$  пуриновых рецепторами эндотелия, вызывает расширение сосудов за счет релаксации гладких миоцитов сосудистой стенки вследствие выработки эндотелиоцитами оксида азота, простаглицина или эндотелиального гиперполяризующего фактора [156].

Роль эритроцитов в этом процессе подтверждена экспериментами Dietrich и соавт., которые показали, что вазодилатационный ответ изолиро-

ванной церебральной артерии на низкое напряжение кислорода реализуется только в присутствии эритроцитов (если ее перфузируют суспензией эритроцитов), при использовании в качестве перфузата физиологического раствора в отсутствие красных клеток крови реакция отсутствовала [44]. Количественная оценка высвобождения АТФ эритроцитами подтвердила, что этот процесс осуществляется достаточно быстро, чтобы быть физиологически значимым [57].

Впоследствии было доказано, что эритроцит выступает не только в качестве регулятора локального кровотока в соответствии с метаболическими потребностями тканей, но и выполняет роль сенсора гипоксии, поскольку количество высвобождаемого АТФ прямо пропорционально степени деоксигенации гемоглобина и регуляция гликолиза дезоксигемоглобином в эритроцитах выступает в качестве начального этапа сигнального пути высвобождения АТФ [72, 58, 48]. Последующие исследования регуляторной функции эритроцитов позволили прийти к выводу, что эти клетки – не просто редуцированные “резервуары”, предназначенные лишь для транспорта кислорода, но идеально приспособлены для контроля и регуляции доставки кислорода в микрососудистой сети [129].

АТФ высвобождается эритроцитами в ответ на снижение парциального давления кислорода [30, 134], на воздействие механического стресса [147], под влиянием фармакологических агентов, таких, как аналог простаглицина илопрост [133] и агонист  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренол [134]. Сигнальные пути, обеспечивающие высвобождение АТФ из эритроцитов млекопитающих, включают в себя гетеротримерные G белки семейства Gs и Gi [132, 106], аденилатциклазу, цАМФ, и протеинкиназы A и C (PKA, PKC) [15].

Эритроциты выполняют функцию сенсора кислорода в тканях, контролируя сосудистое сопротивление благодаря кислород-зависимому высвобождению АТФ [48, 73]. Высвобождение АТФ эритроцитами может быть уменьшено под влиянием NO за счет ингибирования белков Gi [106].

Еще один из механизмов локальной регуляции регионарного кровотока основан на способности эритроцитов захватывать, депонировать и высвобождать оксид азота (в том числе и синтезированный самими эритроцитами) в зависимости от степени оксигенации гемоглобина, которая напрямую взаимосвязана с метаболической активностью тканей и потреблением ею кислорода [129].

Jia L. и соавт. продемонстрировали, что NO связывается с оксигемоглобином, образуя S-нитрозогемоглобин и может высвобождаться при деоксигенации гемоглобина в тканях с низким парциальным давлением кислорода [75]. Кроме того, дезоксигемоглобин может восстанавливать нитриты с образованием NO [74]. Эритроциты

человека сами синтезируют NO ферментативным путем, показано наличие у них активной NO-синтазы эндотелиального типа (NOS), которая активируется под действием напряжения сдвига [148], синтезированный эритроцитами NO высвобождается в интравасальное пространство и оказывает влияние на сосудистый тонус [43]. Экспериментально продемонстрировано, что высвобождение оксида азота эритроцитами под действием напряжения сдвига, по величине соответствующего реальным условиям кровотока в системе микроциркуляции, способно вызвать дилатацию изолированных мелких брыжеечных артерий крысы [21, 149].

Известно, что Hb эритроцитов способен депонировать NO [17], это было основанием для контраргументов в дискуссии о возможности высвобождения оксида азота эритроцитами. Сродство гемоглобина к NO уменьшается в деоксигенированном состоянии, поэтому высвобождение NO из эритроцитов облегчается при деоксигенации, способствуя регуляции вазомоторной функции сосудов [135]. Кроме того, было продемонстрировано, что анионный обменник (белок полосы III) на мембране эритроцитов может способствовать экспорту NO синтезированного эритроцитами или высвобождаемого из S-нитрозогемоглобина [107].

Стоит отметить, что от степени оксигенации гемоглобина в эритроцитах зависит внутриклеточная передача сигналов [20], действие гормонов и вазоактивных агентов [145], ионный транспорт [31] и деформируемость [150] эритроцитов.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ КАК ИНТРАВАЗАЛЬНЫЙ ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ МИКРОКРОВОТОКА

### *Вязкость крови*

Повышенная вязкость крови и плазмы, как правило, ассоциируется с патологическими условиями [1, 11]. Однако бывают ситуации, когда умеренное повышение этих показателей способствует перфузии тканей и снижению сосудистого периферического сопротивления за счет механостимуляции синтеза NO эндотелием, т.е. реологические свойства плазмы и крови влияют на величину просвета сосуда, обеспечивая эффективную микроциркуляцию в тканях [91].

В работе Salazar Vazquez и соавт. [151] продемонстрировано, что небольшое повышение вязкости крови у практически здоровых лиц улучшает (а не ухудшает!) функционирование сердечно-сосудистой системы благодаря индуцированному напряжением сдвига высвобождению молекул вазодилаторов таких как NO. Следует заметить, что таким свойством обладает природная вязкость, который не выходит за пределы физиологической нормы этого показателя.

Это позволило S. Forconi предложить новую гемореологическую парадигму, согласно которой небольшое повышение вязкости крови обладает вазодилататорным эффектом и потенциально улучшает перфузию тканей, вопреки традиционной точке зрения о том, что любое увеличение вязкости крови негативно сказывается на перфузии тканей и может рассматриваться как фактор риска (хотя и не самостоятельная патология) [52].

Также большое значение имеет тот факт, что артериолы, резистивные микрососуды, регулирующие кровоток, снабжены сенсорными механизмами, которые контролируют напряжение сдвига на границе сосудистой стенки и регулируют его колебания через изменение активности сократительных элементов стенки сосуда, поддерживая его на постоянном уровне. Хронические нарушения такой регуляции (например, в случае патологии) приводят к адаптивным изменениям сосудистой стенки и микроангиоархитектоники (ангиогенез и ремоделирование сосудов) [101, 122]. Поскольку воздействие напряжения сдвига на сосудистую стенку передается движущейся по этому сосуду кровью, очевидно, что механика этого взаимодействия будет в значительной степени определяться реологическими свойствами крови.

#### *Микрореологические свойства эритроцитов*

Наряду с вязкостью цельной крови микрореологические свойства эритроцитов вносят определенный вклад в реализацию эффективного микрокровоотока [33]. Эритроциты обладают уникальными механическими свойствами, которые определяют их функционирование в условиях потока. Деформируемость отражает способность к изменению формы под действием внешних сил [40], это изменение полностью обратимо и при снятии деформирующего воздействия восстановление формы клетки происходит за достаточно короткое время порядка 0.1 с. Деформируемость эритроцитов обеспечивает снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига и играет важную роль при пассаже эритроцитов через терминальные сосуды микроциркуляторного русла, диаметр которых сопоставим с размерами клеток крови [128].

Уникальная форма эритроцитов (двояковогнутый диск), отсутствие ядра и органоидов делает возможным вытягивание клетки с более, чем двукратным увеличением линейных размеров без существенного увеличения площади поверхности мембраны [99]. Считается, что деформируемость определяется вязкостью внутреннего содержимого клетки и вязкоэластическими свойствами мембраны, которые зависят от свойств сети протеинов на внутренней (цитоплазматической) стороне мембраны [100].

Модификация функциональных свойств эритроцитов возможна и под воздействием вазоактив-

ных соединений, поскольку на мембране эритроцита имеются рецепторы к целому ряду таких соединений [131, 34] и комплекс внутриклеточных сигнальных путей [21, 108]. Кроме влияния вазоактивных агентов, участие эритроцитов в модуляции микрокровоотока и сосудистого тонуса реализуется посредством жидкостно-механического взаимодействия с сосудистой стенкой [25, 26, 159] и высвобождением ими вазоактивных агентов АТФ [48] и оксида азота NO [73, 148].

Было замечено, что деформируемость эритроцитов оказывает влияние на индуцированное гипоксией высвобождение АТФ: снижение деформируемости способствует уменьшению высвобождения АТФ, а рост деформируемости синхронизирован со стимуляцией этого процесса [111].

