

© Коллектив авторов, 2017

УДК 612.146.3: 616.151.4-073.213: 599.323.45

Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю.,
Чернышева Г.А., Плотников М.Б.

Гемореологические показатели у крыс SHR в периоды возрастания и стабильно высокого артериального давления

НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, 634028, г. Томск, пр. Ленина, д. 3

Цель исследования — изучить гемореологические параметры и их взаимосвязь в периоды возрастания и стабильно высокого артериального давления (АД) у крыс линии SHR. **Методика.** Эксперименты проведены на 30 крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и 40 крысах линии со спонтанной гипертензией (SHR). Гемореологические параметры (вязкость цельной крови и плазмы, гематокрит, концентрация плазменного фибриногена, агрегация и деформируемость эритроцитов) были изучены у крыс линии SHR в период возрастания (7—8 нед.) и период стабильно высокого (16—17 нед.) АД в сравнении с нормотензивными крысами того же возраста. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что в период развития артериальной гипертензии (возраст 7—8 нед.) у крыс линии SHR по сравнению с крысами линии WKY, наблюдается повышенная вязкость крови за счет возрастания величины гематокрита. В период стабильно высокого артериального давления (возраст 16—17 нед.) у крыс линии SHR вязкость крови выше, чем у крыс линии WKY, за счет повышенного гематокрита и эритроцитарной гиперагрегации. **Заключение.** Усиление агрегации эритроцитов у крыс линии SHR при отсутствии различий в содержании фибриногена с крысами линии WKY, позволяет предполагать, что это может быть результатом изменения структуры эритроцитарных мембран. Анализ динамики и корреляционных взаимосвязей гемореологических параметров у крыс линии SHR в периоды возрастания и стабильно высокого артериального давления указывают на участие реологических свойств крови в процессе формирования артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; SHR; WKY; вязкость крови; агрегация эритроцитов.

Для цитирования: Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Чернышева Г.А., Плотников М.Б. Гемореологические показатели у крыс SHR в периоды возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 51—57.

Для корреспонденции: Плотников Марк Борисович, доктор биол. наук, проф., заведующий отделом фармакологии НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, e-mail: mbr2001@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-25-00017).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.05.2016

Aliev O.I., Anishhenko A.M., Sidehmenova A.V., Shamanaev A.Y., Chernysheva G.A., Plotnikov M.B.

Hemoreological parameters in spontaneously hypertensive rats during the stages of increasing and stable blood pressure

Research Institute of Pharmacology named after E.D. Goldberg, Tomsk NSMC, Tomsk, Lenina av., 3, 634028, Russia

The purpose was to study hemoreological parameters and their correlations with the blood pressure (BP) in SHR rats at the periods of increasing and stable high BP as compared to normotensive rats WKY. **Methods.** The experiments were carried out on 30 Wistar-Kyoto (WKY) and 40 spontaneously hypertensive rats (SHRs). During (7—8 week) and after (16—17 week) the increasing of the blood pressure, hemoreological parameters (blood and plasma viscosity, hematocrit, plasma fibrinogen concentration, RBC aggregation and deformability) were measured in SHRs and were compared to normotensive rats. **Results.** It was shown that during the increasing of the blood pressure (7—8 week) SHRs have increased blood viscosity due to the high hematocrit values. At the stable stages (16—17 week) SHRs also have increased blood viscosity and high hematocrit values, but moreover RBC hyperaggregation was observed. **Conclusion.** Enhancement of RBC aggregation in SHR rats with no difference in fibrinogen rats supposes that it may be the result of changes in the structure of erythrocyte membranes. Analysis of the dynamics and the correlation relationships between hemoreological parameters and blood pressure in SHRs shows the magnitude of the hemoreological parameters in the pathogenesis of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension; SHR; WKY; blood viscosity; erythrocyte aggregation.

For citation: Aliev O.I., Anishhenko A.M., Sidehmenova A.V., Shamanaev A.Y., Chernysheva G.A., Plotnikov M.B. Hemoreological parameters in spontaneously hypertensive rats during the stages of increasing and stable blood pressure. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(1): 51–57. (in Russ.).

