

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ТИМОШЕНКО КАТЕРИНА РУСЛАНІВНА

УДК 612.135:613.73-053.81

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПЕРЕБУДОВИ
МІКРОГЕМОДИНАМІКИ ПРИ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНОГО
НАВАНТАЖЕННЯ**

03.00.13 – Фізіологія людини і тварин

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі гіпоксії Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

Науковий керівник: доктор біологічних наук
Розова Катерина Всеволодівна,
провідний науковий співробітник відділу гіпоксії
Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України


Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Філіппов Михайло Михайлович,
професор кафедри медико-біологічних дисциплін
Національний університет фізичного
виховання і спорту України
Заслужений діяч науки і техніки України

доктор медичних наук
Асанов Ервін Османович,
головний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів
Державна установа «Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Захист дисертації відбудеться «9» липня 2020 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ-24, вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України та на сайті інституту:
http://biph.kiev.ua/en/Specialized_Scientific_Council

Автореферат розісланий 6 червня 2020 р.



Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук

О.П. Любанова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зміни функцій серцево-судинної системи під впливом м'язової діяльності привертають увагу фізіологів, медиків та фахівців у галузі фізичної культури і спорту, адже на даний час спорт все глибше проникає в життя і розглядається до певної міри антистресовим фактором (Михайлов П.В. та ін., 2012). Зростання спортивних результатів та можливість виконання фізичних вправ багато в чому залежить від збільшення функціональних можливостей серцево-судинної системи, що, як правило, є лімітуючим фактором для формування компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на фізичні навантаження (Филиппов М.М. и др., 2014; Cook S.V. et al., 2017). Однак, слід зазначити, що адаптивні перебудови структури і функцій даної системи до теперішнього часу вивчені недостатньо в зв'язку з їх неоднозначністю і різноспрямованістю (Михайлов П.В. та ін., 2012; Hearon C.M Jr., 2016).

Однією з важливих ланок функції серцево-судинної системи, особливо при навантаженнях, є регуляція мікроциркуляції крові (МЦК) в судинах. Незважаючи на те, що дослідження мікроциркуляції і тестування мікроциркуляторних змін та розладів проводяться вже протягом десятків років (Кирилина Т.В. та ін., 2009; Крупаткин А.И., Сидоров В.В. 2016), і на теперішній час проблема є важливою і надзвичайно актуальною (Сидоряк Н.Г. та ін., 2011; Mitropoulos A. et al., 2019). Її актуальність пояснюється тим, що мікроциркуляторне русло є саме тим місцем, де реалізується транспортна функція серцево-судинної системи - це функціональний комплекс який забезпечує регуляцію кровонаповнення органів; транскapілярний обмін, який створює необхідний для життя тканинний гомеостаз; є динамічним здійсненням функцій органів і тканин, тобто виконує дренажно-депонуючу функцію (Куприянов В.В. та ін., 1975; Власова С.В. та ін., 2012; Гребенюк Л.А., 2014).

Загалом, дослідники відзначають суперечливість даних, що стосуються реакції МЦК та формування її адаптивної відповіді на фізичні навантаження різної тривалості та інтенсивності (Anthierens A. et al., 2019). Такі відмінності обумовлюються перш за все, тим, що функціональна архітекtonіка мікроциркуляторного русла постійно змінюється, пристосовується до потреб органів у постачанні крові. Наприклад, досить складною є реакція з боку зміни щільності та структури функціонуючих капілярів. За даними одних дослідників (Козлов В.И., 2015), як навантаження малої потужності, так і важка м'язова робота призводить до збільшення щільності функціонуючих капілярів. На думку інших (Кудря О.Н., 2011) - спостерігається протилежна картина: при високоінтенсивному фізичному навантаженні щільність функціонуючих капілярів (особливо в неактивних тканинах) може знижуватися. Дослідження останнього часу свідчать, що саме щільність і структура функціонуючих капілярів найбільшою мірою та різноспрямовано змінюються при різних функціональних станах, стаючи одними з найбільш лабільних параметрів мікроциркуляторного русла (Козлов В.И., 2011; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2016). Такі протиріччя можуть бути пов'язаними з недосконалістю алгоритму вивчення МЦК, що вказує на необхідність проведення об'єктивної кількісної оцінки стану

мікроциркуляторного русла, морфологічної оцінки його параметрів і їх змін, які відбуваються під впливом на організм фізичних навантажень. Тим більше, що до теперішнього часу не проводилося цілеспрямованих досліджень взаємозв'язку структури та функції в системі мікрогемодинаміки, а надто у співставленні зі ступенем тренуваності організму.

За останні 10 років використання лазерної доплерівської флоуметрії для оцінки стану МЦК значно розширило можливості її вивчення як в експериментальних, так і в клінічних умовах. Однак залишається цілий ряд недостатньо вивчених механізмів, котрі обумовлюють зміни мікроциркуляції під впливом фізичного навантаження (Todea C.D. et al., 2016). Дослідження механізмів адаптації МЦК, на думку одного з основоположників вивчення мікроциркуляції В. В. Купріянова (Купріянов В.В., 1975), вимагає точного знання всіх структурно-приспосувальних перебудов, що регулюють гемоциркуляцію в тканинах. Саме кількісне визначення параметрів мікроциркуляції дозволяє оцінити її функціональний стан з урахуванням розподілу крові по судинах, щільності та ультраструктури функціонуючих капілярів. При цьому особливий інтерес представляють дослідження, що стосуються стану та особливостей мікроциркуляції при м'язовій діяльності, особливо в зіставленні зі ступенем тренуваності організму (Иванова Н.В., 2011; Joyner M.J., Casey D.P., 2015).

Вивчення змін МЦК під впливом фізичного навантаження представляє загальнофізіологічний інтерес задля з'ясування механізмів адаптивних змін в організмі на морфологічному, метаболічному і регуляційних рівнях, а також має важливе значення для фізіології спорту та спортивної медицини (Кудря О.Н., 2011; Bilski J. et al., 2019; Mitropoulos A. et al., 2019).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках наукової тематики відділу з вивчення гіпоксичних станів «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах», 2017-2019 (№ держреєстрації 0116U004474) та наукової тематики Міжвідомчої лабораторії медико-біологічного моніторингу Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького і Таврійського державного агротехнологічного університету «Вікові особливості реактивності серцево-судинної системи та мікроциркуляції крові у студентів і спортсменів при дії фізичного навантаження», 2014-2016 (№ держреєстрації 0114 U002927) в рамках договору про співпрацю між Інститутом фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України і Мелітопольським державним педагогічним університетом ім. Богдана Хмельницького на 2016-2021 гг.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – дослідити особливості структурно-функціональних перебудов та взаємозв'язків в системі мікрогемодинаміки при адаптації до дозованого фізичного навантаження в залежності від тренуваності організму.

Для досягнення мети було поставлено такі **завдання**:

1. Встановити особливості мікроциркуляції крові у студентів та спортсменів при дозованому фізичному навантаженні.

2. З'ясувати структурні перебудови у тканині литкового м'яза у нетренованому та тренуваному організмі щурів за умов дозованого фізичного навантаження.

3. Дослідити особливості структурних перебудов у міокарді нетренованих та тренуваних щурів при дозованому фізичному навантаженні.

4. Оцінити вплив дозованого фізичного навантаження на мікроциркуляцію крові у нетренованих та тренуваних щурів.

5. Виявити взаємозв'язок змін мікроциркуляції та морфофункціонального стану м'язової тканини в залежності від тренуваності організму.

Об'єкт дослідження: мікроциркуляція крові, структурні перебудови м'язової тканини при дозованому фізичному навантаженні.

Предмет дослідження: особливості змін мікроциркуляції крові при дозованому фізичному навантаженні в залежності від тренуваності організму та їх взаємозв'язок з ультраструктурними перебудовами в мікроциркуляторному руслі.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було проведено паралельне дослідження особливостей мікроциркуляції у людей та експериментальних тварин і ультраструктури м'язової тканини у відповідь на дозоване фізичне навантаження (ДФН). Показано, що організми поза залежністю від ступеня тренуваності слід поділяти за рівнем параметра мікроциркуляції (ПМ - рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу), оскільки вихідний рівень ПМ визначає тип відповіді МЦК на ДФН. При низьких вихідних значеннях ПМ зростання кровопостачання м'язової тканини забезпечується збільшенням кількості ФК – приблизно однаковим у тренуваних та нетренованих тварин. У випадку високих вихідних значень ПМ розвиток пристосувальної реакції на ДФН відбувається за рахунок зростання швидкості кровотоку в системі МЦК. Вперше показано, що початкова реакція на навантаження у м'язовій тканині нетренованого організму стосується розкриття резервних капілярів і не забезпечується перебудовами в її мітохондріальному апараті. Тривале тренування сприяє активації ангіогенезу і морфогенезу мітохондрій (МХ). Отже, зростання кількості функціонуючих капілярів (ФК), за рахунок відкриття резервних капілярів, є нагальною компенсаторною реакцією при низьких значеннях ПМ, а зміни енергетичного метаболізму не належать до швидкої компенсації при несформованій адаптації до ДФН. Вперше виявлено, що і у нетренованих і у тренуваних тварин, ДФН викликає у м'язі виникнення ознак гіпертрофії та вогнищевий набряк субсарколемальних ділянок волокон, що прийнято вважати ознакою порушення міжклітинного обміну. Зареєстровано посилення піноцитозу та зростання кількості вільних рибосом, що характерно для інтенсифікації обмінних процесів у клітині, а саме – синтезу білка і транспорту метаболітів. Це поряд із розкриттям резервних капілярів, є показниками першої нагальної адаптивної реакції на ДФН. Такі зміни в залежності від тренуваності організму мають різний ступінь вираженості і притаманні як тканині литкового м'яза, так і міокарду.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати можуть мати практичне значення (використовуються – акт впровадження

№ 36/258 від 04.06.2019 «Дослідження серцево-судинної системи та мікроциркуляції у студентів і спортсменів при дозованому фізичному навантаженні» - Комунальний заклад «Дитячо-юнацька спортивна школа № 3» Мелітопольської міської ради Запорізької області) для оптимізації підбору ДФН для осіб різного ступеня тренуваності. Крім того, отримані при обстеженні молодих людей та у експериментальних тварин нові дані щодо особливостей мікроциркуляції та її зв'язку зі змінами ультраструктури м'язової тканини у відповідь на ДФН, можуть застосовуватися (використовуються – акт впровадження № 01-28/1023 від 20.05.2019 «Дослідження мікрогемодинаміки при адаптації до фізичного навантаження» - Мелітопольський Державний педагогічний університет імені Богдана Хмельницького, кафедра теорії та методики фізичного виховання та спортивних дисциплін; акт впровадження № 104/1-533 від 30.09.2019; випускової кафедри Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; в лекційному курсі у вищих та середніх спеціальних учбових закладів при вивченні функції серцево-судинної системи, спортивної медицини та фізіології.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено науковий пошук та обґрунтування вибраного напрямку досліджень, аналіз літературних джерел, поставлено задачі роботи, виконано заплановані експериментальні дослідження, статистично оброблено, проаналізовано та узагальнено отримані результати. Планування експерименту, інтерпретація отриманих даних і формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником. Деякі експерименти були здійснені разом із співробітниками Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, які є співавторами опублікованих робіт. Частина експериментів була виконана разом професором кафедри анатомії і фізіології людини і тварин Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького, к.б.н. Сидоряк Н.Г. та з доцентом кафедри медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту к.м.н. Беліковою М.В., які також є співавторами опублікованих робіт.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені на II Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» / Миколаїв – 2017; IX Міжнародній інтернет-конференції «Соціальні та екологічні технології: актуальні проблеми теорії та практики» / Мелітополь – 2017; III Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» / Миколаїв – 2018; X Міжнародному симпозиумі «Актуальні проблеми біофізичної медицини» / Київ – 2018; XX з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка / Київ – 2019.