Посредством продукции оксида азота самими эритроцитами или клетками эндотелия под влиянием пристеночного напряжения сдвига, деформация эритроцитов может оказывать влияние на такие жизненно важные функции, как распределение крови, ангиогенез, митохондриальное дыхание и биогенез, потребление глюкозы, кальциевый гомеостаз и контрактильные свойства мышц. Таким образом, все эти функции находятся под регуляторным влиянием реологии крови [33].

Все попадающие в кровь биологически активные соединения контактируют с эритроцитами и могут оказывать влияние на их функциональные свойства. На сегодняшний день описано влияние более 30-ти различных факторов на микрореологические свойства и функции эритроцитов, есть все основания полагать, что в реальности это количество значительно больше [34].

В последнее время получены сведения о влиянии на реологические свойства эритроцитов таких соединений, влияние которых ранее не рассматривалось, но регуляторная роль которых в системе кровообращения становится все более очевидной, например, молекул газомедиаторов и циркулирующих в крови липидов.

Известно, что циркулирующие в крови липиды связаны с неблагоприятными изменениями реологических свойств эритроцитов. Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности или триглицеридов ассоциирован с ухудшением деформируемости эритроцитов, а липопротеины высокой плотности находятся в прямой взаимосвязи с деформируемостью [113].

Важнейший регулятор энергетического обмена гормон лептин, синтезируемый адипоцитами жировой ткани, улучшает деформируемость эритроцитов через NO-цГМФ-зависимый механизм [143], но в то же время повышает агрегацию эритроцитов [62].

Представлены данные о том, что лептин способен вызывать дилатацию сосудов как посредством NO-зависимых, так и NO-независимых ме-

ханизмов [87]. В физиологических условиях лептин вызывает эндотелий-зависимую вазорелаксацию стимулируя NO и эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Лептин активирует эндотелиальную NO-синтазу посредством механизма с участием АМФ-активируемой протеинкиназы и протеинкиназы В/Акт. В то время как у практически здоровых лиц эффект лептина ведет преимущественно к вазодилатации, у пациентов с метаболическим синдромом гиперлептинемия постепенно дисрегулирует контроль кровяного давления посредством ухудшения эндотелиальной функции. По мере развития метаболического синдрома вклад эндотелиального гиперполяризующего фактора в гемодинамический эффект лептина становится неэффективным. Резистентность к вазодилатационному влиянию лептина может вносить вклад в развитие артериальной гипертонии [29].

Изучение влияния газомедиаторов на микрореологические свойства эритроцитов предпринято относительно недавно. Газомедиаторы — малые липидорастворимые молекулы газов (NO, CO, H<sub>2</sub>S), которые не требуют сложного каскада передачи сигнала для реализации своего регуляторного влияния, они способны легко проникать через клеточную мембрану и непосредственно реализовывать свою биологическую функцию, взаимодействуя с клеточными компонентами [102]. Благоприятное влияние NO на микрореологические свойства эритроцитов показано Vaskurt O.K. и соавт. [25], которые продемонстрировали, что оксид азота предотвращает повышение ригидности мембран эритроцитов при механическом стрессе и этот эффект может быть опосредован ингибированием выхода ионов калия при высоких напряжениях сдвига.

Муравьев А.В. и соавт. экспериментально показали, что CO способен положительно влиять на микрореологические характеристики эритроцитов, повышая их эластичность и деформируемость и угнетая их способность к агрегации. Регуляторные эффекты CO могут реализоваться при участии KCa-каналов и NO/cGMP сигнального каскада [9]. Эффект оксида азота и сероводорода на деформируемость и агрегатные свойства эритроцитов зависит от уровня обеспеченности кислородом и более выражен у лиц с высокими показателями максимального потребления кислорода [3, 8]. Продемонстрировано положительное влияние оксида азота на микрореологические свойства эритроцитов и показатели свертывания крови [141].

## СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И РЕОЛОГИЯ

Процессы свертывания крови играют важную роль в поддержании адекватного функционирования системы микроциркуляции, любые нарушения этого сложного каскада реакций могут спрово-

цировать нарушение сложного баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Классическая триада Рудольфа Вирхова, обозначившая ключевые факторы тромбообразования, включает в себя нарушение целостности сосудистой стенки (в первую очередь ее эндотелиального слоя), изменения состава и свойств самой крови и скорости кровотока. Если первые два фактора интенсивно изучались и здесь достигнуты определенные успехи, то исследованию влияния условий течения крови на процесс тромбообразования уделялось недостаточно внимания.

Первые исследования в этой области были предприняты в 70-гг. прошлого столетия, и с тех пор экспериментально было показано, что скорость кровотока оказывает существенное влияние на количественные и качественные характеристики тромбогенеза.

Начальным этапом свертывания крови является первичный (тромбоцитарно-сосудистый) гемостаз, который играет важную роль как в физиологических условиях, так и при патологии. Нестимулированные тромбоциты циркулируют в виде гладких дискоидных клеток с незначительной метаболической активностью. Такие тромбоциты не вступают в физиологически значимое взаимодействие с другими форменными элементами периферической крови или монослоем эндотелиальных клеток, выстилающим эндovasкулярное пространство. Физиологическая активация тромбоцитов начинается тогда, когда поврежден сосудистый эндотелий и обнажен субэндотелиальный внеклеточный матрикс. При этом происходит быстрая адгезия тромбоцитов к обнаженному субэндотелиальному экстрацеллюлярному матриксу в целях остановки кровотечения и репарации поврежденных тканей. На следующих этапах первичного гемостаза происходят активация и агрегация тромбоцитов с формированием тромбоцитарной пробки [86].

В условиях *in vivo* и адгезия, и агрегация тромбоцитов включает переход от движения в потоке к фиксации на поверхности. В случае адгезии поверхность, к которой прикрепляются тромбоциты, это сосудистая стенка либо окружающие ткани, адгезивными субстратами выступает эндогенный матрикс или мембранные протеины и протеогликаны со связанными компонентами плазмы. В случае агрегации поверхностью является мембрана соседних тромбоцитов, которые уже иммобилизованы в месте формирования тромба и предоставляют мембраносвязанные субстраты, перемещенные из внутренних мест хранения в процессе активации или извлеченные из плазмы. Таким образом, и на процесс адгезии, и на процесс агрегации тромбоцитов оказывают влияние условия течения крови, т.е. ее реология [49, 69].

Традиционная модель агрегации тромбоцитов, разработанная на основе оценки этого про-

цесса в агрегометре включает три основных элемента: активирующий стимул (индуктор, как правило растворимый агонист), плазменный белок (фибриноген), и мембранный рецептор тромбоцитов (интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  или GPIIb-IIIa). Агонист-индуцированная активация интегрина необходима для связывания растворенного фибриногена, который благодаря своей структуре “сшивает” мостиками два соседних тромбоцита.

Однако использование агрегатометрии тромбоцитов *in vitro* не позволяет учитывать влияние кровотока, важной переменной, существенно повышающей сложность процесса агрегации тромбоцитов. В агрегометре тромбоциты объединяются в агрегаты в условиях низкосдвигового не ламинарного течения, такие экспериментальные условия не способны адекватно моделировать когезию тромбоцитов на тромбогенной поверхности в реальных условиях циркуляции.

Влияние различных режимов течения крови на процесс формирования тромба проявляется в таких известных фактах, как образование “белого” тромба (состоящего в основном из тромбоцитов) в артериальном отделе сосудистой системы, где скорость кровотока высокая и красного тромба (с участием эритроцитов и фибрина) в венозном ее отделе, где скорость движения крови относительно низкая [28].

Условия течения крови или ее реологические свойства в месте повреждения сосудистой стенки оказывают существенное влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В условиях циркуляции *in vivo* тромбоциты подвергаются воздействию разных гемодинамических условий: от относительно медленного течения в венах и крупных венах (средние пристеночные скорости сдвига составляют порядка  $500 \text{ c}^{-1}$ ) до мелких артериол, где скорости сдвига могут достигать  $5000 \text{ c}^{-1}$ . В стенозированных артериях скорости сдвига увеличиваются до  $40000 \text{ c}^{-1}$  [118].

Тромбоциты обладают уникальной способностью формировать прочные адгезионные контакты при любых сдвиговых условиях течения имеющих место *in vivo* с последующим формированием тромбоцитарной пробки и в конечном итоге тромба даже при высоких скоростях сдвига [59].