For correspondence: Mark B. Plotnikov, DSc., Professor, Head, Department of Pharmacology, Research Institute of Pharmacology named after E.D. Goldberg, Tomsk NSMC, 3 Lenin St., Tomsk 634028, Russia, e-mail: mbp2001@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (project N 14-25-00017).

Information about authors:

Aliev O.I. [http:// orcid.org/0000-0001-9788-1235](http://orcid.org/0000-0001-9788-1235)

Anishhenko A.M. [http://orcid.org/ 0000-0002-8377-4129](http://orcid.org/0000-0002-8377-4129)

Sidehmenova A.V. <http://orcid.org/0000-0003-3171-667X>

Shamanaev A.Y. <http://orcid.org/0000-0003-2348-1444>

Chernysheva G.A. <http://orcid.org/0000-0002-6438-5734>

Plotnikov M.B. <http://orcid.org/0000-0003-2348-1444>

Received 25.05.2016

Введение

Реологические свойства крови — одна из детерминант, определяющих величину кровотока на различных уровнях. Вязкость крови на системном уровне является компонентом периферического сопротивления [1]. Изменение напряжения сдвига на стенке артерий, запускает механизм эндотелийзависимой вазодилатации [2]. Агрегация и деформируемость эритроцитов играют значимую роль на микроциркуляторном уровне [3, 4]. В настоящее время вовлеченность изменений реологических свойств крови в патогенез ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии, не вызывает сомнения [5, 6]. В большом количестве исследований показано наличие сдвигов гемореологических параметров как при артериальной гипертензии у человека, так и на различных экспериментальных моделях артериальной гипертензии у животных [7, 8]. Вместе с тем, вопрос о том, что нарушения реологических свойств крови являются следствием повышенного артериального давления или, наоборот, являются одной из причин формирования гипертензии остается нерешенным [9—11]. Подходом к решению данной задачи может быть исследование реологических свойств крови в различные периоды развития артериальной гипертензии.

Цель работы — исследование гемореологических параметров и их взаимосвязи на стадии возрастания артериального давления (АД) и на стадии стабильно высокого АД на модели спонтанной артериальной гипертензии у крыс.

Методика

Эксперименты проведены на животных категории SPF: 30 нормотензивных крысах самцах линии Wistar-Kyoto (WKY) и 40 крысах самцах линии SHR со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats), полученных из вивария ИБХ РАН, г.Пушино. В виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура — 20—24°C, относительная влажность — 50 ± 20%, воздухообмен 12—15 объемов помещения в час, световой режим — 12:12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 93062015).

Гемореологические параметры у крыс оценивали в возрасте 7—8 нед. (15 животных линии WKY массой 165 ± 10 г и 20 животных линии SHR массой 156 ± 2 г) и в возрасте 16—17 нед. (15 животных линии WKY массой 326 ± 5 г и 20 животных линии SHR массой 296 ± 8 г). У крыс линии SHR возраст 7—8 нед. приходится на период возрастания АД, а возраст 16—17 нед. — на период стабильно высокого АД.

У бодрствующих крыс АД определяли у корня хвоста с помощью блока неинвазивного измерения

артериального давления у мелких животных NIBP200A («Biopac Systems, Inc.», США), соединенного с высокоскоростной системой сбора данных MP150 («Biopac Systems, Inc.», США). Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150». Все манипуляции с животными выполняли в утренние часы. Перед началом исследования крыс несколько раз помещали в удерживающую камеру, чтобы адаптировать их к экспериментальным процедурам. Измерение АД проводили при постоянной температуре (32°C), для чего использовали блок для подогрева животных TAILHEAT.

Для оценки гемореологических параметров пробы крови в объеме 2,5 мл забирали у наркотизированных крыс (тиопентал натрий, 80 мг/кг) из левой общей сонной артерии. Кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Вязкость цельной крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro с системой «конус/плоскость» при температуре 36°C в диапазоне скоростей сдвига от 15 до 450 с⁻¹, вязкость плазмы — при скорости сдвига 450 с⁻¹. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах (центрифуга РС-6, 2000 об./мин, время центрифугирования 15 мин) и выражали в процентах. Концентрацию фибриногена в плазме оценивали методом тромбообразования Клауса с использованием набора реагентов для определения концентрации фибриногена «Фибриноген-тест» на гемокоагулометре «Cormay KG-4». Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе RheoScan-AnD 300. Агрегацию эритроцитов оценивали методом силектометрии [12], деформируемость эритроцитов — методом эктацитометрии в диапазоне напряжений сдвига 1—20 Па [13]. После забора крови животных умерщвляли дополнительным введением наркозного средства.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 8.0». Рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку

среднего значения. Межгрупповые различия оценивали с использованием непараметрических тестов Краскела—Уоллиса и Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь параметров оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

У крыс SHR в возрасте 7—8 недель средние значения систолического АД превышали значения аналогичных показателей у крыс WKY на 19% (табл. 1).