Публікації. Дані дисертаційного дослідження опубліковано в 12 наукових працях, серед яких 4 статті в фахових журналах з Переліку фахових журналів МОН, 3 статті в англійськомовних виданнях інших країн та 5 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису методів досліджень, результатів досліджень,

аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 183 посилання. Робота викладена на 141 сторінці машинописного тексту, містить 3 схеми, 6 таблиць, проілюстрована 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В розділі **Матеріали та методи дослідження** описані методичні підходи, використані при виконанні роботи.

Особливості мікроциркуляції крові при дозованому фізичному навантаженні (ДФН) в залежності від ступеня тренуваності організму досліджувалися при обстеженні чоловіків у віці 21-го року ($21,7 \pm 1,4$ років), однакової статури (нормостенічного типу): 15 студентів та 15 спортсменів (вільна боротьба, рівень кандидатів у майстри спорту). Усі здорові молоді люди обстежувалися в рамках проведення стандартного тренувального процесу у відповідності до засад поточного контролю у теорії і практиці спорту (2015), Типового положення про центр олімпійської підготовки (2007) та «Стратегії формування сучасної системи олімпійської підготовки на період до 2020 р.» (Закон № 77-VIII від 28.12.2014 р.).

Експериментальне вивчення структурної реакції тканин організму на ДФН проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г ($n = 30$).

Методи моделювання дозованого фізичного навантаження.

1) При обстеженні молодих людей (студентів та спортсменів) ДФН створювали за допомогою велоергометра «Біоритм-4» (Росія) і підбиралися індивідуально таким чином, щоб потужність роботи забезпечувала швидкість споживання кисню 70-75% від VO_{2max} , і визначалася як VO_2 , після досягнення якої підвищення навантаження не було пов'язано з її подальшим зростанням ($\pm 5\%$) (Каленчиц Т.И. и др., 2018). Максимальне споживання кисню визначали за методом Астранда з використанням номограм (Astrand P.O. et al., 1997). З огляду на віковий підбір групи та ступінь тренуваності обстежуваних, вони обертали педалі з частотою 50-80 об/хв. протягом 2 хвилин. Обрання такого алгоритму ДФН дає можливість встановити функціональні перебудови в організмі тренуваних і нетренуваних осіб з боку системи мікроциркуляції крові (Лавинский Х.Х. та ін., 2013).

2) В експерименті дослідження нагальної структурної реакції тканин організму на ДФН проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г (1-а група, $n = 10$). ДФН створювали під час плавання тварин у підігрій до $30-32^{\circ}C$ воді протягом 30 хв. і висоті водяного стовпа при плаванні 80 см, що не дозволяло тваринам стояти на задніх лапах. При додатковому ваговому навантаженні, яке підбирали індивідуально таким чином, щоб (як і при обстеженні студентів та спортсменів) швидкість споживання кисню становила 70-75% від VO_{2max} . Вага додаткового навантаження становила $7,0 \pm 0,3\%$ від маси тіла щура (Маньковська І.М та ін., 2001).

Порівняння наведених двох типів навантажень вважається адекватним, оскільки за стандартами функціональної діагностики фізичної активності обидва

ДФН (як велоергометрія – велосипедний спорт, так і плавання) за типом є аеробними, а за ступенем фізичної активності – помірними, коли метаболічний еквівалент (МЕТ) – кількісний еквівалент O_2 , що споживається за 1 хв. на 1 кг маси тіла у стані спокою, - дорівнює 3-5,9 МЕТ/хв. (Полатайко Ю.О., 2015).

Для визначення адаптивних структурних перебудов у тканинах організму застосовували тривале (трьохтижневе) фізичне навантаження (2-га група, $n = 10$), яке моделювали шляхом щоденного плавання щурів за аналогічною 1-й групі тварин методикою. Обрання такої програми тренувань дозволяє встановити які структурні перебудови розвиваються внаслідок ДФН, а також виявити спрямованість адаптивних змін в тканинах організму (Маньковська І.М та ін., 2001). Контрольна група тварин складалася з 10 інтактних щурів.

Визначення швидкості споживання кисню проводили загальноприйнятим модифікованим манометричним методом (Гавенаускас Б.Л., 2005). По закінченні експерименту тварин декапітували під слабким ефірним наркозом.

Вивчення мікроциркуляції крові методом доплерівської флоуметрії.

МЦК оцінювали за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) із застосуванням апарата ЛАКК-01 (Росія) при накладанні електродів на вентральну поверхню дистальної фаланги 4-го пальця руки при обстеженні студентів і спортсменів, та на основу хвоста тварин в експериментах на щурах. Аналіз отриманих ЛДФ-грам виконували у відповідності з Інструкцією до приладу. Досліджували основні параметри: 1) параметр мікроциркуляції (ПМ) – вимірюється у перфузійних одиницях. Величина ПМ являє собою рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу; 2) величину середнього квадратичного відхилення (СКВ), що характеризує часову мінливість мікроциркуляції – вимірюється у перфузійних одиницях; 3) коефіцієнт варіації (K_v), котрий дає інформацію про внесок вазомоторного компонента в модуляцію тканинного кровотоку - вимірюється у відсотках; 4) індекс ефективності мікроциркуляції (ІЕМ), який дає інтегральну характеристику співвідношення механізмів активної (обумовленої біогенною та нейрогенною активністю прекапілярних вазомоторів та власне судинним тонусом) і пасивної (обумовленої флуктуаціями кровотоку, синхронізованими з кардіо- та дихальними ритмами) модуляції кровотоку - вимірюється у відсотках. Вказує на ефективність перфузії одиниці об'єму тканини; 5) індекс флаксмоцій (ІФМ), який характеризує пасивний компонент механізмів регуляції кровотоку: включає: флуктуації кровотоку, синхронізовані з кардіоритмом - максимальна амплітуда коливань кровотоку в діапазоні 50-60 коливань / хв. (0,8-1,5 Hz); флуктуації кровотоку, синхронізовані з дихальним ритмом - максимальна амплітуда коливань кровотоку в діапазоні 12-24 коливань / хв. (0,2-0,4 Hz).

Підготовка препаратів для електронномікроскопічного вивчення ультраструктури тканин організму при дозованому фізичному навантаженні.

У морфологічних і морфометричних дослідженнях використовували зразки литкового м'язу та верхівки серця експериментальних тварин. Препарати для електронномікроскопічних досліджень виготовляли за загальноприйнятою методикою (Карупу В.Я., 1984). Фіксацію біологічного матеріалу проводили

миттєво, вносячи зразки в забуферений 2,5% розчин глютарового альдегіду; дофіксацію здійснювали за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2 % OsO₄, рН – 7,4) (реактиви фірми Sigma, США); зневоднення матеріалу виконували в спиртах зростаючої концентрації, абсолютному спирті та ацетоні з наступною заливкою в епон (реактиви фірми Fluka, Швейцарія). Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 нм контрастували 1 % розчином ураніл ацетату та розчином цитрату свинцю за методикою Рейнольдса (реактиви фірми Sigma, США) (Карупу В.Я., 1984). Препарати досліджували за допомогою електронного мікроскопа "ПЕМ-125К" (Україна).

Морфометричне вивчення ультраструктури тканин організму.

Морфометричні характеристики мітохондрій (загальна кількість МХ – nMX; кількість структурно змінених МХ – dMX; середній діаметр МХ – d; S – площу МХ) визначали за допомогою комп'ютерної програми Image Tool (США) на 130-150 полях для кожної серії досліджень.

Загальну кількість функціонуючих капілярів (ФК) визначали згідно з методикою, запропонованою Н. Ноппелер та співавт. (Hoppler H., Vogt M., 2001) на екрані електронного мікроскопа при малому (x 1600-2000) збільшенні.

На електронних мікрофотографіях проводили також морфометричну оцінку середньої арифметичної товщини гістогематичних бар'єрів (ГГБ) в литковому м'язі та міокарді (τ) та їх окремих шарів і середньої гармонічної товщини (τ_h) за принципом випадкового відбору зразків (по 80 при кожному впливі) (Weibel E.R., 1970).

Статистична обробка результатів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення "Microsoft Excel". Числові дані були представлені як середні значення показників (M) та похибку середнього (m), Таке представлення є коректним, оскільки у відповідності до критерію Шапіро-Уїлкі (W) отримані результати вкладалися в нормальний закон розподілу (Осипов В.П. та ін., 2002).

Міжгрупові різниці оцінювали за критерієм t Стьюдента. Результати вважалися статистично значимими при P<0,05.

Проводили визначення коефіцієнту кореляції Пірсона (r). Статистична значимість коефіцієнта кореляції r за вибіркою з n елементів визначали шляхом порівняння емпіричного та критичного значень критерію Стьюдента.

Критичне значення критерію Стьюдента t* визначали за допомогою MS Excel: функція СТЮДРАСПОБР (α; df), де α – рівень значимості, df – число ступенів свободи (df = n - 2). Формула для визначення емпіричного значення критерію Стьюдента t:

$$t = r \sqrt{(n - 2) / (1 - r^2)}.$$

При $t > t^*$ r визнається статистично значимим. При статистично значимому $r \geq 0,71$ можна стверджувати наявність сильного зв'язку між отриманими результатами.

Отже, оцінювали силу зв'язку між показниками, вважаючи значення коефіцієнтів $\leq 0,3$, показниками слабого зв'язку, або його відсутності; значення $> 0,4$, проте $< 0,7$ – показниками помірного зв'язку, а значення $\geq 0,7$ – показниками високого ступеня зв'язку (Осипов В.П. та ін., 2002).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливості мікроциркуляції крові у студентів та спортсменів при дозованому фізичному навантаженні

Проведена оцінка середньої величини перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу, тобто показник мікроциркуляції (ПМ), виявила, що обстежуваний контингент повинен бути розподілений на 2 підгрупи: у осіб I-ї підгрупи величина ПМ коливалася в межах від 0,5 пф. од. до 12 пф. од. ; у осіб II-ї підгрупи величина ПМ становила від 12 до 25 пф. од. Виокремлення було проведено на основі гістограми розподілу, яка мала два піки, котрі лежали в межах від 0,5 до 12 перфузійних одиниць та від 12 до 25 перфузійних одиниць у людей та в межах від 6 до 12 перфузійних одиниць та від 12 до 23 перфузійних одиниць у щурів. Подальші дослідження показали, що такий поділ є виправданим, оскільки величини і зміни інших параметрів, що характеризують мікроциркуляцію, в обох підгрупах також суттєво різнилися.

У спокої ПМ у спортсменів в обох підгрупах був вище, ніж у студентів, на 44% і 26% відповідно підгрупі ($p < 0,05$), що свідчить про більш інтенсивний кровоток в одиниці об'єму м'язової тканини, тобто про поліпшення постачання тканин киснем у спортсменів (Рис. 1).

Після виконання ДФН ПМ у студентів I підгрупи зростав на 83%, тоді як у II підгрупі зменшувався на 14%. У спортсменів I підгрупи ПМ після виконання фізичного навантаження збільшувався на 34%, тоді як у II підгрупі він знижувався на 33%. Різниця у відповідях на фізичне навантаження студентів і спортсменів I і II підгруп може вказувати на включення різних адаптивних механізмів впливу вегетативної нервової системи на МЦК: в першому випадку - симпатичної нервової системи, у другому - парасимпатичної.

Величина середнього квадратичного відхилення (СКВ), що характеризує часову мінливість мікроциркуляції, і у студентів, і у спортсменів I підгрупи була нижче, ніж у II підгрупі (див. рис. 1); мабуть, у II підгрупі в стані спокою активніше задіяні механізми модуляції тканинного кровотоку. Після ДФН величина СКВ зменшувалася в обох підгрупах студентів (на 28% і 51% відповідно), що може свідчити про зниження функціональних можливостей модуляції тканинного кровотоку. У спортсменів після ДФН відзначалася протилежна картина: в I підгрупі відзначалася тенденція до збільшення СКВ ($0,1 < p < 0,2$), у II - відзначалося зростання СКВ в 2,7 рази. Такі зміни можуть свідчити про більшу адаптивну лабільність тканинного кровотоку при ДФН у тренуваних осіб, спрямовану на оптимізацію перфузії кров'ю м'язової тканини.

Аналіз коефіцієнта варіації (K_v), що дає інформацію про внесок вазомоторного компонента в модуляцію тканинного кровотоку, показав наявність різноспрямованої відповіді на ДФН у залежності від величини ПМ у тренуваних і нетренуваних осіб: у студентів I підгрупи і спортсменів II підгрупи не відбувалося достовірних змін K_v ; у студентів I підгрупи K_v знижувався на 71%, а у спортсменів II підгрупи - зростав в 4,1 рази (див. рис. 1).

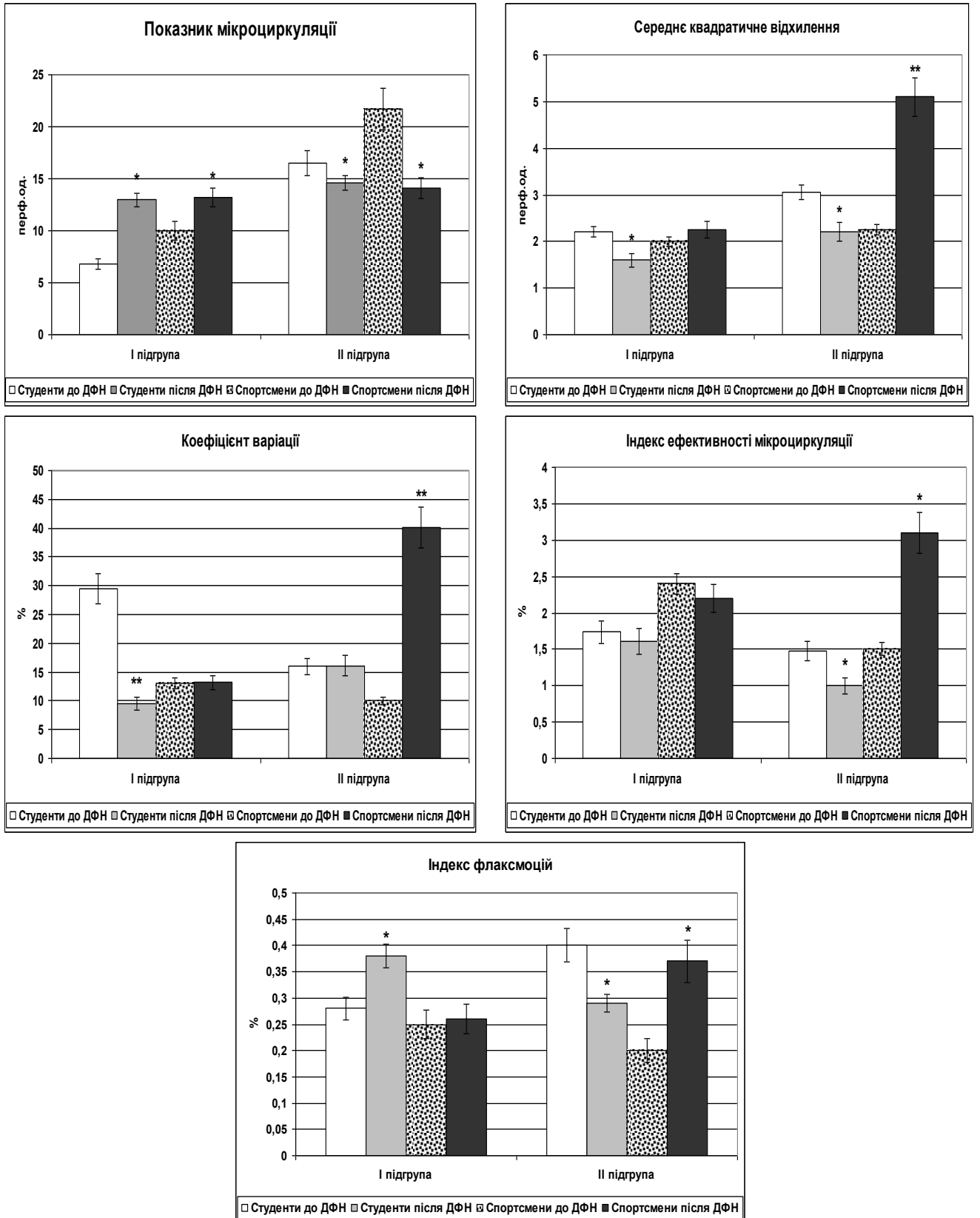


Рис. 1. Зміни основних показників мікроциркуляції у студентів та спортсменів після ДФН. * – $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно показників до ДФН. Результати представлені у вигляді: середнє значення \pm похибка середнього.

Отже, у студентів із низьким рівнем ПМ після ДФН знижується ефективність даного захисного механізму у відповідь на збурюючий фактор, в той час як у спортсменів із високим ПМ внесок вазомоторного компонента в модуляцію кровотоку різко зростає.

Інтегральну характеристику співвідношення механізмів активної (обумовленої міогенною і нейрогенною активністю прекапілярних вазомоторів і власне судинним тонусом) і пасивної (обумовленої флуктуаціями кровотоку, синхронізованими з кардіо- та дихальним ритмами) модуляції кровотоку дає індекс ефективності мікроциркуляції (ІЕМ) (див. рис. 1). Цей показник є одним із найбільш показових параметрів, що характеризують мікроциркуляцію саме тому, що характеризує взаємини між активними і пасивними механізмами модуляції кровотоку в системі мікроциркуляції, а також коливаннями кровотоку в різних областях частотного спектра в різних ділянках, які кровопостачаються (Гурова О.А., Рыжакін С.М., 2015).

У студентів I підгрупи в спокої величина ІЕМ становила $1,74 \pm 0,006$, а II - $1,47 \pm 0,001$ (тобто, була на 15,6% менше), що вказує на переважання впливу судинного тонусу над пасивними модуляціями у осіб із меншими значеннями ПМ. Відзначалися істотні відмінності впливу ДФН на ефективність мікроциркуляції у студентів і спортсменів у залежності від величини ПМ.

У обстежуваних I підгрупи (незалежно від їх тренуваності) ДФН не впливало на ІЕМ. У студентів і спортсменів II підгрупи формувалася різноспрямована реакція на фізичне навантаження: у студентів ефективність мікроциркуляції крові достовірно (на 35,2%) знижувалася, а у спортсменів - більш ніж удвічі зростала.

Співвідношення серцевих і респіраторних флаксмоцій (ІФМ), що впливають на мікроциркуляцію крові, і дають можливість діагностувати як розлади мікроциркуляції, так і оцінювати переважання тих, чи інших механізмів її регуляції (Бархатов І.В., 2013), у всіх обстежуваних студентів і спортсменів виявлявся $<1,0$ (див. рис. 1). Отже, внесок респіраторних модуляцій в формування профілю капілярного кровотоку є більш істотним, а серцевих - лімітуючим можливості адаптивних реакцій. Причому інтенсивне фізичне навантаження, як у нетренованих, так і у тренуваних молодих людей, в більшості випадків (окрім студентів II підгрупи) ще збільшує внесок респіраторного ритму флуктуацій.

Подібна динаміка на рівні мікроциркуляції крові підтверджує сформоване уявлення про те, що при тренуваннях лімітуючою ланкою, що обмежує енергетичне забезпечення кисневого запиту організму і сприяє розвитку гіпоксії навантаження з вираженою вторинною тканинною гіпоксією, є кровообіг, а не функція зовнішнього дихання (Колчинская А.З., 1990). Дана особливість, на наш погляд, вказує, по-перше, на необхідність врахування ієрархії регуляторних механізмів при підборі інтенсивності фізичних навантажень, по-друге, на можливість цілеспрямованого впливу на респіраторно-пульсові модуляції в мікроциркуляторному руслі і, отже, на їх співвідношення, з допомогою ДФН.

Проте, отримані нами результати дозволяють констатувати, що початково високі значення параметра мікроциркуляції у спортсменів вказують на можливість компенсаторного підвищення ефективності регуляції кровотоку в

системі мікроциркуляції при фізичному навантаженні за рахунок переважання активних механізмів регуляції. Відсутність тренуваності та / або початково низький параметр мікроциркуляції супроводжуються зниженням ефективності регуляції кровотоку у відповідь на ДФН. При цьому досить широкий спектр виявлених змін може вказувати на індивідуальні особливості формування адаптивних механізмів в організмі у відповідь на ДФН і, певною мірою, пояснювати різноспрямованість відповідей в системі мікроциркуляції у осіб при навантаженні.

Отримані результати показують, що серцево-судинна система студентів і спортсменів по-різному реагує на ДФН. Така особливість може бути обумовлена, зокрема, структурними особливостями капілярної мережі, що сформувалися під впливом тривалих спортивних тренувань.

Структурні перебудови у м'язовій тканині організму та міокарді щурів за умов дозованого фізичного навантаження

Встановлено, що у *нетренованих щурів*, ДФН вказаної потужності викликало у *литковому м'язі* виникнення ознак гіпертрофії та розрихлення міофібрил з утворенням внутрішньоклітинних вакуолей, що можна розглядати як локалізацію набряку тканини, та вогнищевий набряк субсарколемальних ділянок волокон (Рис. 2а), що прийнято вважати ознакою порушення міжклітинного обміну (Hopler H., Vogt M., 2001). Виражені прояви набряку виявлялися і у гістогематичному бар'єрі (ГГБ) м'язової тканини, свідченням чого є зростання як його загальної товщини (більше, ніж у 2 рази), так і перикапілярних просторів та ендотеліальної устілки капілярів (Рис. 2б). Відмічалось зменшення кількості запусілих та спалих капілярів у м'язовій тканині, кількість функціонуючих капілярів збільшувалася (зростання в середньому на 18%; $p < 0,05$).

В ендотелії капілярів, попри його потовщення, реєструвалося посилення піноцитозу та зростання кількості вільних рибосом. Обидва ці процеси розглядаються як показники інтенсифікації обмінних процесів у клітині, а саме – синтезу білка і транспорту метаболітів в ендотеліальному шарі ГГБ, і можуть, поряд із розкриттям резервних капілярів, вважатися показниками першої нагальної адаптивної реакції на фізичне навантаження (Сирин А.С., 2000).

В мітохондріальному апараті м'язових клітин виникали суттєві зміни ультраструктури, котрі відрізнялися у субсарколемальній субпопуляції мітохондрій (СС МХ) та інтраміофібрилярній субпопуляції МХ (ІМФ МХ). СС МХ втрачали регулярність крист, спостерігалася часткова та/або повна вакуолізація МХ (Рис. 2в); в ІМФ МХ спостерігалися подібні зміни, однак менш виражені, в частині органел ІМФ МХ мало місце ущільнення матриксу МХ при схоронності цілісності МХ мембран. Останні зміни розглядаються як свідчення перенапруження клітини, викликаного як правило кисневим голодуванням тканини (Сонькин В.Д., Тамбовцева Р.В., 2011), що вказує на структурні передумови розвитку вторинної тканинної гіпоксії. Морфометричний аналіз стану мітохондріального апарату показав, що при ДФН у нетренованих тварин загальна кількість СС МХ та ІМФ МХ достовірно не змінювалася, також достовірних змін не виявлено у величинах середніх діаметру та площі органел. При цьому суттєво

відносно контрольних величин зростає відсоток структурно змінених МХ: у 2,8 разів в СС МХ; у 2,1 рази в ІМФ МХ.

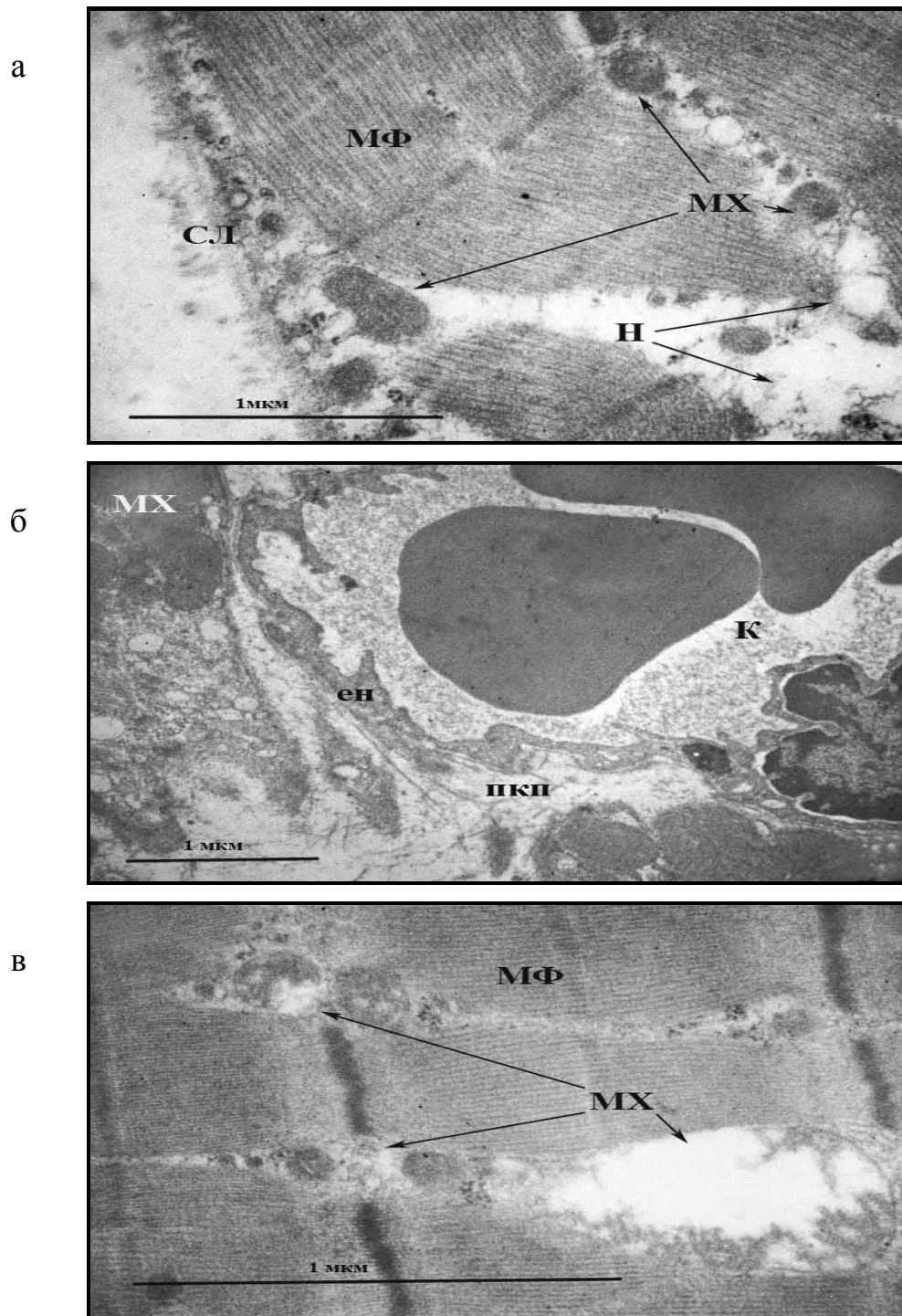


Рис. 2. Ультраструктура литкового м'яза нетренованих тварин при ДФН. МФ – міофібрили, СЛ – сарколема, МХ- мітохондрії, Н – набряк, ен – ендотелій, пкп – перикапілярний простір.

При аналізі змін ультраструктури литкового м'яза *тренованих щурів* показано, що тривале фізичне навантаження супроводжувалося загальним збільшенням гідратації тканини, яке виражалось у набряку ГГБ, утворенні

вакуолей у м'язових волокнах, появи ділянок краєвого набряку клітин біля сарколеми (Рис. 3). При цьому слід зазначити, що вираженість гіпергідратації ГГБ була менш вираженою, ніж у тварин 1-ї групи: середня арифметична товщина (τ) ГГБ була меншою на 18,7%; τ перикапілярних просторів – на 14,7%; ендотеліального шару – на 23,7% (в усіх випадках $p < 0,05$) (Рис 4). Аналогічна динаміка виявлялися і відносно середньої гармонічної товщини (τ_h) ГГБ.

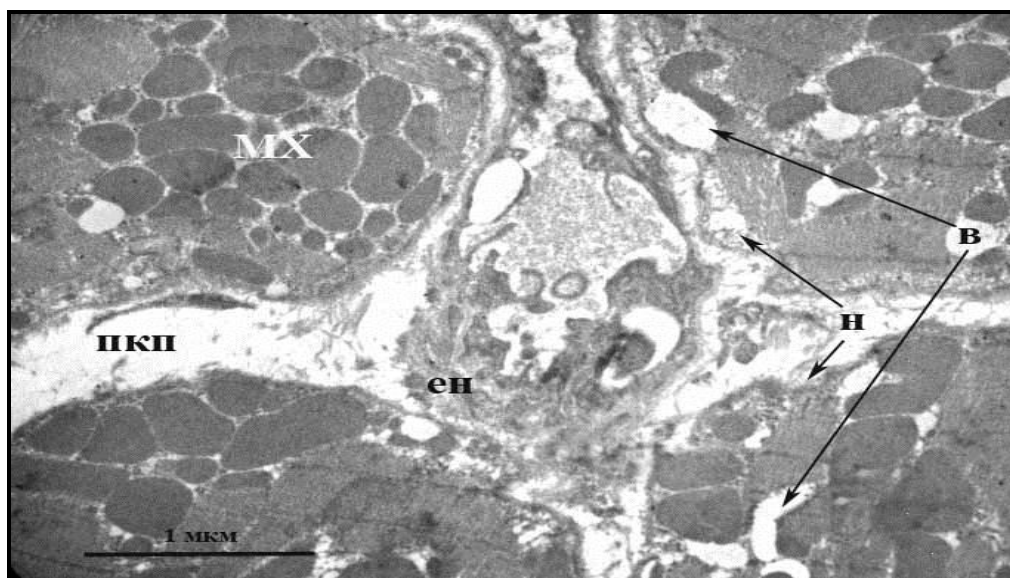


Рис. 3. Ультроструктура м'язової тканини у тренуваних щурів. МХ – мітохондрії, пкп – перикапілярний простір, ен – ендотелій, Н – набряк, В – вакуолі.

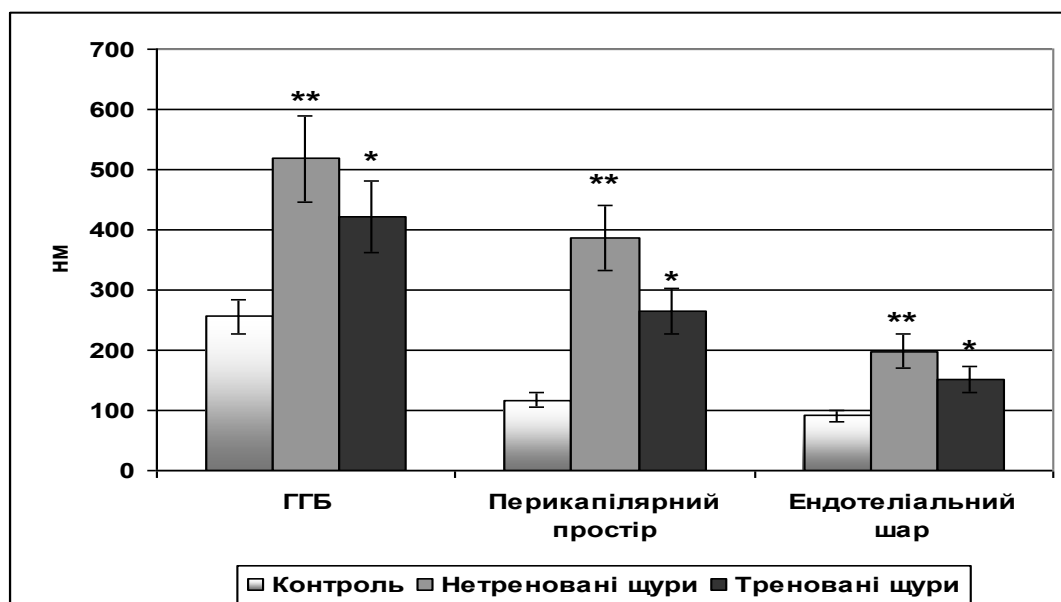


Рис. 4. Середня арифметична товщина гістогематичного бар'єра в литковому м'язі у тренуваних і нетренуваних щурів після ДФН. * – $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно показників до ДФН. Результати представлені у вигляді: середнє значення \pm похибка середнього.

Поряд із цим, наявними були й ультраструктурні прояви адаптації м'язів до фізичного навантаження, що відрізняло зміни, отримані при даній моделі експерименту, від впливу однократного ДФН. По-перше, практично не спостерігалось порожніх, а також спалих капілярів, по-друге, виявлялося достовірне і значне збільшення кількості ФК на одиницю площі тканини у щурів 2-ї групи (на 96,3% відносно контрольної групи і на 87,6% відносно 1-ї групи тварин) (Рис. 5). Це дозволяє припустити окрім розкриття резервних капілярів, наявність ознак первинного ангиогенезу, що вказує на формування компенсаторних механізмів у системі мікроциркуляції, спрямованих, зокрема, на покращення постачання киснем працюючого м'яза в умовах ДФН (Салютін Р.В. та ін., 2013).

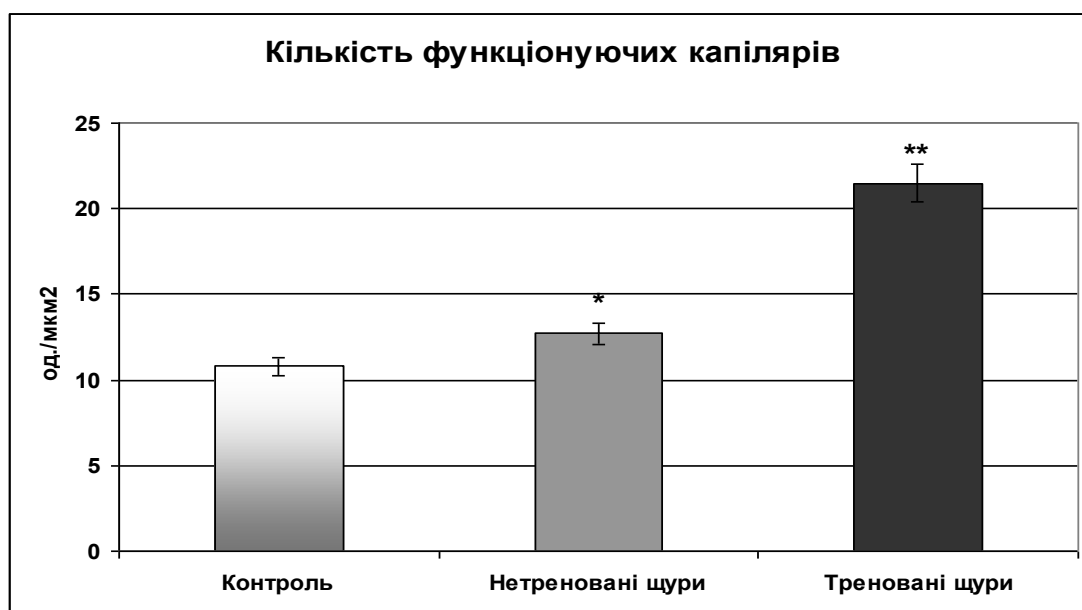


Рис. 5. Кількість функціонуючих капілярів в м'язовій тканині контрольних, нетренованих та тренуваних тварин після ДФН. * – $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно показників до ДФН. Результати представлені у вигляді: середнє значення \pm похибка середнього.

Була встановлена активація морфогенезу МХ у відповідь на ДФН, свідченням чого було достовірне збільшення загальної кількості СС МХ і ІМФ МХ, виражене дещо більшою мірою щодо субсарколемальних органел. Особливе значення при фізичному навантаженні відіграє зростання кількості ІМФ МХ, оскільки вважають, що міжміофібрилярні МХ характеризуються спеціалізацією на синтезі креатинфосфату (Покотило П.Б., 2014), що є важливим для забезпечення адекватного енергетичного метаболізму (Рис. 6а). Було також показано збільшення лінійних розмірів МХ та їх продольна асоціація – максимальний діаметр деяких ІМФ МХ перевищував 1 мкм (при середніх значеннях $0,76 \pm 0,07$ мкм). Також в МХ спостерігалось помірне (до 25-30 % від середнього діаметру МХ у м'язовій тканині контрольних щурів) набухання органел, що як правило вказує на активацію гліколізу (Маньковська І.М. та ін., 2005) (Рис. 6б). Такі зміни вважаються проявами формування компенсаторно-

приспосувальних змін, спрямованих на попередження розвитку ГН із проявами вторинної тканинної гіпоксії (Агаджанян М.Г., 2006).

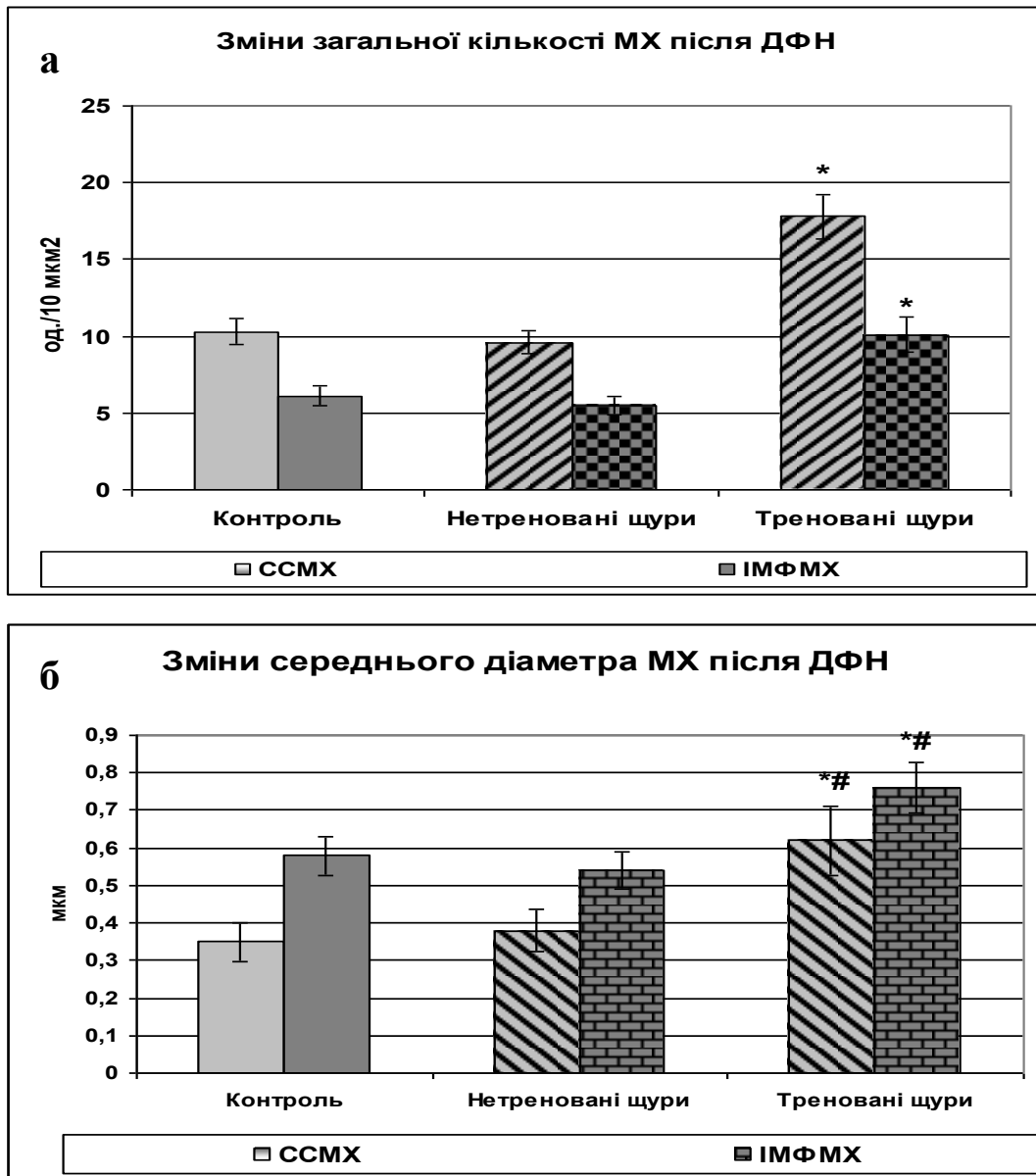


Рис. 6. Морфометричні характеристики мітохондрій тканини литкового м'яза. * – $p < 0,05$ відносно даних контрольної групи, ** – $p < 0,01$ відносно даних контрольної групи; # - $p < 0,05$ відносно даних нетренованих щурів. Результати представлені у вигляді: середнє значення \pm похибка середнього.

Виявлені кількісні та структурні зміни МХ відрізняють вплив ДФН на тренований і нетренований організм, проте вони не можуть вважатися беззаперечним свідченням покращення функціонування мітохондріального апарату м'язових клітин, оскільки порівняно з контролем, встановлено суттєве збільшення відсотку структурно пошкоджених органел (серед СС МХ – у 3,5 рази відносно контрольних значень та на 24,5% відносно 1-ї групи тварин; серед ІМФ МХ - на 24,5% відносно контрольної групи та у 5,8 рази відносно 1-ї групи тварин). Останні, більш виражені зміни при тривалому ДФН саме з боку ІМФ

МХ можна ймовірно пояснити структурно пов'язаними процесами змін метаболізму креатинфосфату при адаптації до ДФН (Михайлов С.С., 2016; Полатайко Ю.О., 2015). Основні порушення в МХ полягали у наявності частково або повністю вакуолізованих органел.

Слід зазначити, що результати, отримані після однократного ДФН у тренуваних щурів, достовірних відмінностей ми не отримали. Через 3-и тижні тренувань в м'язовій тканині та міокарді вже відбуваються негативні або адаптивні зміни ультраструктури та зміни МЦК в м'язах, які при додатковому одноразовому ДФН не змінюються.

В *міокарді* однократне ДФН у *нетренованих тварин* супроводжувалося подібними змінами у мікроциркуляторному руслі. Вони полягали в збільшенні загальної кількості ФК (на 43,3%).