Стойкая адгезия тромбоцитов включает следующие процессы: прикрепление, роллинг, активацию и адгезию. Субэндотелиальный внеклеточный матрикс содержит ряд адгезивных макромолекул таких как коллаген, фактор фон Виллебранда, ламинин, фибронектин и тромбоспондин, которые служат лигандами для различных мембранных рецепторов тромбоцитов [88].

Тромбогенный фибриллярный коллаген типа I и III является самым мощным медиатором адгезии тромбоцитов благодаря выраженной способности активировать тромбоциты и высокой аф-

финности к фактору фон Виллебранда. Тромбоциты имеют два вида рецепторов, опосредующих их взаимодействие с коллагеном — гликопротеин VI (GPVI) и интегрин  $\alpha\text{2}\beta\text{1}$ . Рецептор к коллагену  $\alpha\text{2}\beta\text{1}$  также известен как GPIa/IIa, VLA-2, или CD49b/CD29. Оба эти рецептора действуют синергично, усиливая активность друг друга в целях оптимальной адгезии и активации на коллагене.

Первоначальное адгезивное взаимодействие тромбоцитов с внеклеточным матриксом существенно зависит от локальных реологических условий. Циркулирующие тромбоциты и сосудистая стенка разделены слоем плазмы и не могут взаимодействовать если расстояние между ними превышает 100 нм. Межмолекулярные связи могут формироваться при снижении дистанции до 10 нм и менее. Минимальное расстояние зависит от длины молекул, участвующих в адгезии, их конформации и положения реакционных центров [69].

Формирование связи между мембранным рецептором и адгезивным лигандом при их сближении на достаточное расстояние возможно в том случае, если скорость формирования связи выше относительной скорости движения этих молекул друг относительно друга. Поэтому количество адгезированных клеток уменьшается при увеличении скорости сдвига.

Напряжение сдвига оказывает противоположное влияние на прочность уже образовавшихся адгезивных контактов: при возрастании напряжения сдвига уже сформированные адгезивные контакты могут разрушаться. Различные способы реализации адгезии тромбоцитов при разных условиях течения определяются биомеханическими свойствами разных лиганд-рецепторных пар.

При невысоких скоростях сдвига (менее  $1000 \text{ c}^{-1}$ , имеет место в венах) адгезия тромбоцитов происходит посредством связывания с коллагеном, фибронектином и ламинином. При высоких скоростях сдвига (более  $1000 \text{ c}^{-1}$ ), при течении крови в мелких артериях и в системе микроциркуляции, а также по стенозированным сосудам (при атеросклерозе) основным механизмом становится взаимодействие мембранных рецепторов тромбоцитов с гликопротеином  $\text{Ib}\alpha$  (GPIb $\alpha$ ) и VWF (находящихся либо во внеклеточном матриксе, либо экспонированных на открытом коллагене). Это взаимодействие замедляет быстрое движение тромбоцитов и способствует образованию дополнительных связей, способствующих прикреплению тромбоцитов и последующим процессам первичного гемостаза [32]. При очень высоких скоростях сдвига (более  $10000 \text{ c}^{-1}$ ) не активированные тромбоциты могут связываться с иммобилизованным фактором фон Виллебранда, способствуя тромбообразованию в условиях высокосдвигового течения, когда быстрый кровоток затрудняет формирование адгезивных связей и снижает локальную концентрацию агонистов [38].

Финальный этап адгезии тромбоцитов и их прикрепления к внеклеточному матриксу включает активацию тромбоцитов с повышением аффинности  $\beta 1$  и  $\beta 3$  интегринов. Наиболее распространенный интегрин тромбоцитов — это  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  (GPIIb/IIIa). Прочное связывание тромбоцитов запускает активацию сигнальных путей с участием тирозинкиназ, рецепторов, сопряженных G-белками, что ведет к росту внутриклеточного кальция, реорганизации цитоскелета и активации интегринов. Следующим этапом становится контролируемая реакция высвобождения. Тромбоцитарные гранулы высвобождают свое содержимое (набор биоактивных молекул) в близлежащем от клетки пространстве. Пара- и аутокринная природа сигнала способствует активации соседних тромбоцитов, вызывая вторичную секрецию и многократное усиление процесса активации тромбоцитов. В тромбоцитах различают три типа гранул: альфа-гранулы, плотные (дельта) гранулы и лизосомы (лямбда-гранулы). Альфа-гранулы содержат около 280 различных протеинов (хемокины, факторы роста, про- и антиромботические молекулы). Плотные гранулы секретируют АДФ — основной индуктор агрегации тромбоцитов [32, 88].

За адгезией и активацией тромбоцитов следует их агрегация с формированием богатого фибриногеном тромба в месте повреждения сосуда. Агрегация тромбоцитов представляет собой сложный динамический процесс с вовлечением множества лигандов (таких как фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), рецепторов (GPIIb и  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ ) и тромбоцитов на разных стадиях их активации.

Экспериментальные исследования агрегации тромбоцитов в потоке позволили установить, что многочисленные лиганды (фактор Виллебранда, фибриноген, фибронектин и др.) регулируют взаимодействие тромбоцитов и каждый лиганд имеет определенную роль в процессе тромбообразования [69].

Исследования процесса агрегации позволили идентифицировать три различных механизма агрегации клеток на первичном слое адгезированных тромбоцитов. При низких скоростях сдвига (менее  $1000 \text{ с}^{-1}$ ), агрегация тромбоцитов опосредуется главным образом взаимодействием  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ —фибриноген. Симметрия фибриногена позволяет формировать своеобразные мостики между тромбоцитами, таким образом объединяя их в агрегаты. При исследовании этого процесса в агрегометре он не зависит от GPIIb—VWF. В проточных камерах, где тромбоциты взаимодействуют с тромбогенной поверхностью при низких скоростях сдвига, как это имеет место в венах и крупных венах, основным механизмом агрегации тромбоцитов остается взаимодействие  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ —фибриноген, этот процесс может происходить без участия фактора фон Виллебранда и фибронектина.

При скоростях сдвига от  $1000$  до  $10000 \text{ с}^{-1}$  агрегация реализуется в два этапа: начальная стадия зависит от адгезивной функции GPIIb и  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  и на этом этапе агрегация обратимая. На следующей стадии формируются стабильные агрегаты. Она зависит от генерации агонистов тромбоцитов и включает необратимую активацию  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  [93]. На начальном этапе агрегации тромбоцитов в данных сдвиговых условиях дискоидные не активированные тромбоциты перемещаются на поверхность тромба и формируют временные адгезионные контакты с другими дискоидными адгезированными тромбоцитами. Взаимодействие между дискоидными клетками в условиях потока возможно за счет формирования мембранных тяжей, возникающих под действием напряжения сдвига. Эти структуры минимизируют силы отталкивания в условиях потока, активация тромбоцитов на данном этапе минимальна и не требует участия АДФ, тромбосана и тромбина. Формирование обратимых агрегатов способствует активации тромбоцитов с последующим формированием стабильных агрегатов, поскольку тесное пространство между клетками повышает локальную концентрацию растворимых агонистов: АДФ, тромбина и тромбосана. Агонисты вызывают активацию тромбоцитов, изменение их формы, реакцию высвобождения с последующим формированием стабильных агрегатов [69].

При скоростях сдвига выше  $10000 \text{ с}^{-1}$  агрегация тромбоцитов реализуется исключительно посредством взаимодействия фактор Виллебранда (VWF)—GPIIb и может происходить в отсутствие активации  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  и даже без активации тромбоцитов. Таким образом, при определенных условиях агрегация тромбоцитов может происходить независимо от их активации и вовлеченности интегрин  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ .

Таким образом, фактор Виллебранда играет основную роль в инициации агрегации при высокосдвиговом течении, а роль фибриногена (и фибрина) вторична — он стабилизирует эти агрегаты.

В норме процесс формирования тромба в месте повреждения артериальной стенки не уменьшает просвет сосуда, распространяясь в экстравазальное пространство. При атеросклерозе, наоборот, рост тромба направлен в люминальное пространство сосуда и может приводить к его окклюзии [114].

В этом случае гемореологические нарушения играют ключевую роль. Чтобы сохранить объемную скорость кровотока (объем крови, проходящий за единицу времени) в стенозированном сосуде, скорость кровотока должна увеличиться, что ведет к росту напряжения и скорости сдвига. Этим обусловлено, к примеру, увеличение скорости сдвига до  $20000$ — $40000 \text{ с}^{-1}$  при тяжелом атеросклеротическом стенозе коронарной артерии человека [127].