В период возрастания АД у крыс SHR вязкость цельной крови в диапазоне скоростей сдвига 15—450 с⁻¹ изменялась от $6,05 \pm 0,17$ до $3,53 \pm 0,05$ мПа·с, что статистически значимо выше по сравнению со значениями у крыс линии WKY аналогичного возраста, у которых вязкость крови в диапазоне скоростей сдвига 15—450 с⁻¹ изменялась от $4,88 \pm 0,21$ до $3,33 \pm 0,07$ мПа·с (рис. 1, А).

В возрасте 7—8 нед. у крыс линии SHR гематокрит был статистически значимо выше по сравнению с величиной показателя ($43 \pm 1\%$) у животных линии WKY (табл. 1). У крыс линий SHR и WKY (7—8 нед.) значения вязкости плазмы и фибриногена соответственно статистически значимо между собой не различались (табл. 1). Полупериод агрегации эритроцитов и агрегационный индекс у крыс линии SHR статистически значимо не отличается от аналогичных значений крыс линии WKY (рис. 2). Индекс элонгации эритроцитов в группе гипертензивных животных изменялся в диапазоне напряжений сдвига 1—20 Па и статистически значимо не отличался от соответствующих значений у нормотензивной линии животных (табл. 2).

Таким образом, в период развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR по сравнению с крысами линии WKY, наблюдается повышенная вязкость крови за счет возрастания величины гематокрита.

Таблица 1

Систолическое артериальное давление (САД), гематокрит, вязкость плазмы и содержание фибриногена в плазме у крыс линии SHR в периоды возрастания (возраст 7—8 нед.) и стабильно высокого артериального давления (возраст 16—17 нед.) и у нормотензивных крыс линии WKY соответствующего возраста

| Возраст | Группа | САД, мм рт.ст. | Гематокрит, % | Вязкость плазмы, мПа·с | Фибриноген, г/л |
|------------|--------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|
| 7—8 нед. | WKY | 133 ± 5 | 43 ± 1 | 1,00 ± 0,01 | 1,80 ± 0,08 |
| | SHR | 158 ± 4* | 46 ± 1* | 1,01 ± 0,01 | 1,76 ± 0,07 |
| 16—18 нед. | WKY | 125 ± 4 | 46 ± 1 ⁺ | 1,04 ± 0,01 ⁺ | 1,87 ± 0,09 |
| | SHR | 188 ± 5** | 48 ± 1** | 1,04 ± 0,01 ⁺ | 1,94 ± 0,14 |

Примечание. * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у крыс линии WKY соответствующего возраста; ⁺ — статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у крыс в возрасте 7—8 нед.

Таблица 2

Индекс элонгации эритроцитов при различных напряжениях сдвига у крыс линии SHR в периоды возрастания (возраст 7—8 нед.) и стабильно высокого артериального давления (возраст 16—17 нед.) и у нормотензивных крыс линии WKY соответствующего возраста

| Возраст | Группа | Напряжение сдвига, Па | | | | |
|------------|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1 | 3 | 7 | 10 | 20 |
| 7—8 нед. | WKY | 0,226 ± 0,006 | 0,370 ± 0,004 | 0,465 ± 0,003 | 0,498 ± 0,001 | 0,537 ± 0,002 |
| | SHR | 0,216 ± 0,005 | 0,368 ± 0,003 | 0,456 ± 0,003 | 0,487 ± 0,003 | 0,535 ± 0,003 |
| 16—18 нед. | WKY | 0,207 ± 0,004 ⁺ | 0,352 ± 0,003 ⁺ | 0,442 ± 0,003 ⁺ | 0,472 ± 0,002 ⁺ | 0,516 ± 0,003 ⁺ |
| | SHR | 0,203 ± 0,006 ⁺ | 0,347 ± 0,003 ⁺ | 0,441 ± 0,002 ⁺ | 0,473 ± 0,002 ⁺ | 0,520 ± 0,002 ⁺ |

Примечание. ⁺ — статистически значимое различие (p<0,05) по сравнению со значениями у крыс в возрасте 7—8 нед.