Спостерігалось потовщення ГГБ міокарду. Причому зростання товщин ГГБ та його шарів у міокарді було відносно більшим, ніж у литковому м'язі. Така особливість може обумовлюватися суттєвим підвищенням функції серцево-судинної системи при фізичному навантаженні, що, завдяки виникненню невідповідності між доставкою та споживанням кисню, викликає формування тканинної гіпоксії, котра супроводжується не тільки змінами енергетичного метаболізму, але й зростанням проникності біологічних мембран для води та дрібних молекул (Ванюшин М.Ю., 2011).

На ультраструктурні характеристики зміни енергетичного метаболізму при ДФН у міокарді вказували особливості мітохондріального апарату кардіоміоцитів. Структурні пошкодження виявлялися переважно у частковій (зрідка повній) вакуолізації органел. Поряд із цим мало місце формування везикулоподібних крист у МХ (Рис. 7), це вважається або ознакою активного синтезу макроергів у МХ і може вказувати на достатньо швидку компенсаторну реакцію у відповідь на ДФН, або на один з етапів мітоптозу, що також можна розглядати як шлях компенсації, спрямований на знищення пошкоджених органел і перешкоджання мітохондрійопосередкованому шляху клітинної загибелі (Скулачев В.П. та ін., 2010; Jangamreddy J.R., Los M.J., 2012).

Такі особливості МХ були притаманні обом субпопуляціям МХ, що відрізняло реакцію на однократне ДФН міокарду від литкового м'язу. Було встановлено, що в міокарді достовірно не змінювалися загальна кількість СС МХ та ІМФ МХ їх діаметр та площа, однак зростав відсоток структурно змінених МХ: у 5,6 рази в СС МХ; у 6,7 рази в ІМФ МХ. Частину означених вище змін слід віднести до розряду пристосувальних, інші вказували на пошкоджуючий вплив ДФН на міокард нетренованого організму.

У *тренуваних щурів* попри збереження більшої товщини ГГБ та його шарів у міокарді, такі зміни були достовірно меншими, ніж при гострому ДФН (різниця між гострим та тривалим ДФН становила для ГГБ в цілому – 1,3 рази, для перикапілярного простору – 2,0 рази, а для ендотеліального шару – 1,2 рази) і часто обумовленими значною активацією процесу піноцитозу з так званими «надмірним везикулоутворенням» в ендотелії, що вказує на протікання активних обмінно-транспортних процесів в ендотелії капілярів.

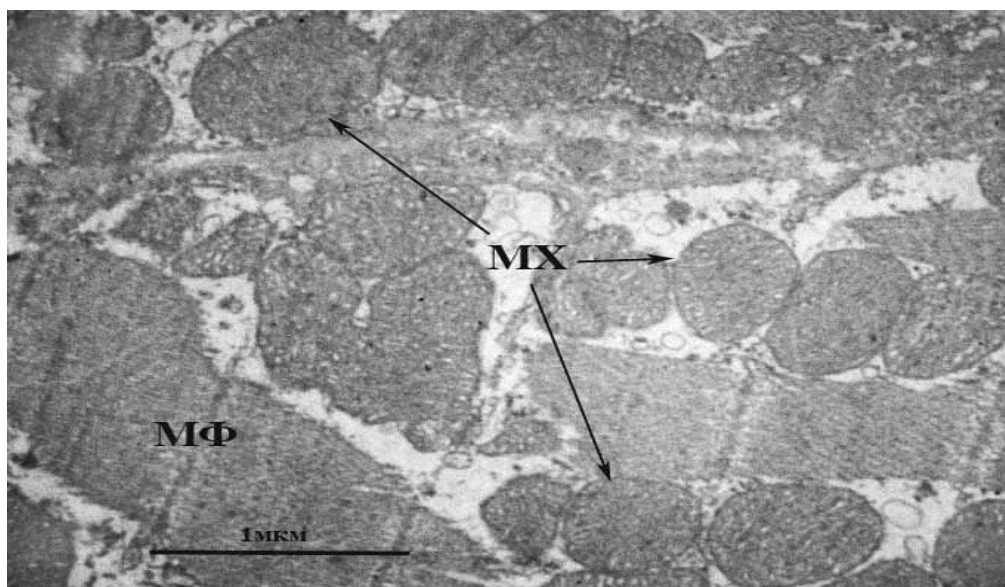


Рис. 7. Ультраструктура мітохондрій з везикулярними кристами в міокарді. МХ – мітохондрії, МФ – міофібрили. Масштаб 1 мкм

Показано, що при тривалому ДФН відбувалося зростання кількості ФК (на 55,9%, порівняно з контролем, $p < 0,05$). Також виявлено і суттєве зростання загальної кількості МХ обох субпопуляцій (СС МХ – на 60,8%; ІМФ МХ – на 78,6%), що вказує на реальну активацію морфогенезу МХ (Рис. 8).

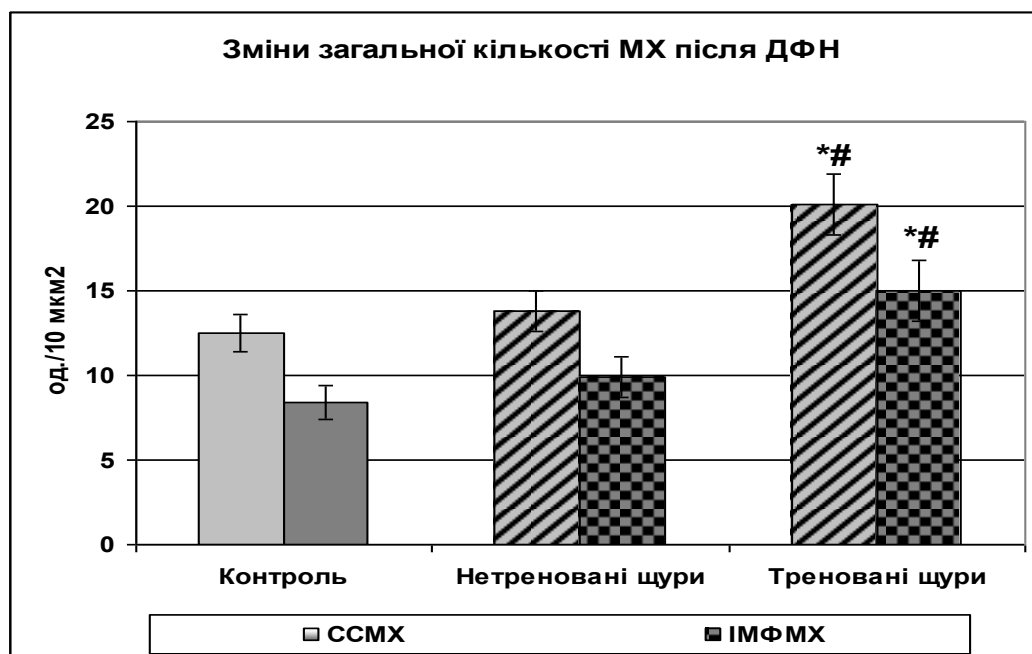


Рис. 8. Кількість мітохондрій в тканині міокарда. * – $p < 0,05$ відносно даних контрольної групи. # - $p < 0,05$ відносно даних нетренованих щурів. Результати представлені у вигляді: середнє значення \pm похибка середнього.

Паралельно підвищувався і відсоток структурно змінених МХ, однак на тлі загального суттєвого збільшення кількості СС МХ та ІМФ МХ можна говорити про відносне зростання чисельності органел із нативною ультраструктурою,

здатних до синтезу макроергів. Середній діаметр МХ був помірно збільшеним (в середньому на 33,5%) у органел обох субпопуляцій відносно визначеного в міокарді контрольних тварин. Зростання кількості, об'єму та площі мітохондрій у тренуваному міокарді (також, як і у м'язовій тканині), при субмаксимальному навантаженні, вказує на позитивну кореляцію з максимальним споживанням кисню та негативну – з рівнем накопичення лактату (Рямова К.А., Розенфельд А.С., 2008), що створює умови для стимуляції утворення АТФ і може вважатися одним із свідчень формування компенсаторних реакцій у відповідь на ДФН.

Вплив дозованого фізичного навантаження на мікроциркуляцію крові у щурів

Аналіз ЛДФ-грами щурів у контрольної групи дозволив виявити, що за величиною ПМ тварини також як і особи молодого віку можуть бути розподілені на 2 підгрупи: в I-ій підгрупі величина ПМ коливалася в межах 6 - 12 перф. од., а в II-ій – в межах 12 - 23 перф. од. Реакція на ДФН з боку МЦК також була подібною до такої, що виявлялася у нетренованих та тренуваних молодих осіб (Табл. 1).

Таблиця 1 – Основні характеристики мікроциркуляції крові у щурів

Показники	Контроль	ДФН у нетренованих щурів	ДФН у тренуваних щурів
		I підгрупа	
ПМ, перф.од.	8,41±0,47	15,14±1,28*	11,26±1,13*
СКВ (δ), перф.од.	0,67±0,19	0,48±0,11*	0,64±0,22
Kv, %	7,53±1,96	7,34±1,07	8,02±0,96
ІФМ, %	1,05±0,11	1,42±0,23*	0,98±0,34
		II підгрупа	
ПМ, перф.од.	19,18±0,56	16,03±1,56*	9,72±1,72**
СКВ (δ), перф.од.	1,10±0,18	0,54±0,36*	2,97±0,24**
Kv, %	5,64±0,75	6,23±0,27	2,26±0,66*
ІФМ, %	1,60±0,11	0,97±0,28*	3,36±0,43*

Примітки: ДФН – дозоване фізичне навантаження, ПМ – параметр мікроциркуляції, перф. од. – перфузійна одиниця, СКВ – середнє квадратичне відхилення, σ – флакс, Kv – коефіцієнт варіації, ІФМ – індекс флаксмоцій, * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,01$ відносно даних контрольної групи

У тварин I підгрупи ДФН виявляло достовірний вплив на більшість показників МЦК у нетренованих щурів. У них зростав не тільки ПМ (на 80%), зменшувалася часова мінливість МЦК (СКВ знижувалося на 28%), на 35% збільшувалося співвідношення активних і пасивних модуляцій кровотоку. Лише внесок вазомоторного компоненту в модуляції тканинного кровотоку залишалися без змін. Тренування значно нівелювало такі впливи на МЦК: на 33,9% зріс показник ПМ; інші величини залишалися практично незмінними (див. табл. 1).

У тварин II підгрупи ДФН впливало на показники МЦК як у нетренованих, так і у тренуваних щурів, причому цей вплив суттєво відрізнявся.

Односпрямовані, проте різного ступеня виразності мали місце лише зміни ПМ: у нетренованих – ПМ знижувався на 16,4%, а у тренуваних – на 49,3%. При цьому часові зміни модуляції кровотоку зменшувалися за відсутності попередніх тренувань на 10%, а у тренуваних щурів даний показник зростав у 2,7 рази, що свідчить про швидкі зміни МЦК у відповідь на фізичне навантаження, що проявляється на фоні тренування. Вважають, що підвищення ПМ пов'язано зі зростанням концентрації та середньої швидкості еритроцитів в тканині, а також зі зростанням тканинного кровотоку. Такий тип МЦК характеризується зниженим тонусом мікросудин та підвищеною щільністю розташування капілярів (Гурова О.А., Рыжакин С.М., 2015).