Максимальное повышение скорости сдвига наблюдается на вершине атеросклеротической бляшки, за которой кровоток становится вихревым, вызывая обратный ток крови в постстенотической зоне. При высоких скоростях сдвига усиливается агрегация тромбоцитов и традиционные антитромботические средства в данном случае оказываются не эффективными из-за специфики высокосдвиговой агрегации тромбоцитов.

Формирующийся тромбоцитарный тромб еще больше усиливает стеноз сосуда, это ведет к ограничению кровотока в нижележащей области, а, следовательно, способствует коагуляции крови (формированию красного тромба с участием эритроцитов и сети фибрина). Тромбообразование меняет гемодинамические условия, ограничивая просвет сосуда, по которому движется кровь [114].

По этой же причине скорость сдвига на мембране тромбоцита, прикрепленного к поверхности артериального тромба и контактирующего с потоком крови, повышается по мере увеличения размеров тромба в просвете сосуда. Таким образом, ограничения гидродинамики, влияющие на адгезию единичных тромбоцитов к сосудистой стенке, также затрагивают и вовлечение циркулирующих тромбоцитов в формирующийся тромб, о чем свидетельствует необходимость участия GP I $\alpha$  и VWF-A1 в агрегации.

#### ДИСФУНКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИЯ КРОВИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

С самого начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением заболевания были зафиксированы выраженные нарушения в функционировании системы микроциркуляции, обусловленные по большей части дисфункцией эндотелия [10, 157]. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эндотелиоциты, провоцируя развитие системной дисфункции эндотелия, приводящей к нарушению баланса сосудистого русла в сторону сужения сосудов с последующей ишемией, воспалением и специфическим протромботическим изменениями системы гемостаза. По мере связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 эндотелиальных клеток, запускается процесс высвобождения тканевого фактора, связывающего FVII и активирующего внешний путь коагуляции. Взаимосвязь тяжелой формы COVID-19 с вирусной коагулопатией, проявляющейся в легочной эмболии, венозном, артериальном и микрососудистом тромбозе, обусловленных повреждением легочного эндотелия, и тромботическими осложнениями, ведущими к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) за-

фиксирована в ряде клинических исследований [39, 83, 130].

При COVID-19 поражается не только дыхательная система (легкие) с развитием респираторного дистресс-синдрома, но проявляется целый ряд симптомов, затрагивающих практически все системы организма: такие как острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, коагулопатия, тромбоэмболические осложнения (инсульт и легочная эмболия), циркуляторный шок [119]. Легочная недостаточность развивается вследствие тромбоза на уровне микроциркуляции в легких с последующей обструкцией мелких сосудов [120, 83, 98], системный характер дисфункции микроциркуляции проявляется множественным тромбозом микрососудов и системными нарушениями, ведущими к полиорганной недостаточности, характерной для тяжелого течения COVID-19 [11]. На фоне полиорганной недостаточности отмечено воспаление эндотелия во всех пораженных органах, начиная от легких и заканчивая кишечником. В дополнение к специфическим повреждениям органа эндотелиальная дисфункция может провоцировать системное прокоагулянтное состояние [66].

Все три ключевых элемента триады Вирхова (повреждение эндотелия, повышенная свертываемость крови и замедление кровотока) как предполагается, играют основную роль в развитии тромботических осложнений, полиорганной недостаточности и гибели пациентов с COVID-19 [96].

Среди множества исследований, посвященных оценке эндотелиальной функции и процессам коагуляции у пациентов с COVID-19, появились и работы, содержащие данные оценки реологических свойств крови и состояния микрокровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [16]. Способность вирусных инфекций интенсифицировать процесс свертывания крови хорошо известна, однако у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечен беспрецедентный уровень тромботических (а иногда и геморрагических) осложнений [18, 37, 94, 104, 138]. Возможно поэтому авторы нередко пытаются сравнить изменения гемодинамики на уровне микрокровотока, эндотелиальной функции и свойств крови при COVID-19 с уже известными критическими состояниями, пытаясь провести аналогию с наблюдаемыми при новой коронавирусной инфекции нарушениями.

Так, например, известно, что дисфункция эндотелия может рассматриваться в качестве основного клеточного события, ответственного за гемодинамический коллапс, имеющий место при шоке, и ответственного за неэффективность рутинных реанимационных мероприятий [60]. Показано, что выраженные изменения в системе микроциркуляции, которые опосредуются рядом механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, дегградацию гликокаликса, нарушения рео-

логии крови (снижение деформируемости эритроцитов), и дисбаланс между уровнем вазодилататоров и вазоконстрикторов характерны для сепсиса [68]. Однако несмотря на сходный характер изменений микрокровотока при критических состояниях и при тяжелой форме COVID-19, ряд исследователей отмечает, что степень выраженности нарушений при коронавирусной инфекции “зашкаливает” в сравнении с известными патологиями.

С учетом того, что вирус SARS-CoV-2 связывается с АПФ и инфицирует непосредственно эндотелиальные клетки, COVID-19 можно считать сосудистым заболеванием и нарушения проницаемости, адгезивности и регуляторной функции сосудистого эндотелия могут играть ключевую роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [105, 109].

По результатам многоцентрового проспективного исследования, проведенного с мая по июнь 2020 г. в 4 клиниках г. Мюнстера (Германия), в котором у пациентов с тяжелым и средней тяжести течением COVID-19 с ОРДС оценивалось состояние сублингвальной микроциркуляции (методом видеобиомикроскопии) и уровень циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия и воспаления, были выявлены серьезные нарушения сублингвального микрокровотока (разрежение капилляров) и показателей состояния гликокаликса. Некоторые из маркеров дисфункции эндотелия (толщина слоя гликокаликса, уровень циркулирующих ADAMTS13 и VEGF-A), но не маркеры воспаления тесно коррелировали с тяжестью течения заболевания и развитием ОРДС. Эти данные указывают на то, что тяжелая форма COVID-19 сопровождается дисфункцией эндотелия, повреждением гликокаликса и значительным ухудшением капиллярного кровотока [119].

Существенные нарушения реологии крови как элемент дисфункции микрокровотока являются важным звеном патогенеза геморрагического, септического шока и, как показывают исследования последних лет, сопряжены и с тяжелым течением COVID-19 [90, 77, 103, 116]. Анализ опубликованных данных позволяет заключить, что при тяжелой форме COVID-19 имеют место выраженные комплексные нарушения реологических свойств крови, затрагивающие и ее плазменный компонент, и клеточные элементы.

Значительный рост вязкости плазмы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (у 95% обследованных), зафиксирован в исследовании Maier и соавт., показатели вязкости плазмы тесно коррелировали со значениями индикаторов тяжести течения заболевания и показателями оценки полиорганной недостаточности [90].

В нашем исследовании [12], у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализирован-

ных в июне–июле 2020 года, также продемонстрирована повышенная вязкость плазмы на фоне значительного роста уровня фибриногена, что, по всей видимости, можно считать основной причиной снижения ее текучести.

По результатам исследования реологических показателей 172 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в г. Лион (Франция) с января по май 2021 года, зафиксирован существенный рост вязкости крови в сравнении с нормой за счет повышенной вязкости плазмы и гиперагрегации эритроцитов, несмотря на сниженный по сравнению со здоровым контролем показатель гематокрита. При этом агрегация эритроцитов была более высокой у пациентов с поражением легких и/или находившихся ИВЛ. Авторы подчеркивают, что термин “гиперагрегация” применен намеренно, поскольку и степень агрегации, и особенно, устойчивость образующихся агрегатов эритроцитов у пациентов кратно (от 1.2 до 2.6 раза) превышала значения этих показателей (более высоких, чем в норме!) при таких патологиях как сепсис и серповидноклеточная анемия [103]. По результатам наших исследований у пациентов с тяжелым течением COVID-19 устойчивость агрегатов эритроцитов к сдвигу в 2.54 раза ( $p < 0.001$ ) превышала норму, а скорость формирования агрегатов была на 31% ( $p < 0.01$ ) выше, поэтому применение термина “гиперагрегация” эритроцитов в данном контексте действительно представляется уместным. Вполне обосновано и суждение Nader и соавт. [103] о взаимосвязи гиперагрегации эритроцитов с повышенным уровнем фибриногена у пациентов (поскольку при замене плазмы на стандартные растворы на основе декстрана как степень агрегации, так и прочность агрегатов эритроцитов значительно снижались), ту же тенденцию отмечают и другие исследователи [66, 98].

Выявленные прямые корреляции показателей агрегации эритроцитов не только с уровнем фибриногена в плазме, но и с параметрами свертывания крови, и продолжительностью госпитализации (косвенным показателем тяжести течения заболевания) свидетельствуют о том, что измененные свойства эритроцитов являются важным звеном в патогенезе тромботических осложнений при COVID-19 [103].

До недавнего времени принято было считать, что эритроциты играют исключительно пассивную и относительно минорную роль в процессах гемостаза и тромбоза. Однако становится все более очевидным, что эритроциты способны оказывать существенное влияние на разные этапы свертывания крови и их вклад в процессы гемостаза и тромбоза могут стать клинически значимыми [155]. Структура и проницаемость стгучка крови в значительной степени зависит от присутствующих в нем эритроцитов и их реологических свойств, а это во многом влияет на эффектив-



ность антикоагулянтной терапии и тромболитика [55, 35].

Экспериментально доказано, что ригидификация (снижение деформируемости) эритроцитов препятствует нормальной ретракции сгустка, поскольку при этом в нитях фибрина задерживается больше эритроцитов, что нарушает структуру сгустка и влияет на его свойства [67, 144]. *In vivo* интенсификация агрегации эритроцитов повышает вязкость крови, способствуя стазу кровотока, увеличивая риск тромбоза [26, 56].

SARS-CoV-2 связывается не только с эндотелиоцитами, поражая целый ряд органов-мишеней: легкие, миокард, нервную систему, печень и желудочно-кишечный тракт, предположительно вирус может захватываться эритроцитами [121], что ведет к их морфологическим и функциональным изменениям. Показано, что в эритроцитах пациентов с COVID-19 на фоне нарушенного липидного гомеостаза мембраны N-концевой цитозольный домен мембранного белка полосы 3 интенсифицирует окисление структурных белков с внутренней стороны мембраны, нарушается энергетический метаболизм клетки [140].

Высказано предположение [121], что белок полосы 3 эритроцитов может выступать в качестве специфического рецептора, обеспечивающего транспорт SARS-CoV-2 с циркулирующей крови. Отмечается, что при COVID-19 имеют место морфологические нарушения красных клеток крови (стоматоцитоз, эхиноцитоз) и снижение их деформируемости [82], возрастает ширина распределения эритроцитов RDW [53], которая обратно коррелирует со средним объемом эритроцита и по мнению авторов отражает отсроченный клиренс старых эритроцитов. Уменьшение клеточного объема в течение жизни эритроцита характерно для старых клеток, поскольку их доля возрастает (согласно увеличению RDW), увеличивается и риск нарушений микроциркуляции, поскольку старые эритроциты отличаются сниженной деформируемостью.

Другие авторы приводят обратные данные о том, что деформируемость эритроцитов у пациентов с COVID-19 не отличается от нормы [103], однако сниженный гематокрит и повышенный процент ретикулоцитов вкупе с опубликованными данными по ремоделированию липидного состава мембран красных клеток крови [140], позволяют предположить, что некоторый процент эритроцитов с поврежденной структурой мембраны и нарушенной деформируемостью подвергается секвестрации в ретикулоэндотелиальной системе. Такие разноречивые данные по всей видимости обусловлены разными методическими подходами к оценке деформируемости и комплексным характером этого свойства клеток крови, о чем упоминалось ранее.

В экспериментах *ex vivo* продемонстрированы нарушения отдачи кислорода в тканях и присоединения кислорода в капиллярах легких из-за измененных мембранных свойств эритроцитов в условиях COVID-19. В ходе ретроспективного исследования с участием 3518 пациентов с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ в реанимационном отделении клиники Св. Томаса (Лондон, Великобритания), было показано, что структурные дефекты эритроцитов сочетаются с повышенной аффинностью гемоглобина к кислороду и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево в сравнении с нормой [153]. В условиях снижения рН и повышения напряжения CO<sub>2</sub> (ацидоз и гиперкапния) можно было ожидать сдвига кривой вправо, однако у всех пациентов отмечен противоположный сдвиг.

Таким образом, очевидно, что в условиях COVID-19 претерпевают серьезные изменения практически все составляющие микроциркуляторно-тканевых систем — начиная от поражения сосудистой стенки (повреждение гликокаликса, эндотелиоцитов), внутрисосудистых факторов — активации коагуляционного потенциала крови, изменения реологических свойств крови, морфологических и структурных нарушений в мембранах эритроцитов и их кислородсвязывающей функции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе жизнедеятельности потребности органов и тканей в снабжении кислородом и питательными веществами постоянно изменяются, что требует регуляции поступления и оттока крови и адекватного транскапиллярного обмена.

Кислородное снабжение тканей в соответствии с их метаболическими потребностями является фундаментальным (базовым) физиологическим процессом. Традиционно в качестве основного объекта регуляции кровотока рассматривается диаметр резистивных сосудов, поскольку гидродинамическое сопротивление кровотоку обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени, и в физиологических условиях даже небольшое изменение просвета сосуда вызывает более выраженный эффект, чем изменение давления. На уровне микроциркуляции такие базовые параметры, отражающие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, как сердечный выброс, доставка и потребление кислорода теряют свою значимость и на первый план выходят реологические свойства крови, особенно для микрососудов, не имеющих сократительных элементов, а, следовательно, лишенных возможности регуляции их просвета.

Реологические свойства крови и микрореологические свойства эритроцитов выполняют роль интравазальных факторов регуляции микрокро-

вотока и оказывают существенное влияние на функционирование системы гемостаза. Эритроциты наряду со своей базовой функцией доставки кислорода являются активными регуляторами микрокровотока в соответствии с локальными метаболическими потребностями тканей, выполняющая роль сенсора гипоксии и регулятора сосудистого тонуса на уровне резистивных элементов микроциркуляторной сети.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галенок В.А., Гостинская Е.В., Диккер В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. Новосибирск. Наука, 1987. 257 с.
2. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. Гродно, 2003. 236 с.
3. Зинчук В.В., Муравьев А.В., Билицкая Е.С. и соавт. Влияние газотрансмиттеров и озона на микроциркуляцию эритроцитов и кислородтранспортную функцию крови // Тромбоз, гемостаз и реология. 2022. № 2. С. 73–83.
4. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 2. С. 32–39. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-32-39>
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, 2013. 496 с.
6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 272 с.
7. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. 178 с.
8. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Зинчук В.В., Тихомирова И.А., Остроумов Р.С. Гемореологические параметры у лиц с разным уровнем обеспечения организма кислородом: влияние оксида азота и сульфида водорода на микроциркуляторные характеристики эритроцитов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2021. № 4. С. 22–29. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.4.0993>
9. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Булаева С.В., Петровиченко Е.П., Малышева Ю.В. Влияние газотрансмиттера монооксида углерода на микроциркуляцию и эластичность мембран эритроцитов // Биологические мембраны. 2021. Т. 38. № 3. С. 217–224. <https://doi.org/10.31857/S0233475521030063>
10. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19(3). С. 90–98. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
11. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. М.: Медицина, 1985. 179 с.
12. Тихомирова И.А., Рябов М.М. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. № 20(4). С. 87–94. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94>
13. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. М.: Изд-во ГОУ ВПО “РГМУ”, 2004. 280 с.
14. Фок М.В. Некоторые вопросы биохимической физики, важные для врачей. М.: Наука, 1999. 76 с.
15. Adderley S.P., Sridharan M., Bowles E.A. et al. Protein kinases A and C regulate receptor-mediated increases in cAMP in rabbit erythrocytes // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2010. V. 298. P. H587–H593.
16. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hamash S.M. et al. Changes in the Blood Viscosity in Patients With SARS-CoV-2 Infection // Front. Med. 2022. 9:876017. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.876017>
17. Azarov I., Huang K.T., Basu S. et al. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. P. 39024–39032.
18. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19 // J. Thromb Haemost. 2021. V. 19. P. 3139–3153. <https://doi.org/10.1111/jth.15534>
19. Barshtein G., Ben-Ami R., Yedgar S. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis // Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2007. V. 5(4). P. 743–52. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.4.743>
20. Barvitenko N.N., Adragna N.C., Weber R.E. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance // Cell Physiol. Biochem. 2005. V. 15. P. 1–18. <https://doi.org/10.1159/000083634>
21. Barvitenko N.N., Aslam M., Filosa J. et al. Tissue Oxygen Demand in Regulation of the Behavior of the Cells in the Vasculature // Microcirculation. 2013. V. 20(6). P. 484–501. <https://doi.org/10.1111/micc.12052>
22. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Cellular determinants of low shear blood viscosity // Biorheology. 1997. V. 34(3). P. 235–247.
23. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics // Semin. Thromb. Hemost. 2003. V. 29(5). P. 435–50. : <https://doi.org/10.1055/s-2003-44551>
24. Baskurt O.K., Yalcin O., Meiselman H.J. Hemorheology and vascular control mechanisms // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004. V. 30. P. 169–178.
25. Baskurt O.K., Yalcin O., Ozdem S., Armstrong J.K., Meiselman H.J. Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation // Am. J. Physiol. 2004. V. 286. P. H222–H229.
26. Baskurt O.K., Meiselman H.J. RBC aggregation: more important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of in vivo blood flow in health and disease // Microcirculation. 2008. V. 15(7). P. 585–590. <https://doi.org/10.1080/10739680802107447>
27. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide // Crit. Care. 2003. V. 7(5). P. 359–73. <https://doi.org/10.1186/cc2353>
28. Baumgartner H.R., Haudenschild C. Adhesion of platelets to subendothelium // Ann N.Y. Acad. Sci. 1972. V. 201. P. 22–36.

29. *Bełtowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions // *J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012. V. 39(2). P. 168–78.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05623.x>
30. *Bergfeld G.R., Forrester T.* Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia // *Cardiovasc. Res.* 1992. V. 26. P. 40–47.
31. *Bogdanova A., Berenbrink M., Nikinmaa M.* Oxygen-dependent ion transport in erythrocytes // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2009. V. 195. P. 305–319.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01934.x>
32. *Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K., Deckmyn H.* Platelets at work in primary hemostasis // *Blood Rev.* 2011. V. 25(4). P. 155–67.  
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
33. *Brun J.-F., Varlet-Marie E., Myzja J., Mercier J., Raynaud de Mauverger E.* Extended physiological functions for erythrocyte deformability and aggregation beyond regulation of oxygen delivery? // *Series in Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 7–20.  
<https://doi.org/10.7546/SB.05.2022>
34. *Brun J.-F., Varlet-Marie E., Myzi J., de Mauverger E.R., Pretorius E.* Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis // *Metabolites*. 2022. V. 12.4.  
<https://doi.org/10.3390/metabo1201004.2021>
35. *Byrnes J.R., Wolberg A.S.* Red blood cells in thrombosis // *Blood*. 2017. V. 130(16). P. 1795–1799.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-745349>
36. *Cabel M., Meiselman H.J., Popel A.S., Johnson P.C.* Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1997. V. 272. № 41. P. H1020–1032.
37. *Chammas J., Delaney D., Chabaytah N., Abdulkarim S., Schwertani A.* COVID-19 and the cardiovascular system: insights into effects and treatments // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2021. V. 1–9. P. 1119–1127.
38. *Chen Y., Ju L.A.* Biomechanical thrombosis: the dark side of force and dawn of mechano-medicine // *Stroke & Vascular Neurology*. 2020. 5:e000302.  
<https://doi.org/10.1136/svn2019-000302>
39. *Chérif F., Laraba-Djebari F.* Bioactive Molecules Derived from Snake Venoms with Therapeutic Potential for the Treatment of Thrombo Cardiovascular Disorders Associated with COVID 19 // *The Protein J.* 2021. 1–43.  
<https://doi.org/10.1007/s10930-021-10019-4>
40. *Chien S.* Red cell deformability and its relevance to blood flow // *Ann. Rev. Physiol.* 1987. V. 49. P. 177–192.
41. *Cokelet G.R., Goldsmith H.L.* Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates // *Circ. Res.* 1991. V. 68. P. 1–17.
42. *Connes P., Tripette J., Mukisi-Mukaza M. et al.* Relationships between hemodynamic, hemorheological and metabolic responses during exercise // *Biorheology*. 2009. V. 46. P. 133–143.
43. *Deonikar P., Kavdia M.* Extracellular diffusion and permeability effects on NO-RBCs interactions using an experimental and theoretical model // *Microvasc. Res.* 2010. V. 79. P. 47–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.10.002>
44. *Dietrich H.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S., Dacey R.G. Jr.* Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2000. V. 278. P. H1294–H1298.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1294>
45. *Duling B.R., Berne R.M.* Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow // *Circ. Res.* 1970. V. 27. P. 669–678.
46. *Ellis C.G., Jagger J., Sharpe M.* The microcirculation as a functional system // *Critical Care*. 2005. V. 9(suppl 4). P. S3–S8.  
<https://doi.org/10.1186/cc3751>
47. *Ellsworth M.L., Pittman R.N.* Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 258. P. H1240–H1243.
48. *Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D. et al.* Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone // *Physiology*. 2009. V. 24. P. 107–116.  
<https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2008>
49. *Estevez B., Du X.* New concepts and mechanisms of platelet activation signaling // *Physiology*. 2017. V. 32. P. 16277.  
<https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2016>
50. *Fagrell B., Intaglietta M.* Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine // *J. Intern. Med.* 1997. V. 241(5). P. 349–62.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.125148000.x>
51. *Filosa J.A., Blanco V.M.* Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. P. 641–646.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
52. *Forconi S., Gori T.* Endothelium and hemorheology // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 53(1–2). P. 3–10.  
<https://doi.org/10.3233/CH-2012-1571>
53. *Foy B., Carlson J., Reinertsen E. et al.* Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection // *JAMA Netw. Open*. 2020. V. 3(9):e2022058.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
54. *Garcia-Herreros A., Yeh Y.-T., Peng Z., del Álamo J.* Cyclic Mechanical Stresses Alter Erythrocyte Membrane Composition and Microstructure and Trigger Macrophage Phagocytosis // *Adv. Sci. (Weinh)*. 2022. V. 9(20):e2201481.  
<https://doi.org/10.1002/advs.202201481>
55. *Gersh K.C., Nagaswami C., Weisel J.W.* Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes // *Thromb. Haemost.* 2009. V. 102(6). P. 1169–1175.  
<https://doi.org/10.1160/TH09-03-0199>
56. *Gillespie A.H., Doctor A.* Red blood cell contribution to hemostasis // *Front. Pediatr.* 2021. V. 9:629824.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.629824>
57. *Goldman D., Fraser G.M., Ellis C.G. et al.* Toward a multiscale description of microvascular flow regulation: O<sub>2</sub>-dependent release of ATP from human erythrocytes and the distribution of ATP in capillary networks // *Frontiers in Physiology*. 2012. V. 3. Article 246.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00246>
58. *Gonzalez-Alonso J., Richardson R.S., Saltin B.* Exercising skeletal muscle blood flow in humans responds to reduction in arterial oxyhaemoglobin, but not to altered free oxygen // *J. Physiol. (Lond)*. 2001. V. 530.

- P. 331–341.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.03311.x>
59. Goto S., Ikeda Y., Saldivar E., Ruggeri Z.M. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101. P. 479–486.
  60. Guerci P., Ergin B., Uz Z. et al. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats // *Anesth Analg.* 2019. V. 129(2). P. 598–607.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003918>
  61. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application // *Blood Purif.* 2020. V. 49(1–2). P. 143–150.  
<https://doi.org/10.1159/000503775>
  62. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014. V. 57(1). P. 73–83.  
<https://doi.org/10.3233/CH-131792>
  63. Hamlin S., Benedik P.S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics // *Crit. Care Nurs. Clin. N Am.* 2014. V. 26. P. 337–344.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.04.005>
  64. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M.W., Meiselman H.J. eds. IOS Press, 2007. 468 p.
  65. Huisjes R., Bogdanova A., van Solinge W.W. et al. Squeezing for Life – Properties of Red Blood Cell Deformability // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 656.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00656>
  66. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 2103–2109.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14975>
  67. Ilich A., Sparkenbaugh E.M., Wolberg A.S., Key N.S., Pawlinski R. Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots: comment // *J. Thromb. Haemost.* 2021. V. 19(11). P. 2893–2894.  
<https://doi.org/10.1111/jth.15512>
  68. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The Endothelium in Sepsis // *Shock.* 2016. V. 45(3). P. 259–70.  
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
  69. Jackson S.P. The growing complexity of platelet aggregation // *Blood.* 2007. V. 09(12). P. 5087–95.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-027698>
  70. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation // *Crit. Care.* 2016. V. 20(1). P. 319.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1485-0>
  71. Jacob M., Bruegger D., Rehm M. et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling’s principle and high cardiac interstitial albumin levels // *Cardiovascular Research.* 2007. V. 73. P. 575–586.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.11.021>
  72. Jagger J.E., Bateman R.M., Ellsworth M.L., Ellis C.G. Role of erythrocyte in regulating local O<sub>2</sub> delivery mediated by hemoglobin oxygenation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 280. P. H2833–H2839.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2833>
  73. Jensen F.B. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow // *J. Exp. Biol.* 2009. V. 212. P. 3387–3393.  
<https://doi.org/10.1242/jeb.023697>
  74. Jensen F.B., Rohde S. Comparative analysis of nitrite uptake and hemoglobin-nitrite reactions in erythrocytes: sorting out uptake mechanisms and oxygenation dependencies // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2010. V. 298. P. R972–R982.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00813.2009>
  75. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature.* 1996. V. 380. P. 221–226.
  76. Johnson P.C. The importance of red blood cell aggregation in vivo – the “pro” view // *Biorheology.* 1995. V. 32. № 2–3. P. 105–106.
  77. Joob B., Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report // *Am. J. Blood Res.* 2021. V. 11(1). P. 93–95.
  78. Kim S., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 3. P. H941–947.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645.2005>
  79. Koller A., Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 260. P. H862–H868.
  80. Koller A., Dornyei G., Kaley G. Flow-induced responses in skeletal muscle venules: modulation by nitric oxide and prostaglandins // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998. V. 275. P. H831–H836.
  81. Koller A., Toth P.J. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow // *Vasc. Res.* 2012. V. 49(5). P. 375–89.  
<https://doi.org/10.1159/000338747>
  82. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19 // *Biophys. J.* 2021. V. 120(14). P. 2838–2847.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>
  83. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection // *Cells.* 2020. V. 9(7). P. 1583.  
<https://doi.org/10.3390/cells9071583>
  84. Lang E., Lang F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: The suicidal erythrocyte death // *BioMed Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 513518.  
<https://doi.org/10.1155/2015/513518>
  85. Lanotte L., Mauer J., Mendez S. et al. Red cells’ dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. P. 13289–13294.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1608074113>
  86. Lee H., Na W., Lee B.-K., Lim C.-S., Shin S. Recent advances in microfluidic platelet function assays: Moving microfluidics into clinical applications // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019. V. 71(2). P. 249–266.  
<https://doi.org/10.3233/CH-189416>
  87. Leung Y.M., Kwan C.Y. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective // *Chin. J. Physiol.* 2008. V. 51(1). P. 1–6.
  88. Li Z., Delaney M.K., O’Brien K.A., Du X. Signaling during platelet adhesion and activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 2010. V. 30. P. 2341–2349.
  89. Lipowsky H. Microvascular Rheology and Hemodynamics // *Microcirculation.* 2005. V. 12. P. 5–15.  
<https://doi.org/10.1080/10739680590894966>
  90. Maier C.L., Truong A.D., Auld S.C. et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? // *Lancet.* 2020.

- V. 395(10239). P. 1758–1759.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31209-5)
91. *Martini J., Carpentier B., Chávez Negrete A. et al.* Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006. V. 35. № 1–2. P. 51–57.
  92. *Mauer J., Mendez S., Lanotte L. et al.* Flow-Induced Transitions of Red Blood Cell Shapes under Shear // *Phys. Rev. Lett.* 2018. V. 121(11). P. 118103.  
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.121.118103>
  93. *Maxwell M., Westein E., Nesbitt W.S. et al.* Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation // *Blood*. 2007. V. 109(2). P. 566–76.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-028282>
  94. *McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgwood C.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol*. 2020. V. 2(7). P. e437–e445.  
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
  95. *Mehri R., Mavriplis C., Fenech M.* Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system // *PLoS ONE*. 2018. V. 13(7). P. e0199911.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199911>
  96. *Mehta J.L., Calcaterra G., Bassareo P.P.* COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: lesson from the past // *Clin Cardiol*. 2020. V. 43(12). P. 1362–1367.  
<https://doi.org/10.1002/clc.23460>
  97. *Meiselman H.J.* In vivo correlates of altered RBC aggregation // *Biorheology*. 2002. V. 39. № 5. P. 629–636.
  98. *Miesbach W., Makris M.* COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020. V. 26. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
  99. *Mohandas N., Clark M.B., Jacobs M.S., Shohet S.B.* Analysis of factors regulating erythrocyte deformability // *J. Clin Invest*. 1980. V. 66. P. 563–573.
  100. *Mohandas N., Gallagher P.G.* Red cell membrane: past, present, and future // *Blood*. 2008. V. 112. P. 3939–3948.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
  101. *Munoz C.J., Lucas A., Williams A.T., Cabrales P.A.* Review on Microvascular Hemodynamics: The Control of Blood Flow Distribution, and Tissue Oxygenation // *Crit. Care Clin*. 2020. V. 36(2). P. 293–305.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.011>
  102. *Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H.* Signaling by Gasotransmitters // *Sci. Signal*. 2009. V. 2(68). P. 1–8.  
<https://doi.org/10.1126/scisignal.268re2>
  103. *Nader E., Nougier C., Boisson C. et al.* Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19 // *Am. J. Hematol*. 2022. V. 97(3). P. 283–292. Epub 2021 Dec 23. PMID: .  
<https://doi.org/10.1002/ajh.2644034939698>
  104. *Nougier C., Benoit R., Simon M. et al.* Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18(9). P. 2215–2219.  
<https://doi.org/10.1111/jth.15016>
  105. *Okada H., Yoshida S., Hara A., Ogura S., Tomita H.* Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: the role of endothelial glycocalyx protection // *Microcirculation*. 2020. V. 28(3). P. e12654.  
<https://doi.org/10.1111/micc.12654>
  106. *Olearczyk J.J., Stephenson A.H., Lonigro A.J., Sprague R.S.* Heterotrimeric G protein Gi is involved in a signal transduction pathway for ATP release from erythrocytes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004. V. 286. P. H940–H945.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00677.2003>
  107. *Ozuyaman B., Grau M., Kelm M., Merx M.W., Kleinbongard P.* RBC NOS: regulatory mechanisms and therapeutic aspects // *Trends. Mol. Med*. 2008. V. 14. P. 314–322.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.05.002>
  108. *Pantaleo A., De Franceschi L., Ferru E., Vono R., Turri F.* Current knowledge about the functional roles of phosphorylative changes of membrane proteins in normal and diseased red cells // *J. Proteomics*. 2010. V. 73. P. 445–455.  
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.08.011>
  109. *Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L.* The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020. V. 24(1). P. 353.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
  110. *Popel A.S., Johnson P.C.* Microcirculation and Hemorheology // *Annu. Rev. Fluid Mech*. 2005. V. 37. P. 43–69.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933>
  111. *Prabhakar N.R., Semenza G.L.* Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol. Rev*. 2012. V. 92. P. 967–1003.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2011>
  112. *Pries A.R., Secomb T.W., Gaetgens P.* The endothelial surface layer // *Pflugers Arch*. 2000. V. 440. P. 653–666.  
<https://doi.org/10.1007/s004240000307>
  113. *Radosinska J., Vrbjar N.* The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia // *Physiol Res*. 2016. V. 65 Suppl. 1. P. S43–54.  
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933402>
  114. *Reinhart W.H.* Platelets in vascular disease // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 53(1–2). P. 71–9.  
<https://doi.org/10.3233/CH-2012-1577>
  115. *Reinhart W.H., Piety N.Z., Deuel J.W. et al.* Washing stored red blood cells in an albumin solution improves their morphologic and hemorheologic properties // *Transfusion*. 2015. V. 55. P. 1872–1881.  
<https://doi.org/10.1111/trf.13052>
  116. *Renoux C., Fort R., Nader E., Boisson C. et al.* Impact of COVID-19 on red blood cell rheology // *Br. J. Haematol*. 2021. V. 192(4). P. e108–e111.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.17306>
  117. *Rogers S., Doctor A.* Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness // *Crit. Care Clin*. 2020. V. 36(2). P. 267–292.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
  118. *Roka-Moiia Y., Walk R., Palomares D.E. et al.* Platelet Activation via Shear Stress Exposure Induces a Differing Pattern of Biomarkers of Activation versus Biochemical Agonists // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 120(5). P. 776–792.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1709524>

119. *Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al.* Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis*. 2021. V. 24. P. 145–157. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7>
120. *Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M.* Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) // *Platelets*. 2020. V. 31:5. P. 627–632. <https://doi.org/10.1080/09537104>
121. *Saldanha C.* The role of the erythrocyte on humans with COVID-19 // *Series in Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 39–43. <https://doi.org/10.7546/SB.05.2022>
122. *Santamaría R., González-Álvarez M., Delgado R., Esteban S., Arroyo A.G.* Remodeling of the Microvasculature: May the Blood Flow Be With You // *Front. Physiol.* 2020. V. 11:586852. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.586852.eCollection2020>
123. *Sarelius I., Pohl U.* Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2010. V. 199. P. 349–365. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x>
124. *Schmid-Schönbein H.* Fähraeus-effect-reversal (FER) in compaction stasis (CS): microrheological and haemodynamic consequences of intravascular sedimentation of red cell aggregates // *Biorheology*. 1988. V. 25. P. 355–366.
125. *Schmid-Schönbein H., Gaehtgens P.* What is red cell deformability? // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1981. V. 156. P. 13–26.
126. *Segal S.S.* Regulation of blood flow in the microcirculation // *Microcirculation* 2005. V. 12. P. 33–45. <https://doi.org/10.1080/10739680590895028>
127. *Sheriff J., Malone L.E., Avila C. et al.* Shear-Induced Platelet Activation is Sensitive to Age and Calcium Availability: A Comparison of Adult and Cord Blood // *Cell Mol. Bioeng.* 2020. V. 13(6). P. 575–590. <https://doi.org/10.1007/s12195-020-00628-x>
128. *Simchon S., Jan K.M., Chien S.* Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow // *Am. J. Physiol.* 1987. V. 253(4 Pt 2). P. H898–H903.
129. *Singel D.J., Stamler J.S.* Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // *Annu Rev. Physiol.* 2005. V. 67. P. 99–145. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.060603.090918>
130. *Singhania N., Bansal S., Nimmatoori D.P. et al.* Current overview on hypercoagulability in COVID-19 // *Am. J. Cardiovasc Drugs*. 2020. V. 20(5). P. 393–403. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00431-z>
131. *Sluyter R.* P<sub>2X</sub> and P<sub>2Y</sub> receptor signaling in red blood cells // *Front. Mol. Biosci.* 2015. V. 2. P. 60. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00060.eCollection2015>
132. *Sprague R., Bowles E., Stumpf M. et al.* Rabbit erythrocytes possess adenyl cyclase type II that is activated by the heterotrimeric G proteins G<sub>s</sub> and G<sub>i</sub> // *Pharmacol. Rep.* 2005. V. 57(Suppl). P. 222–228.
133. *Sprague R.S., Bowles E.A., Hanson M.S. et al.* Prostacyclin analogs stimulate receptor-mediated cAMP synthesis and ATP release from rabbit and human erythrocytes // *Microcirculation*. 2008. V. 15. P. 461–471. <https://doi.org/10.1080/10739680701833804>
134. *Sridharan M., Bowles E.A., Richards J.P. et al.* Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel // *Am. J. Physiol-Heart Circ. Physiol.* 2012. V. 302. P. H553–H559. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00998.2011>
135. *Stamler J.S., Jia L., Eu J.P. et al.* Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient // *Science*. 1997. V. 276. P. 2034–2037.
136. *Stoltz J.F., Donner M., Muller S.* Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile // *Rev. Port. Hemorreal.* 1991. V. 5. № 2. P. 175–188.
137. *Suzuki Y., Tateishi N., Soutani M., Maeda N.* Flow behavior of erythrocytes in microvessels and glass capillaries: effects of erythrocyte deformation and erythrocyte aggregation // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996. V. 16. P. 187–194.
138. *Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al.* Arterial and venous thrombo-embolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. V. 76(10). P. 970–979. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>
139. *Tateishi N., Suzuki Y., Cicha I., Maeda N.* O<sub>2</sub> release from erythrocytes flowing in a narrow O<sub>2</sub>-permeable tube: effects of erythrocyte aggregation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 281. № 1. P. H448–H456. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.1.H448>
140. *Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. et al.* Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients // *J. Proteome Res.* 2020. V. 19(11). P. 4455–4469. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
141. *Tikhomirova I., Muravyov A., Petrochenko E., Malyshcheva Yu., Petrochenko A.* Blood rheology and clotting in presence of gasotransmitters NO and H<sub>2</sub>S // *Series on Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 53–60. <https://doi.org/10.7546/SB.07.2022>
142. *Tsai A.G., Johnson P.C., Intaglietta M.* Oxygen gradients in the microcirculation // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. P. 933–963. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2002>
143. *Tsuda K., Kimura K., Nishio I.* Leptin improves membrane fluidity of erythrocytes in humans via a nitric oxide-dependent mechanism—an electron paramagnetic resonance investigation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 297(3). P. 672–81. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02249-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02249-0)
144. *Tutwiler V., Litvinov R.I., Protopopova A. et al.* Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots // *J. Thromb. Haemost.* 2021. V. 19(8). P. 1990–2001. <https://doi.org/10.1111/jth.15407>
145. *Tuvia S., Moses A., Gulayev N., Levin S., Korenstein R.* Beta-adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes // *J. Physiol.* 1999. V. 516. P. 781–792.
146. *Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I.* The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care*. 2019. V. 23(1). P. 16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>

147. *Ulker P., Sati L., Celik-Ozenci C., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes // *Biorheology*. 2009. V. 46. P. 121–132. <https://doi.org/10.3233/BIR-2009-0532>
148. *Ulker P., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generation in red blood cells induced by mechanical stress // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010. V. 45. P. 169–175. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1293>
149. *Ulker P., Gunduz F., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generated by red blood cells following exposure to shear stress dilates isolated small mesenteric arteries under hypoxic conditions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 54(4). P. 357–69. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1618>
150. *Uyuklu M., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009. V. 41. P. 179–188. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1168>
151. *Vazquez B.Y.S., Cabrales P., Tsaia A.G., Intaglietta M.* Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011. V. 49. P. 29–36. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1454>
152. *Vicaut E.* Opposite effects of red blood cell aggregation on resistance to blood flow // *J. Cardiovasc. Surg.* 1995. V. 36. P. 361–368.
153. *Vogel D.J., Formenti F., Retter A.J., Vasques F., Camporota L.* A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *British J. Haematology*. 2020. V. 191. P. 390–393. <https://doi.org/10.1111/bjh.17128>
154. *Wei H.S., Kang H., Rasheed I.-Y.D. et al.* Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation // *Neuron*. 2016. V. 91(4). P. 851–862. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.016>
155. *Weisel J.W., Litvinov R.I.* Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2019. V. 17(2). P. 271–282. <https://doi.org/10.1111/jth.14360>
156. *Wihlborg A.-K., Malmsjo M., Eyyjolfsson A. et al.* Extracellular nucleotides induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor // *Br. J. Pharmacol.* 2003. V. 138. P. 1451–1458. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705186>
157. *Xu P., Zhou Q., Xu J.* Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann Hematol.* 2020. V. 99(6). P. 1205–12508. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
158. *Yalcin O., Uyuklu M., Armstrong J.K., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Graded alterations of RBC aggregation influence in vivo blood flow resistance // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. V. 287(6). P. H2644–H2650. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00534.2004>
159. *Yalcin O., Ulker P., Yavuzer U., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generation of endothelial cells exposed to shear stress in glass tubes perfused with red blood cell suspensions: role of aggregation // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. P. H2098–H2105. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00015.2008>
160. *Yu F.T., Armstrong J.K., Tripette J., Meiselman H.J., Cloutier G.* A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging // *J. Thromb. Haemost.* 2011. V. 9(3). P. 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04164.x>

## Blood Rheology and Microcirculation

I. A. Tikhomirova\*

*Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, 150000 Russia*

*\*e-mail: tikhom-irina@yandex.ru*

**Abstract**—The article discusses the features of the functioning of the microcirculation system, in particular, modern integrative ideas about the microcirculatory-tissue system, which provides blood supply and regulation of oxygen delivery in accordance with the metabolic needs of the tissue and organ. In this system, an important role belongs to the rheological properties of blood and the microrheological properties of erythrocytes, which act as intravascular regulators of microcirculation and have a significant impact on the functioning of the hemostasis system. In the implementation of the fundamental physiological function — oxygen supply to tissues matching their metabolic needs — erythrocytes play an active role, acting not only as a gas transporter, but also as a sensor of hypoxia and regulator of the endothelial vasodilatation function. The problems of dysfunction of the microcirculation and features of the rheological properties of blood in patients with severe COVID-19 are considered.

**Keywords:** microcirculation, blood rheological properties, regulation of blood flow, erythrocytes, blood clotting, COVID-19