У крыс SHR в возрасте 16—17 нед. систолическое АД было выше на 50%, чем у крыс WKY.

В период стабильно высокого АД у крыс SHR вязкость цельной крови в диапазоне скоростей сдвига 15—450 с⁻¹ была статистически значимо выше (на 15—19%) как по сравнению с линией крыс WKY аналогичного возраста, так и на 12—16% по сравнению с крысами линии SHR в возрасте 7—8 нед. У крыс линии WKY величина вязкости крови в возрасте 16—17 нед. была также статистически значимо выше (на 7—16%) по сравнению с периодом 7—8 нед. (рис. 1, Б).

У крыс линии SHR, как и у крыс линии WKY с возрастом наблюдалось статистически значимое увеличение гематокрита. К 16-й—18-й нед. жизни у крыс линии SHR гематокрит был статистически значимо выше по сравнению с величиной показателя у животных линии WKY аналогичного возраста (табл. 1). У крыс линий SHR и WKY значения вязкости плазмы значимо не различались (табл. 1), содержание фибриногена в плазме статистически значимо между собой также не различались. Полу период агрегации эритроцитов и агрегационный индекс у крыс линии SHR в возрасте 16—17 нед. статистически значимо отличались как от величин показателей

у крыс линии WKY соответствующего возраста, так и от значений у крыс SHR в период возрастания АД. Данные свидетельствуют об усилении агрегации эритроцитов (рис. 2).

Индекс элонгации эритроцитов в группе гипертензивных животных в возрасте 16—18 нед. в диапазоне напряжений сдвига 1—20 Па значимо не отличался от соответствующих значений у нормотензивной линии животных (табл. 2). Индекс элонгации эритроцитов у крыс линий SHR и WKY в возрасте 16—17 нед. во всем исследованном диапазоне скоростей сдвига был статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными значениями в возрасте 7—8 нед. (табл. 2).

Таким образом, к 16-й — 18-й нед. как у крыс линии WKY, так и у линии SHR произошло изменение величины ряда гемореологических параметров по сравнению с 7—8 нед. жизни. Наблюдался рост гематокрита, вязкости плазмы, снижение индекса элонгации эритроцитов и соответственно увеличение вязкости крови во всем диапазоне исследованных скоростей сдвига. В период стабильно высокого АД у крыс линии SHR вязкость крови выше, чем у крыс линии WKY, за счет повышенного гематокрита и эритроцитарной гиперагрегации. Усиление агрегации эритро-

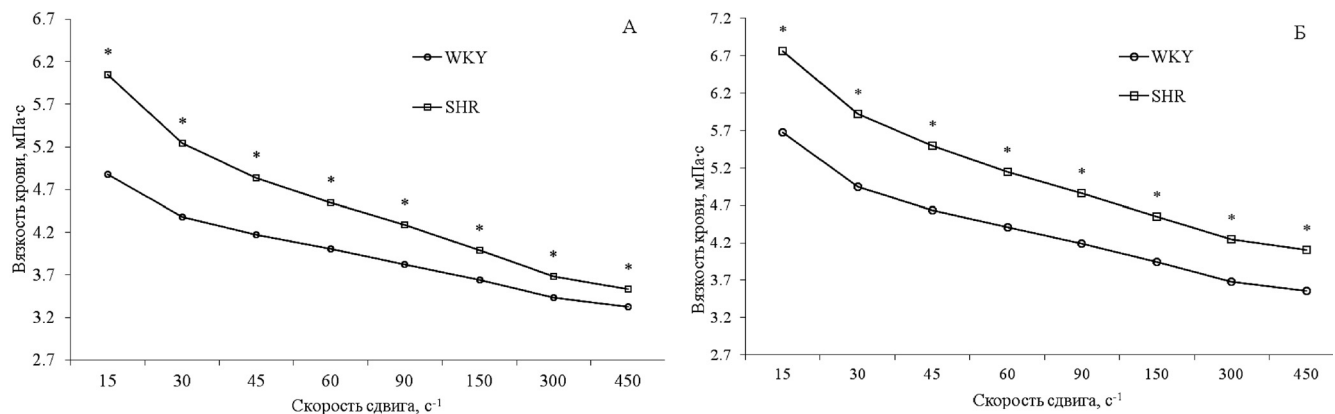


Рис. 1. Вязкость цельной крови у крыс SHR и WKY в возрасте 7—8 нед. в период возрастания артериального давления (А) и в период стабильно высокого артериального давления (Б).