Встановлення взаємозв'язку змін мікроциркуляції з деякими показниками морфофункціонального стану тканини литкового м'язу в залежності від тренуваності організму

Для встановлення наявності ймовірного взаємозв'язку капілярного кровотоку та деяких показників ультраструктури в залежності від тренуваності організму оцінювали рівні коефіцієнтів кореляції r .

У щурів I підгрупи, як тренуваних так і нетренованих виявлено кореляцію високого ступеня ПМ та кількості ФК ($r = 0,793$) (Рис. 9). Тобто, протягом 30-хв тренування зростання кровопостачання м'язової тканини при низьких вихідних значеннях ПМ забезпечується збільшенням кількості ФК – приблизно однаковим у тренуваних та нетренованих тварин.

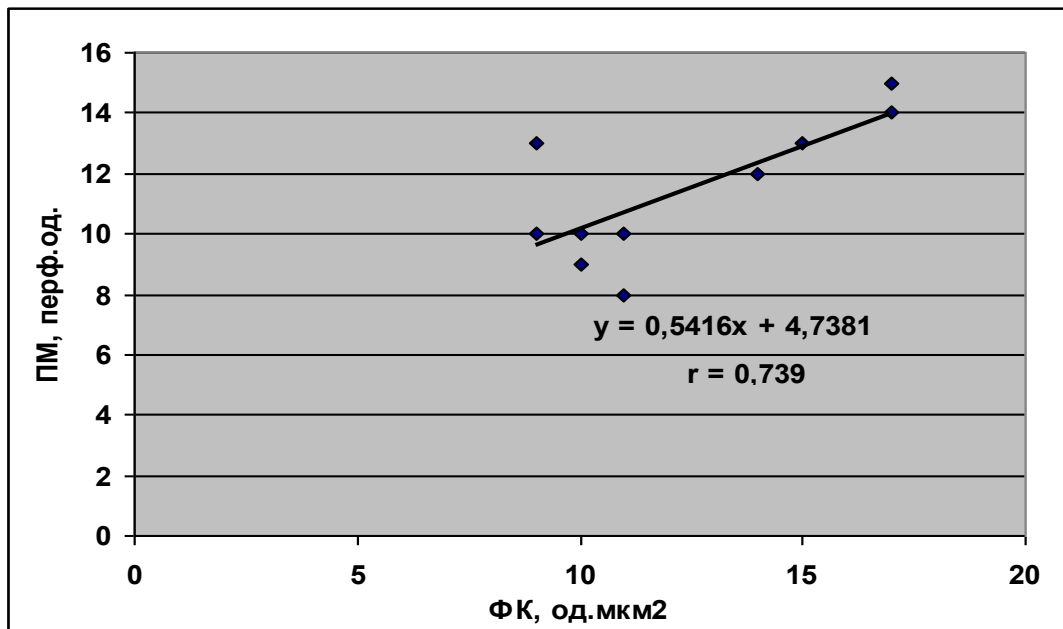


Рис. 9. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку параметра мікроциркуляції та кількості функціонуючих капілярів при ДФН у I підгрупі тренуваних і нетренованих тварин.

Функціонування системи МЦК вимагає відповідного його інтенсивності енергозабезпечення. Однак, нами не було виявлено кореляційного взаємозв'язку між ПМ та кількістю МХ ($r = 0,095$), а також, навіть, з кількістю структурно

змінених МХ ($r = -0,296$), відсоток яких значно зростає. Ця закономірність спостерігалася у нетренованих щурів I і II групи.

Можна висунути припущення, що зростання кількості ФК, за рахунок відкриття резервних капілярів, є нагальною компенсаторною реакцією при низьких значеннях ПМ, а зміни енергетичного метаболізму не належать до швидкої компенсації при несформованій адаптації до ДФН. У випадку високих вихідних значень ПМ кореляція цього показника з кількістю ФК є тісною негативною ($r = -0,616$). Особливо це стосується тренуваних тварин, тому виникає думка про те, що у випадку інтенсивного постачання м'язової тканини кров'ю, надто при адаптації до ДФН, немає потреби подальшого зростання абсолютних значень кровонаповнення тканини і не існує значної можливості його збільшення.

При цьому нами виявлена тісна позитивна корелятивна залежність між кількістю ФК та СКВ у тренуваних щурів даної підгрупи ($r = 0,914$). У нетренованих тварин такої закономірності не виявлено. Оскільки цей показник характеризує часове (швидкісне) постачання тканини кров'ю, можна вважати, що така динаміка змін характеризує розвиток пристосувальної реакції на ДФН, спрямованої на поліпшення насичення крові киснем за рахунок зростання швидкості кровотоку в системі МЦК.

Виявлено ще одну особливість взаємозв'язків у системі МЦК між функцією та структурою м'язової тканини у тренуваних тварин. Встановлена тісна позитивна кореляція між кількістю ФК і МХ у м'язовій тканині ($r = 0,809$) (Рис. 10), а також помірна негативна кореляція цього показника з кількістю структурно змінених МХ ($r = -0,550$).

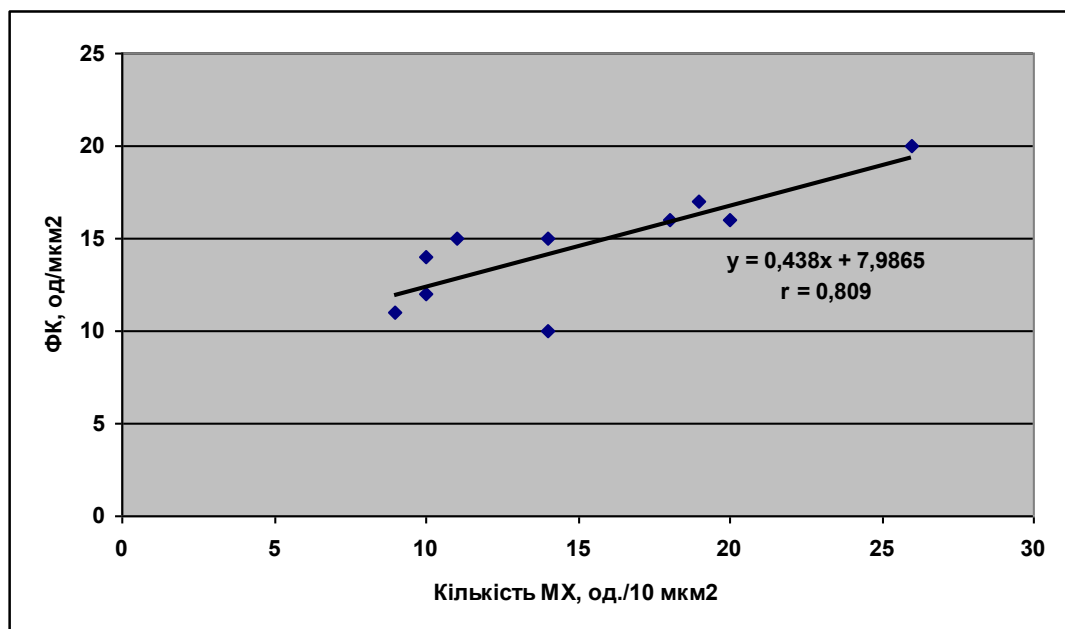


Рис. 10. Графічне представлення (діаграма розсіювання) зв'язку кількості функціонуючих капілярів та загальної кількості МХ у тренуваних тварин обох підгруп.

Отримані результати обстеження студентів і спортсменів та тренуваних і нетренованих щурів вказують на односпрямованість змін МЦК при ДФН. Тому

отримані в експерименті корелятивні залежності з достатнім ступенем коректності можна відносити і до змін, встановлених при обстеженні тренуваних і нетренуваних осіб. Можна припустити, що перша реакція на навантаження у м'язовій тканині стосується розкриття резервних капілярів і не забезпечується перебудовами в її мітохондріальному апараті. Тривале тренування сприяє активації ангиогенезу, що, зокрема, забезпечується саме змінами як ультраструктури МХ, так і активацією морфогенезу МХ. Причому при різних вихідних рівнях ПМ, тобто кровопостачанні м'язової тканини, компенсаторні реакції на ДФН формуються по-різному.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень отримано нові наукові дані про особливості змін мікроциркуляції крові та про структурні перебудови у тканині литкового м'яза і міокарді під впливом дозованого фізичного навантаження в залежності від ступеня тренуваності організму. Встановлено взаємозв'язки між основними показниками функції системи мікроциркуляції та структурними характеристиками м'язової тканини. Відповідно до поставлених завдань і отриманих результатів зроблено наступні висновки.

1. Показано, що організми поза залежністю від ступеня тренуваності слід розподіляти за рівнем параметра мікроциркуляції (рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу), оскільки вихідний рівень параметра мікроциркуляції визначає тип її відповіді на дозоване фізичне навантаження.

2. Виявлено, що у нетренуваних щурів, дозоване фізичне навантаження викликало у литковому м'язі виникнення ознак гіпертрофії та розрихлення міофібрил. Прояви набряку спостерігалися в гістогематичному бар'єрі м'язової тканини (зростання його товщини у 2,0 рази), зростав відсоток структурно пошкоджених мітохондрій: у 2,8 разів в субсарколемальних мітохондрій і у 2,1 рази в інтраміофібрилярних мітохондрій.

3. Встановлено, що у тренуваних щурів вираженість гіпергідратації гістогематичного бар'єру при дозованому фізичному навантаженні була меншою, ніж у нетренуваних тварин. Ультраструктурні прояви адаптації м'язів полягали у значному збільшенні кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини, у активації морфогенезу мітохондрій (зростання кількості органел становило 72,8% у субсарколемальних мітохондрій та 65,6% у інтраміофібрилярних мітохондрій), у помірному (до 25-30 % від контрольних значень) збільшенні середнього діаметру мітохондрій, проте на тлі зростання відсотку структурно змінених мітохондрій.

4. Зміни ультраструктури міокарду виявлялися подібними до досліджених у литковому м'язі, відмінності визначалися ступенем вираженості структурних перебудов, що відбувалися в тренуваному і нетренуваному організмі. Ультраструктурні прояви адаптації міокарду, окрім визначених в м'язовій тканині, полягали у формуванні везикулоподібних крист в мітохондріях, що вказує на активацію синтезу макроергів.

5. Доведено, що динаміка змін показників мікроциркуляції є подібною у обстежених осіб та експериментальних тварин, тому отримані в експерименті корелятивні залежності з достатнім ступенем коректності можна відносити і до змін, встановлених при обстеженні тренуваних і нетренуваних осіб.

6. Встановлено, що при низьких вихідних значеннях параметра мікроциркуляції зростання кровопостачання м'язової тканини забезпечується збільшенням кількості функціонуючих капілярів – практично однаковим у тренуваних та нетренуваних тварин ($r = 0,793$). Не було виявлено кореляційного взаємозв'язку між параметром мікроциркуляції та кількістю мітохондрій ($r = 0,095$), а також з кількістю структурно змінених мітохондрій ($r = -0,296$).

7. У випадку високих вихідних значень параметра мікроциркуляції розвиток пристосувальної реакції на дозоване фізичне навантаження відбувається за рахунок зростання швидкості кровотоку в системі мікроциркуляції - кореляція цього показника з кількістю функціонуючих капілярів є помірно негативною ($r = -0,616$). Виявлена тісна позитивна корелятивна залежність між кількістю функціонуючих капілярів та середнім квадратичним відхиленням у тренуваних щурів даної підгрупи ($r = 0,914$). У нетренуваних тварин такої закономірності не спостерігалося. Встановлена тісна позитивна кореляція між кількістю функціонуючих капілярів і мітохондрій у м'язовій тканині ($r = 0,809$), а також помірна негативна кореляція цього показника з кількістю структурно змінених мітохондрій ($r = -0,550$).

8. Перша реакція на дозоване фізичне навантаження у м'язовій тканині стосується розкриття резервних капілярів і не забезпечується перебудовами в її мітохондріальному апараті. Тривале тренування сприяє активації ангиогенезу, що, зокрема, забезпечується саме змінами як ультраструктури мітохондрій, так і активацією їх морфогенезу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Розова К.В., Болгова Т.В., Тимошенко К.Р., Вінничук Ю.Д., Гуніна Л.М., Безугла В.В. (2016). Перебудова тканин скелетних м'язів, легень та серця щурів за умов гіпоксії навантаження в експерименті // *Фізіол. журн.* - Т. 62, № 6. – С. 72-80.
2. Розова Е.В. Сидоряк Н.Г., Тимошенко Е.Р., Беликова М.В. (2017). Возрастные изменения микроциркуляции крови у студентов и спортсменов под влиянием физической загрузки // *East European Scientific Journal.* - № 9. - С. 4-12.
3. Сидоряк Н.Г., Тимошенко К.Р., Беликова М.В., Розова К.В. (2017). Зміни мікроциркуляції крові у студентів і спортсменів під впливом дозованого фізичного навантаження // *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine.* - Lublin: Republic of Poland. – 135-140.
4. Natalya H. Sydoriak, Vladimir P. Vyunitsky, Ekateryna R. Timoshenko, Maria V. Belikova, Ekateryna V. Rozova. (2018). The structural and functional relationship between changes in blood microcirculation and the ultrastructure of

capillaries in muscles in response to physical training // *Indian Journal of Research (PIJR)*. – V.7, № 4. – P. 509-511.

5. Розова Е.В., Тимошенко Е.Р., Сидорьяк Н.Г. (2018). Особенности микроциркуляции крови, морфофункционального состояния капилляров и митохондрий в мышечной ткани при дозированной физической нагрузке // *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. – Т. 3, № 4. – С. 199-205.

6. Розова К.В., Тимошенко К.Р., В'юницький В.П., Белікова М.В., Сидорьяк Н.Г. (2019). Особливості структурних змін у тканині литкового м'яза та міокарді і показників мікроциркуляції крові при дозованому фізичному навантаженні у тварин з різним ступенем тренуваності // *Фізіол. журн.* - Т. 65, №4. – С. 20-30.

7. Тимошенко К.Р., Сидорьяк Н.Г., Розова К.В. (2019). Взаємозв'язок змін мікроциркуляції з деякими показниками морфо функціонального стану тканини литкового м'яза залежно від ступеня тренуваності організму (експериментальне дослідження) // *Укр. журн. мед. біол. та спорту*. – Т. 4, № 6. – С. 384-391.

Тези доповідей:

1. Тимошенко К.Р. (2017). Особливості ультраструктури тканин скелетних м'язів, легень та серця при фізичному навантаженні // *II Міжнар. заочна науково-практична конф. «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук»*. – Миколаїв, Україна, 30 жовтня.

2. Розова К.В., Тимошенко К.Р., Сидорьяк Н.Г. (2017). Розвиток компенсаторних перебудов тканин легень, серця та скелетних м'язів при тривалих тренуваннях в експерименті // *Матер. IX міжнар. інтернет-конф. «Соціальні та екологічні технології: актуальні проблеми теорії та практики»*. – Мелітополь, Україна, 25-26 травня. – С. 24-25.

3. Сидорьяк Н.Г., Тимошенко К.Р., Кургалюк Н. (2017). Особенности микроциркуляции крови при физической нагрузке у спортсменов-боксеров // *Матер. IX міжнар. інтернет-конф. «Соціальні та екологічні технології: актуальні проблеми теорії та практики»*. – Мелітополь, Україна, 25-26 травня. – С. 25-26.

4. Тимошенко Е.Р., Розова Е.В. (2018). Особенности изменений микроциркуляции крови в мышцах при физической нагрузке в зависимости от степени тренированности организма // *Матер. X Міжнар. симпозіум «Актуальні проблеми біофізичної медицини»*. – Київ, Україна, 16-18 травня. – С. 61-62.

5. К.Р. Тимошенко, Н.Г. Сидорьяк, К.В. Розова. (2019). Можливості впливу на механізми регуляції мікроциркуляції крові за допомогою дозованого фізичного навантаження // *Матеріали ХХ-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім.П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка* (Київ, Україна, 27-30 травня): *Фізіол.журн.* - Т.65, №3 (додаток). – С. 154-155.

АНОТАЦІЯ

Тимошенко К.Р. Особливості структурно-функціональних перебудов мікрогемодинаміки при адаптації до фізичного навантаження. – Рукопись.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю (091) 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин». - Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей структурно-функціональних перебудов та взаємозв'язків в системі мікрогемодинаміки при адаптації до дозованого фізичного навантаження в залежності від тренуваності організму.

Було проведено паралельне дослідження особливостей мікроциркуляції (МЦК) у людей та експериментальних тварин і ультраструктури м'язової тканини у відповідь на дозоване фізичне навантаження (ДФН). Показано, що організми поза залежністю від ступеня тренуваності слід розподіляти за рівнем параметра мікроциркуляції (ПМ), оскільки вихідний рівень ПМ визначає тип відповіді МЦК на ДФН. При низьких вихідних значеннях ПМ зростання кровопостачання м'язової тканини забезпечується збільшенням кількості функціонуючих капілярів (ФК) – приблизно однаковим у тренуваних та нетренуваних тварин. У випадку високих вихідних значень ПМ розвиток пристосувальної реакції на ДФН відбувається за рахунок зростання швидкості кровотоку в системі МЦК.

Вперше виявлено, що початкова реакція на навантаження у м'язовій тканині нетренованого організму стосується розкриття резервних капілярів і не забезпечується перебудовами в її мітохондріальному апараті. Тривале тренування сприяє активації ангиогенезу і морфогенезу мітохондрій (МХ). Отже, зростання кількості ФК (а саме – відкриття резервних капілярів) є нагальною компенсаторною реакцією при низьких значеннях ПМ, а зміни енергетичного метаболізму не належать до швидкої компенсації при несформованій адаптації до ДФН. Також виявлено, що і у нетренуваних і у тренуваних тварин, ДФН викликає у м'язі виникнення ознак гіпертрофії та вогнищевий набряк субсарколемальних ділянок волокон, що прийнято вважати ознакою порушення міжклітинного обміну. Реєструється посилення піноцитозу та зростання кількості вільних рибосом, що можна розглядати як показники інтенсифікації обмінних процесів у клітині, а саме – синтезу білка і транспорту метаболітів, що поряд із розкриттям резервних капілярів, є показниками першої нагальної адаптивної реакції на ДФН. Такі зміни в залежності від тренуваності організму мають різний ступінь вираженості і притаманні як тканині литкового м'яза, так і міокарду.

Ключові слова: мікроциркуляція, параметр мікроциркуляції, дозоване фізичне навантаження, функціонуючі капіляри, мітохондрії.

SUMMARY

K.R. Tymoshenko. Features of structural and functional rearrangements of microhemodynamics during adaptation to physical activity. – Manuscript.

Thesis for a candidate of biological science degree (PhD) by speciality 03.00.13 - «Physiology of human and animals». – Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of peculiarities of structural and functional rearrangements and interconnections in the system of microhemodynamics during adaptation to metered physical activity depending on the training of the organism.

A parallel study of microcirculation (MCC) features in humans and experimental animals and ultrastructure of muscle tissue in response to dosed physical training (DPT) was conducted. It is shown that organisms regardless of the degree of fitness should be distributed by the level of microcirculation index (IM), since the initial level of IM determines the type of response of the MCC to the DPT. At low baseline IM growth of blood supply to muscle tissue is provided by an increase in the number of functioning capillaries (FC) – approximately the same in trained and untrained animals. In the case of high initial IM values, the development of an adaptable reaction to the DPT occurs due to an increase in the blood flow rate in the MCC system.

For the first time it was revealed that the initial reaction to the load in the muscle tissue of an untrained organism concerns the opening of reserve capillaries and is not provided by rearrangements in its mitochondrial apparatus. Long-term training contributes to the activation of angiogenesis and morphogenesis of mitochondria (MC). Consequently, the increase in the number of FC (namely – the adaptable of reserve capillaries) is an urgent compensatory reaction at low IM values, and changes in energy metabolism to rapid compensation for unformed adaptation to the DPT. It was also revealed that in untrained and trained animals, DPT causes in the muscle signs of hypertrophy and local edema of subsarcolemal areas of fibers, which is considered to be a sign of violation of intercellular metabolism. Increased pinocytosis and an increase in the number of free ribosomes are recorded, which can be considered as indicators of intensification of metabolic processes in the cell, namely protein synthesis and metabolite transport, which, together with the opening of reserve capillaries, are indicators of the first immediate adaptive response to DPT. Such changes, depending on the fitness of the body, have a different degree of severity and are inherent in both the tissue of the calf muscle and myocardium.

Keywords: microcirculation, microcirculation index, dosed physical training, functioning capillaries, mitochondria.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГГБ – гістогематичний бар'єр;
ГН – гіпоксії навантаження;
ДФН – дозоване фізичне навантаження;
ЕН – ендотелій;
ІЕМ – індекс ефективності мікроциркуляції;
ІМФ МХ – інтраміофібрилярна мітохондрія;
ІФМ – індекс флаксмоцій;
К – капіляр;
ЛДФ – лазерна доплерівська флоуметрія;
МВ – м'язові волокна;
МЕТ – метаболічний еквівалент / кількісний еквівалент O₂;
МЦК – мікроциркуляція;
МФ – міофібрила;
МХ – мітохондрія;
МХА – мітохондріальний апарат;
Н – набряк;
НФК – капіляри, що не функціонують;
ОЛВ – об'єм легеневої вентиляції;
ПКП – перикапілярний простір;
ПМ – параметр мікроциркуляції;
Пф. од. – перфузійна одиниця;
СКВ – середнє квадратичне відхилення / флакс (σ);
СЛ – сарколема;
СС МХ – субсарколемальна мітохондрія;
ФК – функціонуючі капіляри;
К_v – коефіцієнт варіації.