цитов у крыс линии SHR при отсутствии различий в содержании фибриногена с крысами линии WKY, позволяет предполагать, что это может быть результатом изменения структуры эритроцитарных мембран.

Полученные данные показали наличие значимого различия гемореологических параметров в четырех сформированных группах исследования. Эти различия были связаны как с возрастом, так и с принадлежностью к линии гипертензивных или нормотензивных животных. На этапе возрастания АД у крыс линии SHR повышенный гематокрит вполне закономерно приводил к более высоким значениям вязкости крови. Увеличение гематокрита является характерным для линии SHR и наблюдается еще в период до значимого повышения АД по сравнению с нормотензивными линиями крыс [14]. Несмотря на то, что другие гемореологические параметры нормотензивных и гипертензивных крыс в данный период не различались, характер корреляционных взаимосвязей вязкости крови с параметрами, ее определяющими внутри каждой из линий крыс существенно отличался. У крыс линии WKY статистически значимая положительная корреляция средней силы выявлена только между вязкостью крови в диапазоне скоростей сдвига $45\text{--}90\text{ c}^{-1}$ и гематокритом ($r = +0,52\text{--}+0,54$, $p < 0,05$). Значимые взаимосвязи вязкости крови с другими гемореологическими параметрами отсутствовали. У крыс линии SHR, вязкость крови во всем исследованном диапазоне скоростей сдвига значимо коррелировала с гематокритом ($r = +0,64\text{--}+0,80$, $p < 0,05$). Кроме того, была выявлена положительная корреляция средней и высокой силы ($r = +0,56\text{--}+0,84$, $p < 0,05$) между индексом элонгации эритроцитов при напряжениях сдвига $3\text{--}20\text{ Па}$ и вязкостью крови во всем исследованном диапазоне. На

первый взгляд, данный положительный коэффициент корреляции представляется «аномальным», так как более высокой деформируемости эритроцитов должны соответствовать сниженные значения вязкости крови. Однако вязкость крови является интегральным показателем вклада различных факторов (гематокрит, вязкость плазмы, содержание фибриногена, агрегация и деформируемость эритроцитов), изменяться которые могут как независимо друг от друга, так и взаимосвязано, влияя в различном направлении и в разной степени. В данном случае, вероятно, чем выше гематокрит у животного, тем больше молодых форм эритроцитов с улучшенной деформируемостью [15, 16], что отражается в конечном итоге, в подобной картине корреляционных взаимосвязей. На данном этапе у крыс SHR повышение гематокрита можно рассматривать как типичную компенсаторную реакцию на тканевую гипоксию, однако это ведет к повышению вязкости крови и еще большему увеличению периферического сопротивления.

К 16—17 нед. жизни картина корреляционных связей между вязкостью крови и факторами, ее определяющими менялась как у нормотензивных, так и гипертензивных крыс. Так, у крыс линии WKY наблюдалась закономерная взаимосвязь вязкости крови на низких скоростях сдвига ($15\text{--}90\text{ c}^{-1}$) и показателями, характеризующими агрегационную активность эритроцитов. Вязкость крови коррелировала как с полупериодом агрегации эритроцитов ($r = -0,52\text{--}-0,54$, $p < 0,05$), так и с индексом агрегации ($r = +0,55\text{--}+0,64$, $p < 0,05$). У крыс линии SHR в период стабильно высокого АД, так же, как и в период возрастания АД, сохранялась высокая корреляция между вязкостью крови во всем исследованном диапазоне скоростей сдвига и гематокритом ($r = +0,68\text{--}+0,91$, $p < 0,05$). При этом исчезала

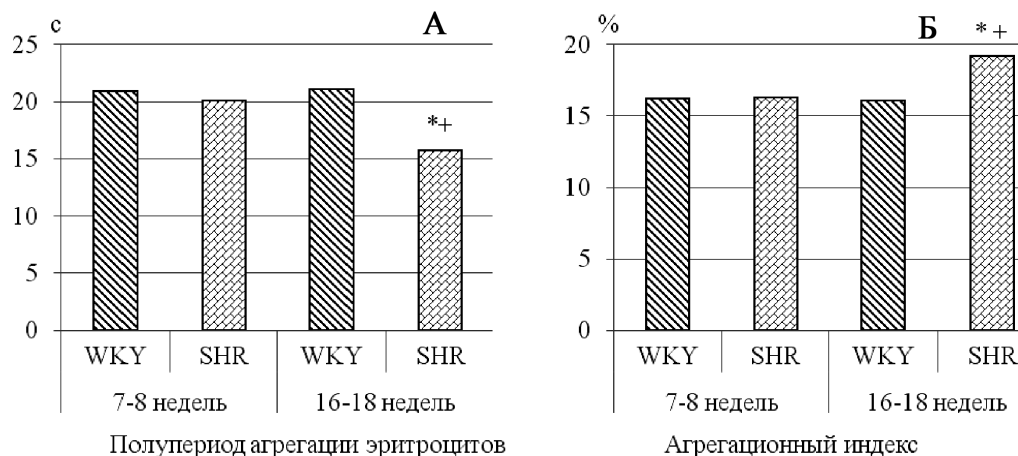


Рис. 2. Полупериод агрегации эритроцитов (А) и агрегационный индекс (Б) у крыс SHR и WKY в периоды возрастания АД и стабилизации высокого АД.

взаимосвязь вязкости крови и индекса элонгации эритроцитов. Корреляционные взаимосвязи показателей эритроцитарной агрегации с вязкостью крови у крыс SHR в период стабильно высокого АД отличались как качественно, так и количественно от нормотензивных крыс соответствующего возраста. Наблюдалась отрицательная корреляция высокой силы между вязкостью крови в области низких скоростей сдвига и полупериодом агрегации эритроцитов ($r = -0,72$ — $-0,79$, $p < 0,05$). Наряду с этим вязкость крови и в области высоких скоростей сдвига (150 — 450 c^{-1}) также коррелировала с полупериодом агрегации эритроцитов ($r = -0,59$ — $-0,71$, $p < 0,05$). У агрегационного индекса выявлена слабая корреляция с вязкостью крови в диапазоне скоростей сдвига 300 — 450 c^{-1} ($r = +0,45$ — $+0,48$, $p < 0,05$) и корреляция средней силы ($r = +0,59$ — $+0,75$, $p < 0,05$) с вязкостью крови в диапазоне 150 — 450 c^{-1} . О повышении агрегации эритроцитов при артериальной гипертензии известно достаточно давно [17]. Известно также, что для разрушения эритроцитарных агрегатов достаточно невысоких сдвиговых напряжений [18]. Однако полученные данные показывают, что в период стабильно высокого АД агрегация эритроцитов связана с вязкостью крови на таких скоростях сдвига, которые характерны для резистивных сосудов (артерий и артериол) и, следовательно, может вносить определенный вклад в общее периферическое сопротивление.

Заключение

Среди ряда механизмов, участвующих в развитии и течении артериальной гипертензии, основное внимание уделяют общему периферическому сопротивлению сосудов и сердечному выбросу [19]. Эти показатели являются главными мишенями основных классов антигипертензивных средств (блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, альфа-блокаторы и др.). Вместе с тем, кровоток в сосудах зависит не только от их тонуса, но и от вязкости крови [20]. Проведенные исследования динамики и взаимосвязи гемореологических параметров у крыс линии SHR в периоды возрастания и стабильно высокого АД позволяют говорить о вовлечении факторов, влияющих на реологические свойства крови в процесс формирования артериальной гипертензии. Одним из существенных, в этом отношении, гемореологических параметров является гематокрит. У крыс SHR гематокрит повышен как в период возрастания, так и в период стабильно высокого АД. Вне зависимости от того, компенсаторная это реакция на раннюю тканевую гипоксию или генетическая особенность присущая данной линии, эти изменения приводят к увеличению вязкости крови

и как следствие, повышению периферического сопротивления. В период стабильно высокого АД наряду с гематокритом возрастает и агрегация эритроцитов, вызывая еще большее увеличение вязкости крови. Сдвиги гемореологических параметров происходят не одновременно, а формируются в течение всего периода развития артериальной гипертензии, что указывает на значимость их участия в процессах компенсации и декомпенсации кровообращения.

References

1. Lowe G.D. Blood rheology in arterial disease. *Clinical Science*. 1986; 71(2): 137-46.
2. Rush J.W.E., Ford R.J. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37(1-2): 187-92.
3. Cicco G., Carbonara M.C.; Stingi G.D., Pirrelli A. Cytosolic calcium and hemorheological patterns during arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2001; 24(1): 25-31.
4. Cho S., Namgung B., Kim H.S., Leo H.L., Kim S. Effect of erythrocyte aggregation at pathological levels on NO/O₂ transport in small arterioles. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015; 59(2):163-75.
5. Pop G.A., Duncker D.J., Gardien M., Vranckx P., Versluis S., Hasan D., Slager C.J. The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002; 10(12): 512-6.
6. Jung F., Pindur G., Ohlmann P., Spitzer G., Sternitzky R., Franke R.P., Leithduser B., Wolf S., Park J.W. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology*. 2013; 50(5-6): 241-255.
7. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Koltunov A.A., Maslov M.Y. Hyperviscosity syndrome in spontaneously hypertensive rats: an analysis of the adequacy of the model. *Byulleten Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 1998; 126(8): 150-1. (in Russian)
8. Windberger U., Bartholovitsch A. Hemorheology in spontaneous animal endocrinopathies. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31(3): 207-15.
9. Meiselman H. Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 21(3-4): 195-200.
10. Bogar L. Hemorheology and hypertension: not «chicken or egg» but two chickens from similar eggs. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2002; 26 (2): 81-83.
11. Meiselman H.J., Baskurt O.K. Hemorheology and hemodynamics: Dove andare? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 35 (1-2): 37-43.
12. Shin S., Yang Y., Suh J. Microchip-based cell aggregator using stirring-disaggregation mechanism. *Korea-Australia Rheology Journal*. 2007; 19(3): 109-15.
13. Shin S., Ku Y., Park M., Suh J. Measurement of red cell deformability and whole blood viscosity using laser-diffraction slit rheometer. *Korea-Australia Rheology Journal*. 2004; 16(2): 85-90.
14. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidkhenova A.V., Shamanaev A. Yu., Fedorova E.P. Dynamics of blood pressure and quantity indices of erythrocytes in SHR in early period of arterial hypertension forming. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2015; 101(7): 822-8. N. (in Russian)

15. Tillmann W., Levin C., Prindull G., Schroter W. Rheological property of young and aged human erythrocytes. *Klin. Wochenschr.* 1980; 58 (11): 569-74.

16. Hashimoto S., Mochizuki S., Morita Y., Otani H., Imamura H., Iwasaka T. Effect of aging on deformability of erythrocytes in shear flow. *Systemics, cybernetics and informatics.* 2005; 3(1): 90-93.

17. Lominadze D., Schuschke D.A., Joshua I.G., Dean W.L. Increased ability of erythrocytes to aggregate in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 2002; 24(5): 397-406.

18. Baskurt O., Meiselman H. Cellular determinants of low-shear blood viscosity. *Biorheology.* 1997; 34(3): 235-247.

19. Shevchenko O.P., Praskurnichij E.A., Jahno N.N. *Arterial hypertension and cerebral stroke [Arterial'naya gipertoniya i cerebral'nyy insult]*. Moscow: Reafarm; 2001. (in Russian)

20. Hoiegggen A., Fossum E., Nesbitt S.D., Palmieri V., Kjeldsen S.E. Blood viscosity, plasma adrenaline and fasting insulin in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. ICARUS, a LIFE Substudy. Insulin CA-Rotids US Scandinavica. *Blood Press.* 2000; 9 (2-3): 83-90.

Сведения об авторах:

Алиев Олег Ибрагимович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Анищенко Анна Марковна, доктор мед. наук, науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Сидехменова Анастасия Викторовна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Шаманаев Александр Юрьевич, канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Чернышева Галина Анатольевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга