

Latvijas Universitātes
Bioloģijas fakultāte

EPIZODISKAS VISPĀRĒJAS UN AUDU HIPOKSIJAS
IZRAISĪTAS VAZOMOTORĀS ADAPTĪVĀS
REAKCIJAS ĀDĀ

Promocijas darbs

Grāda pretendents: Mg. biol., Artūrs Paparde

Darba vadītājs: Dr. biol., asoc. prof. Līga Plakane

Konsultants: Dr. hab. biol., prof. Juris Imants Aivars

Rīga 2016

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes

Bioloģijas fakultātē

Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedrā

Laika posmā no 2011. gada līdz 2015. gadam.



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
ANNO 1919



Šis darbs ir izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projekta "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē" (Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004; ESS2009/77)

Darbs sastāv no ievada, teorētiskās daļas, metodiskās sadaļas, rezultātiem, diskusijas, secinājumiem un literatūras saraksta.

Darba forma: disertācija bioloģijas nozarē, cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. biol., asoc. prof. Līga Plakane

Darba recenzenti:

- 1) Dr.biol., asoc. prof. Zbigņevs Marcinkēvičs (Latvijas Universitāte)
- 2) Dr.biol., prof. Pēteris Tretjakovs (Rīgas Stradiņa Universitāte)
- 3) Dr.med., prof. Edgaras Stankevičius (Lithuanian University of Health Sciences)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 22. martā.

Latvijas Universitātes Bioloģijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

LU Bioloģijas nozares promocijas padome

Padomes priekšsēdētājs: prof. Ģederts Ieviņš / _____

Promocijas padomes sekretārs: Daina Eze / _____

© Latvijas Universitāte, 2016

© Artūrs Papparde, 2016

ANOTĀCIJA

Adekvātai asins plūsmai mikrocirkulācijas līmenī hipoksijas apstākļos ir svarīga loma, lai saglabātu audu un orgānu funkcijas, nodrošinot skābekļa un barības vielu piegādi. Tomēr hipoksijas izsauktais efekts ir atkarīgs no hipoksijas veida (nepārtraukta, intermitēta), dziļuma (sekla, vidēja, dziļa) un ilguma (akūta, hroniska), izraisot atšķirīgu lokālo audu funkcionālo stāvokli. Mainot asinsvadu tonusu, ir iespējams nodrošināt piemērotu asins apgādi audiem, taču joprojām nepilnīgi izprasti ir regulatorie mehānismi, kas nodrošina šo adaptāciju.

Ādas asinsrites sistēma ir sarežģīta savas strukturālās uzbūves dēļ, un tās asiņu pieaugums nodrošina lielu perifēro asins apjoma izplatību, kuru kontrolē lokāli un sistēmiski regulācijas mehānismi, tomēr ādas asinsrites adaptācija hipoksijai var ietekmēt ne tikai pašu ādas asins apgādi, bet arī visa organisma hemodinamiku kopumā.

Darba mērķis bija novērtēt akūtas sistēmiskas nepārtrauktas un epizodiskas normobāriskas hipoksijas ietekmi uz ādas mikrocirkulācijas gultni un vietējām adaptācijas reakcijām.

Atbilstoši mērķim tika izvirzīta pētījuma hipotēze – akūta sistēmiska nepārtraukta un epizodiska normobāriska hipoksija izraisa ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas ar lokālo metabolo, humorālo, neiroģēno un mioģēno regulācijas mehānismu palīdzību, koriģējot ādas hemodinamiku.

"Epizodiskas vispārējas un audu hipoksijas izraisītas vazomotorās adaptīvās reakcijas ādā" pētījumā kopskaitā piedalījās 65 jauni (vecums, $24,0 \pm 2,0$ gadi), veseli (ķermeņa masas indekss, $23,0 \pm 1,4$ kg/m²), abu dzimumu (vīrieši, n=33; sievietes, n=32) respondenti. Pētījums bija sadalīts četrās daļās: ienadža valnīša kapilāru reakcijas uz akūtu sistēmisku hipoksiju, nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju, intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju un akūtas hipoksijas veida (nepārtraukta, intermitēta) ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un asins seruma citokīnu koncentrācijām.

Akūtas hipoksijas ietekmē palielinājās sistēmiskie hemodinamikas parametri: sirdsdarbības frekvence, arteriālais asinsspiediens un sirds minūtes tilpums. Palielinājās arī reģionālie asinsrites parametri: ādas asins plūsma un ienadža valnīša kapilāru diametrs, savukārt samazinājās endotēlija atkarīgā vazodilatācija un seruma citokīnu koncentrācijas.

Akūta sistēmiska nepārtraukta un epizodiska normobāriska hipoksija izraisa atšķirīgas ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas galvenokārt ar sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām un dažādu lokālo regulācijas mehānismu ietekmi uz lokālo hemodinamiku.

Atslēgas vārdi: akūta sistēmiska hipoksija, audu hipoksija, ādas mikrocirkulācija, ādas asins plūsma, vazomocijas

ABSTRACT

Blood flow in the microcirculation plays an important role in maintaining healthy tissues and organs by delivering oxygen and nutrients. However, grate influence on ability of induce disturbances in local tissue functional state have the type (continuous or intermittent), the gain (acute or chronic) and the depth (mild, middle or sever) of hypoxia. The regulation of cutaneous vascular tone impacts vascular vasomotion and blood volume distribution as a challenge to hypoxia, but the regulatory mechanisms yet remain poorly understood.

A skin has a very compliant circulation, an increase in skin blood flow results in large peripheral displacement of blood volume, which could be controlled by local and systemic regulatory factors. The skin's adaptation to hypoxia could influence not just skin blood flow, but whole body's haemodynamic responses to this stress stimulus.

The aim of this study was to evaluate effect of acute systemic continuous and intermittent normobaric hypoxia on skin microcirculatory bed and local regulatory mechanisms.

The hypothesis of study was that acute systemic continuous and intermittent normobaric hypoxia causes skin microcirculatory bed persistent vasomotor responses on local hemodynamic which are mediated by local metabolic, humoral, neurogenic and myogenic regulatory mechanisms.

In study "Effect of intermittent systemic and tissue hypoxia on vascular adaptive reactions in skin microcirculation" participated 65 young (age, 24.0 ± 2.0 years) healthy (body mass index, $23.0 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$) both gender (male, $n=33$; female, $n=32$) respondents. This research was divided in 4 parts: effect of acute systemic hypoxia on nail fold capillaries, effect of continuous hypoxia on skin microcirculation, effect of intermittent hypoxia on microcirculation, effect of acute hypoxias pattern (continuous, intermittent) on endothelium dependent vasodilation and on serum cytokine concentrations.

In acute systemic hypoxia systemic hemodynamic parameters: heart rate, arterial blood pressure and cardiac output increased. Also regional blood flow parameters: skin blood flow and nail fold capillary diameter increased, while decrease was observed in endothelium-dependent vasodilation and serum cytokine concentrations.

In conclusion the acute systemic continuous and intermittent normobaric hypoxia causes different effects on skin microcirculatory bed vasomotor reactions, which mainly could be explained by systemic haemodynamic and local regulatory mechanism change on local hemodynamic patterns.

Key words: acute systemic hypoxia, cellular hypoxia, microcirculation of skin, skin blood flow, vasomotion

SATURS

SAĪSINĀJUMI.....	7
IEVADS	8
REZULTĀTU PUBLICITĀTE.....	10
Publikācijas:	10
Konferenču referāti:	10
1. TEORĒTISKĀ DAĻA	12
1.1. Ādas struktūra un raksturojums.....	12
1.1.1. Ādas vispārējais raksturojums	12
1.1.2. Mikrocirkulācijas organizācija un struktūra	14
1.2. Ādas asinsvadu regulācija	18
1.2.1. Sistēmiskā hemodinamika un lokālie fizikālie faktori	19
1.2.2. Neirālā regulācija	22
1.2.3. Lokālā regulācija	23
1.3. Asinsrites izmaiņas hipoksijas ietekmē.....	28
1.3.1. Skābekļa uztveres mehānismi	28
1.3.2. Hipoksijas inducētais faktors-1	30
1.3.3. Akūta sistēmiska hipoksija	32
2. METODES	34
2.1. Pētījuma dalībnieki.....	34
2.2. Pētījumā izmantotās metodes, iekārtas un provokācijas testi.....	34
2.2.1. Sistēmiskas hipoksijas simulācija.....	34
2.2.2. Pulsa oksimetrija.....	34
2.2.3. Transkutānā gāzu analīze.....	35
2.2.4. Lāzerdoplerogrāfija	35
2.2.5. Acetilholīna jontoforēzes tests.....	35
2.2.6. Ādas plūsmas spektrālā analīze	36
2.2.7. Intravitālā kapilaroskopija un provokācijas testi.....	36
2.2.8. Eritrocītu lineārā ātruma noteikšana	37
2.2.9. Reģionālās asins plūsmas parametru mērīšana un aprēķināšana	38
2.2.10. Sistēmiskās hemodinamikas parametru mērīšana un aprēķināšana	38
2.2.11. Sirdsdarbības frekvence un sirds ritma variabilitāte	39
2.2.12. Seruma citokīnu noteikšana.....	40
2.3. Pētījumu gaita.....	41
2.3.1. Eksperimenta apstākļi un aklimatizācija.....	41

2.3.2.	<i>Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ienadža valnīti ...</i>	42
2.3.3.	<i>Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju</i>	43
2.3.4.	<i>Intermitētas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju</i>	44
2.4.	Statistiskā analīze	45
3.	REZULTĀTI.....	46
3.1.	Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekme uz kapilāru gultni.....	46
3.2.	Nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju	48
3.3.	Intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju	52
3.4.	Akūtas hipoksijas veida ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām	57
4.	DISKUSIJA.....	61
4.1.	Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekme uz kapilāru gultni.....	61
4.2.	Nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju	63
4.3.	Intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju	66
4.4.	Akūtas hipoksijas veida ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām	69
4.5.	Kopējā diskusija	72
5.	SECINĀJUMI.....	74
	TĒZES.....	75
	PATEICĪBAS.....	76
	IZMANTOTĀ LITERATŪRA	77

SAĪSINĀJUMI

CVC - ādas vaskulārā vadītspēja

SF - sirdsdarbības frekvence

SMT - sirds minūtes tilpums

RP - reģionālā (apakšdelma) asins plūsma

RPR - reģionālā (apakšdelma) vaskulārā pretestība

RPV - reģionālā (apakšdelma) vaskulārā vadītspēja

TPR - kopējā vaskulārā pretestība

MAP - vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens

SBP - sistoliskais arteriālais asinsspiediens

DBP - diastoliskais arteriālais asinsspiediens

LF - zema frekvence

HF - augsta frekvence

RMSSD - kvadrātsakne no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas

SDNN - sirdsdarbības frekvences standartnovirze

PU - perfūzijas vienība

SpO₂ - hemoglobīna piesātinājums ar skābekli

TcpO₂ - transkutānais skābekļa spiediens

TcpCO₂ - transkutānais ogļskābās gāzes spiediens

PORH - postoklūzīvā reaktīvā hiperēmija

Ach - acetilholīns

LED - gaismas emitējošas diodes

O₂Hb - oksigenētais hemoglobīns

HHb - deoksigenētais hemoglobīns

IEVADS

Asins plūsmai mikrocirkulācijas līmenī ir svarīga loma, lai saglabātu audu un orgānu funkcijas, piegādājot skābekli un barības vielas. Hipoksijas signāls izraisa asins tilpuma un ādas asins plūsmas regulatorā tonusa izmaiņas, kuru ietekmē mainās asinsvadu vazomocija. Tomēr nepilnīgi ir izprasti regulatorie mehānismi, kas nodrošina šīs adaptācijas norisi. Nesen izvirzītā hipotēze norāda uz ādas mikrovaskulāro funkciju spēju atspoguļot mikrocirkulācijas stāvokli citās mikrovaskulārajās guļņēs (Jung et al., 2001; Shamim-Uizzaman et al., 2002), kā piemēram, miokardā (Rossi et al., 2009).

Ādas asinsrite ir sarežģīta savas strukturālās uzbūves un dažādo regulatoro mehānismu dēļ. Šī reģiona asiņu pieaugums tieši ietekmē asins apjoma sadalījumu perifērijā, kas tiek kontrolēta ar lokāliem un sistēmiskiem regulācijas mehānismiem, līdz ar to ādas asinsrites adaptācija dažādiem apstākļiem, kā, piemēram, termālām vai hipoksiskam signālam, var ietekmēt ne tikai pašas ādas asins apgādi un plūsmas sadalījumu, bet arī visa organisma hemodinamikas izmaiņas. Tomēr nepietiekoši izpētīta ir hipoksijas ietekme uz ādas asins plūsmu. Neseni pētījumi ir atklājuši, ka šis signāls izraisa ādas vazodilatatoro efektu (Simmons et al., 2007), pie tam mehānismi, kas nodrošina šo fenomenu ir meklējami mikrocirkulācijas līmenī. Piemēram, ir zināms, ka vidēji dziļa hipoksija ($pO_2=15\%$) izraisa terminālo arteriolu dilatāciju, tādā veidā nodrošinot homogēnu skābekļa piegādi kapilāriem un tā difūziju uz audiem (Marshall and Davies, 1999).

Pretēji iepriekš minētajam, ir zināms, ka akūtas hipoksijas ekspozīcija izraisa lokālu vazodilatatoro un neirālo vazokonstriktoro faktoru ietekmi uz vaskulāro tonusu. Veseliem cilvēkiem sekla līdz vidēji dziļa sistēmiska hipoksija ($pO_2=12\%$) nespēj nomākt α -adrenerģisko receptoru izraisīto vazokonstriktoro efektu (Dinenno et al., 2003). Tomēr neseni pētījumi norāda, ka simpātiskās adrenerģiskās sistēmas izsauktos efektus spēj modulēt dažādi faktori, kas tieši saistīti ar ādas aktīvo vazodilatatoro sistēmu (Shibasaki et al., 2008). Sistēmiskas hipoksijas laikā, kad simpato-adrenālā ietekme uz vaskulāro tonusu ir daļēji nomākta, asins plūsmu apakšdelmā kontrolē lokālie vazodilatatorie mehānismi (Markwald et al., 2011), tomēr ādas strukrutālā uzbūve (Minson, 2003), kas tiek kontrolēta ar lokāliem (Clifford, 2011) un sistēmiskiem (Hodges and Johnson, 2009) regulācijas mehānismiem izraisa dažādas adaptācijas norises atšķirīgos ādas reģionos (Simmons et al., 2007)., piemēram, ienadzī, matainajā ādā vai kailajā ādā.

Samazinoties skābekļa piegādei zem kritiskā līmeņa, kas ir atkarīga no audu metabolās aktivitātes, skābekļa utilizācija kļūst tieši atkarīga no piegādes intensitātes, un tā samazinās lineāri (Curtis et al., 1995). Normoksijas apstākļos skābekļa piegāde audiem galvenokārt notiek caur arteriolām, bet hipoksijas apstākļos tā noris caur kapilāriem, pie tam, šis fenomens ir saistīts

ar slāpekļa oksīda (NO) koncentrācijas atkarīgo mehānismu, kas kontrolē kapilāru perfūziju un skābekļa parciālo spiedienu (pO₂) audos (Bertuglia and Giusti, 2005).

Tomēr ādas mikrocirkulācija primāri pakļaujas veģetatīvās nervu sistēmas kontrolei (Johnson and Kellogg Jr., 2010), un šīs ritmiskās ādas asins plūsmas pārmaiņas ir tiešs veģetatīvās inervācijas rezultāts uz ādas mikrovaskulatūru (Rossi et al., 2008).

Asinsvadu tonuss attēlo balansu starp vietējiem vazodilatatoriem mehānismiem, kas nodrošina adekvātu asins plūsmu lokālā metabolisma pieprasījumam, un neirāliem vazokonstriktoriem refleksiem, kas nodrošina arteriālā asinsspiediena regulāciju (Halliwill, 2003). Ādas vaskulārā tonusa regulāciju hipoksiskos apstākļos nodrošina lokālās vaskulārās vazomocijas izmaiņas un ādas asins tilpuma sadalījums.

Vaskulārās reakcijas uz hipoksisku signālu nav vienādas dažādās asinsvadu gultnēs un hipoksijas izraisītās vazodilatācijas mehānismi ir audiem specifiski (Halliwill, 2003). Tomēr vaskulārajās atbildes reakcijās uz hipoksisku signālu piedalās VNS (Johnson and Kellogg Jr., 2010), kā arī endoteliālās šūnas, kas izklāj asinsvadu sienas, kā arī gludās muskuļšūnas, kuras spēj veikt vazomociju neatkarīgi no iepriekšminētajiem mehānismiem (Kourembanas et al., 1998), tādā veidā regulējot vaskulāro tonusu kompleksā veidā (Halliwill, 2003).

Darba mērķis - novērtēt akūtas sistēmiskas nepārtrauktas un epizodiskas normobāriskas hipoksijas ietekmi uz ādas mikrocirkulācijas gultni un vietējām adaptācijas reakcijām.

Darba uzdevumi:

1. Novērtēt ienadža kapilāru gultnes vazomotorās reakcijas akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas apstākļos.
2. Novērtēt nepārtrauktas akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekmi uz ādas mikrocirkulāciju un lokāliem regulācijas mehānismiem.
3. Novērtēt intermitētas akūtas hipoksijas ietekmi uz ādas mikrocirkulāciju un lokāliem regulācijas mehānismiem.
4. Novērtēt akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veida (nepārtrauktas vai intermitētas) ietekmi uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju.
5. Novērtēt akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veida ietekmi uz seruma citokīnu koncentrācijām.

Darba hipotēze akūta sistēmiska nepārtraukta un epizodiska normobāriska hipoksija izraisa ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas ar lokālo metabolo, humorālo, neirogēno un mioģēno regulācijas mehānismu palīdzību, koriģējot ādas hemodinamiku.

REZULTĀTU PUBLICITĀTE

Publikācijas:

1. Paparde, A., Plakane, L., Circenis, K., Aivars, J. I., (2015). Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvascular Research*, 102, 1–5.
2. Paparde, A. Nēringa-Martinsone, K., Plakane, L., Aivars, J. I., (2014). Nail fold capillary diameter changes in acute systemic hypoxia. *Microvascular Research*, 93, 30–33.
3. Paparde, A., Plakane, L., Circenis, K., (2016). Effect of short systemic intermittent normobaric hypoxia on human cutaneous microcirculation. *Microcirculation*, sagatavots.
4. Paparde, A., Plakane, L., Sārs, D., Siliņš, S., Lūsa, V., Aivars, J. I., (2012). Acute exercise-induced changes in nonworking limbs skin's microcirculation (Akūtas fiziskas slodzes izraisītas ādas mikrocirkulācijas izmaiņas nenodarbinātajā ekstremitātē), *Modern physiology challenges and practice (Mūsdienu fizioloģijas problēmas un prakse)*, RPIVA, Rīga, 169–186.

Konferenču referāti:

1. Poster presentation "Effect of acute continuous and intermittent systemic hypoxia on serum cytokine concentrations", Kaunas, Lithuania, authors: Artūrs Paparde, Līga Plakane "The Federation of European Physiological Societies (FEPS) 2015", 26.08. – 29.08.2015.
2. Poster presentation "Effect of remote intermittent ischemia on contralateral extremities skin microcirculation", Cardiff, UK, authors: Artūrs Paparde, Dace Buža, Līga Plakane "Physiology 2015" 6.07. – 08.07.2015.
3. Poster presentation "Intermittent arterial occlusion effect on autonomic nervous system activity changes to heart", Rīga, Latvia, authors: Artūrs Paparde, Dace Buža, Līga Plakane "13th scientific conference of RSU", 10.04. – 11.04.2014.
4. Oral presentation "Contralateral extremity intermittent arterial occlusion effect of opposite limb blood supply", Rīga, Latvia, authors: A.Paparde, A.Vītola, L.Plakane, J.I.Aivars, 72th scientific conference of University of Latvia, Rīga, Latvia, 7.02.2014.
5. Oral presentation "Effect of acute hypoxaemia on nail fold microcirculation" 8.02.2013, Rīga, Latvia, authors: A. Paparde, K. Nēringa-Martinsone, L. Plakane, D. Sārs, 71st scientific conference of University of Latvia, 2013.
6. Poster presentation "Effect of acute exercise intensity on endothelium dependent and independent vasomotions", Rome, Italy, authors: Artūrs Paparde, Līga Plakane, Juris Imants Aivars, Vieda Lūsa, "XXXII World Congress of Sports Medicine", 27.09. – 30.09.2012.
7. Oral presentation "Adaptation of hemodynamics during moderate exercise in mild hypoxia" 10.02.2012, Rīga, Latvia, authors: Juris Imants Aivars, Līga Plakane, Artūrs Paparde, Anna

- Mihailova, Andris Āboliņš, Vieda Lūsa, 70th scientific conference of University of Latvia, 2012.
8. Oral presentation "Effect of veloergometric exercise impact to forearm skin blood flow and microcirculation" 10.02.2012, Riga, Latvia, authors: Artūrs Pāparde, Līga Balode, Dāvis Sārs, 70th scientific conference of University of Latvia, 2012.
 9. Poster presentation "Effect of moderate hypoxia on cardiovascular parameter dynamics in recovery period" 25.11. - 26.11.2011, Riga, Latvia, authors: Vieda Lūsa, Aivars Juris Imants, Līga Plakane, Andris Āboliņš, Artūrs Pāparde, VII International Baltic Congress of Sports Medicine, page 25.

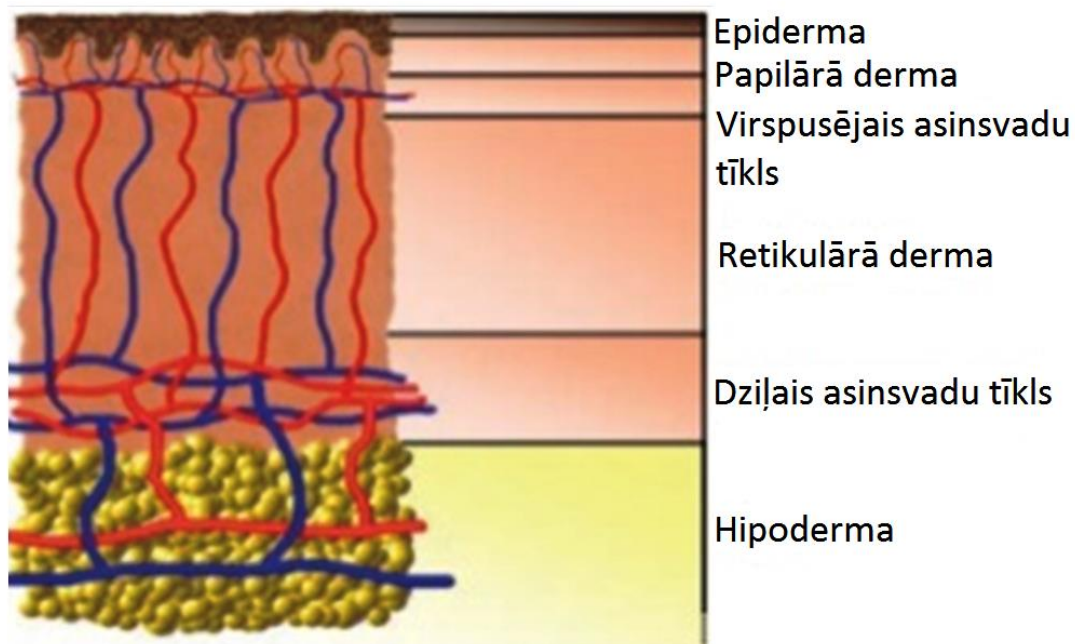
1. TEORĒTISKĀ DAĻA

1.1. Ādas struktūra un raksturojums

1.1.1. Ādas vispārējais raksturojums

Lielākā daļa mūsu ķermeņa ir noklāta ar tā saukto "mataino" ādu, bet lūpas, ausis, nāsis, plaukstu virsmas, pirksti un pēdu plantārā virsma klāta ar "kailo" ādu (Minson, 2003). Āda sastāv no diviem pamatslāņiem, kas ietver epidermu (ārējo slāni) un dermu (vidējo slāni), kā arī zemādu jeb hipodermu (dziļāko slāni). Katram no šiem ādas slāņiem ir savas funkcijas, tipiskais šūnu sastāvs un vaskularizācijas pakāpe.

Epiderma ļoti atšķiras no pārējiem ādas slāņiem. Epiderma ir stratificēts slānis, kas primāri sastāv no divu tipu šūnām: keratocītiem un dendrītšūnām. Galvenā funkcija šim ādas slānim ir aizsargbarjera no ārvides. Šis slānis atšķirībā no pārējiem ādas slāņiem nav vaskularizēts un gāzu apmaiņa notiek kontaktā ar ārvidi (Stucker et al., 2002). Pie tam — epidermas keratocītiem piemīt regulatora ietekme uz dermas asinsvadiem, ja apkārtējā vide ir hipoksiska ar samazinātu skābekļa parciālo spiedienu. Regulācija noris slāpekļa oksīda (NO) atkarīgā veidā, izraisot epidermas-dermas virspusējā vaskulārā pinuma asinsvadu vazodilatāciju (Minson, 2003; Boutin et al., 2008).

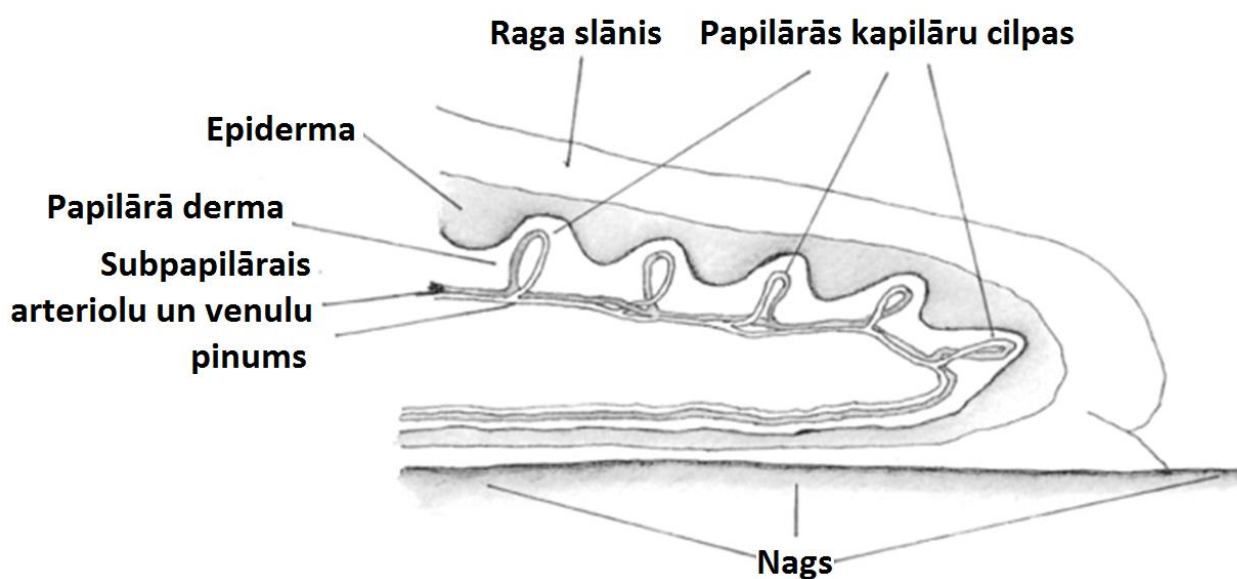


1.1. attēls. Ādas asinsvadu tīklojuma anatomiskā uzbūve (Kolarsick et al., 2011).

Derma jeb īstās ādas slānis sastāv no dažādiem šūnu slāņiem, kuros ietilpst integrēti fibrozie, filamentozie un amorfie saistaudi. Šī slāņa audu adaptācija uz stimulu inducētām pārmaiņām notiek caur nervu un vaskulāro sistēmu, kā arī caur lokāliem regulatoriem faktoriem

kā fibroblastu, makrofāgu, tuklo šūnu u.c. atbrīvotām signālvielām (Minson, 2003). Dermu invē plašs sensoro un veģetatīvo nervu šķiedru tīkls. Simpātiskā nervu sistēma (SNS), kas ir veģetatīvās nervu sistēmas daļa, ir atbildīga par asins plūsmas kontroli un sviedru dziedzeru sekrēcijas regulāciju. Savukārt sensorā nervu sistēma veido receptorus tausti, temperatūrai, bojājumiem un niezei (Freinkel and Woodley, 2001). Tās regulācijas iespējas uz vaskulatūru realizējas caur aksonrefleksu vai "īsto" (sensori-eferento) refleksu (Szolcsanyi, 2013).

Hipoderma jeb subkutānais slānis pamatā sastāv no adipocītiem, kas embrioloģiski veidojušies no taukšūnām un piektā attīstības mēneša beigās sāk veidot subkutāno audu slāni. Tauku šūnas jeb adipocīti veido daivas, kuras atdala fibrozās septas. Tās veidotas no lielajiem asinsvadiem un kolagēna. Šis slānis variē pēc biezuma atkarībā no tā lokācijas vietas organismā un indivīda adipozitātes. Uzskatīti par endokrīno orgānu, subkutānie audi ne tikai apgādā organismu ar barības vielām un funkcionē kā enerģijas uzkrāšanas vieta, bet arī izdala dažādas signālvielas, kas spēj ietekmēt vaskulārās reakcijas (Eringa et al., 2012) un izmainīt balansu starp vazodilatatorām un vazokonstriktorām vielām (Eringa et al., 2012).



1.2. attēls. Ienadža valnīša ādas asinsrites gultnes shematisks attēlojums (Wang et al., 2003).

Aplūkojot ādas gultni (1.1. attēls), var redzēt, ka asinsrites tīklojums ir sarežģīts, pie tam — ādas kapilāru tīkla izvietojums ir perpendikulārs ādas virsmai. Dermālā vaskulatūra veidota no diviem interkomunikatīviem pinumiem (1.1. attēls): 1) subpapilārais (viršējais asinsvadu tīkls) jeb superficiālais pinums, kas sastāv no postkapilārajām venulām, kas atrodas starp papilāro un retikulāro dermu, 2) dziļākais pinums (dziļais kapilāru tīkls) dermas subkutānajā virsmā (Braverman, 1998). Balstoties uz ādas asinsvadu izmēriem, ādas asins apgādes gultne

pieskaitāma tikai pie mikrocirkulācijas (Lenasi, 2011). Papilārā derma sastāv no kapilāriem, arteriolām un venulām no superficiālā pinuma. Dziļākais pinums tiek apasiņots no lielākiem asinsvadiem un veido sarežģītāku tīklveida struktūru (Braverman, 1998). Tomēr ne visās "matainās" ādas daļās kapilāri novietojas šādi, īpaši izceļama ir ienadža valnīša kapilāru gultne (1.2. attēls), kurā kapilāru novietojums ir paralēls ādas virsmai. Šāds novietojums šo gultni padara par ideālu vietu kapilāru hemodinamikas pētīšanai, ļaujot novērot gan arteriālās, gan venozās kapilāru daļas reakcijas (Wang et al., 2003) reālā laikā.

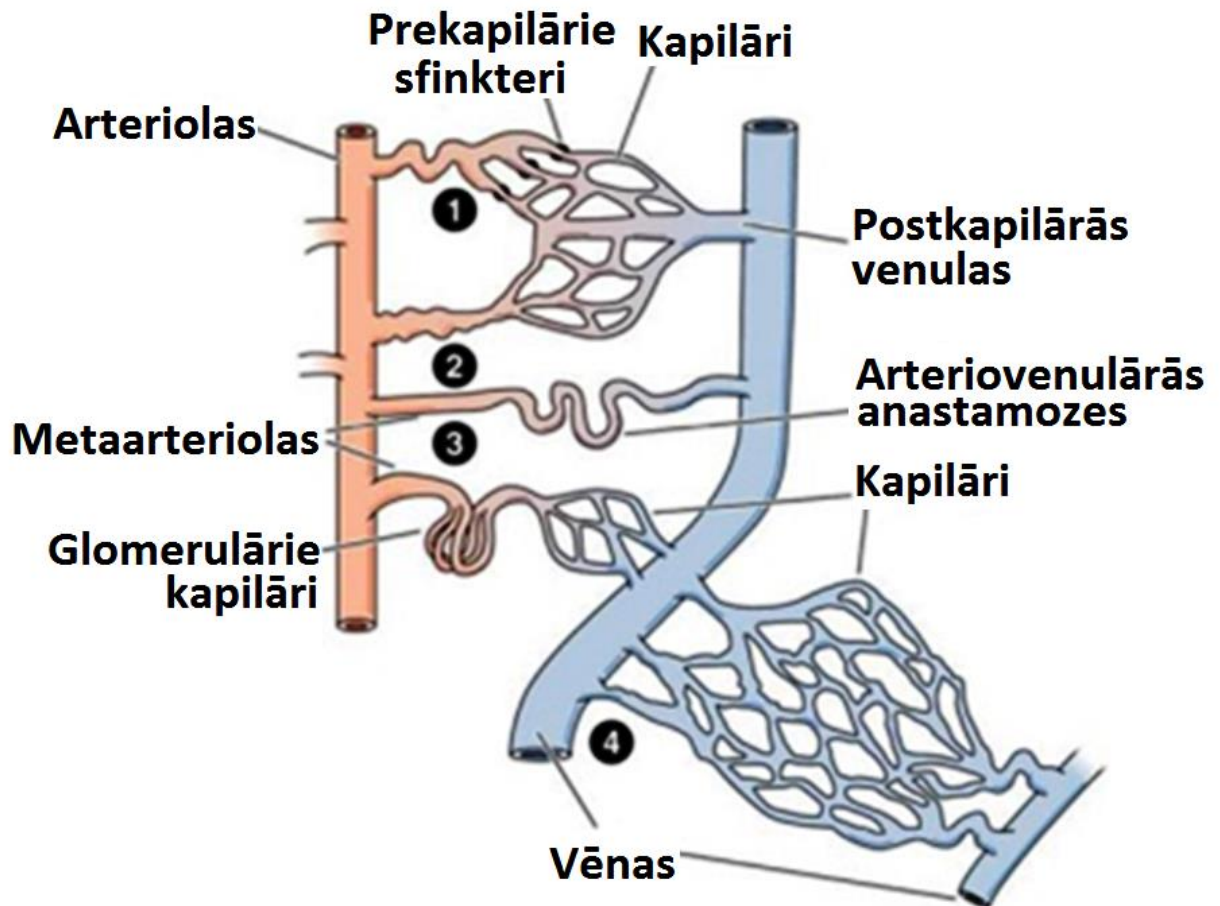
Ādas asinsrites kontrole ir cieši saistīta ar termoregulāciju, līdz ar to tā izteikti pakļaujas SNS regulācijai un atkarībā no ārvides temperatūras, spēj mainīt savu asins plūsmu. Tā kā ādas audi ir metaboliski mazprasīgi, lielās asins plūsmas izmaiņas vienmēr spēj nodrošināt ādas audu metabolās vajadzības (Kellogg Jr., 2006; Johnson and Kellogg Jr., 2010; Charkoudian, 2010).

1.1.2. Mikrocirkulācijas organizācija un struktūra

Mikrocirkulācija (1.3. attēls) ir organizēta trīs dažādos līmeņos (Johnson, 2011): arteriolās, kapilāros un venulās, kurā katrai no daļām ir unikāla struktūra un funkcijas. Metarteriolas un prekapilāros sfinkterus ādas asins gultnei neizdala, jo tie raksturīgi tikai mezenteriālajā asinsvadu gultnē un šīs asinsrites struktūras nav sastopamas citās gultnēs (Sakai and Hosoyamada, 2013).

Arteriolu sienāšanās atrodas blīvs gludo muskuļu šūnu slānis. Arteriolas primāri ir atbildīgas par asiņu piegādi lokālajiem audu reģioniem un šīs piegādes intensitātes izmaiņām, mainot savu diametru (Johnson, 2011). Tās nodrošina prekapilāro pretestību (Wiedeman, 1976). Tomēr skābekļa difūzijas pētījumi liecina (Saltzman et al., 2003; Tsai et al., 2003; Bergulia and Giusti, 2005; Johnson et al., 2005), ka skābekļa piegādi nodrošina ne tikai kapilāri, bet arī arteriolas un skābekļa piegāde asinsvadā var mainīties hipoksijas apstākļos (Bergulia and Giusti, 2005). Taču kapilāru plānā sienīņa, kas pamatā sastāv no endotelioģītiem, nodrošina vielu apmaiņu starp asinīm un audiem difūzijas ceļā. Venulas aizgādā asinis no kapilāriem, tādā veidā nodrošinot asiņu apriti un nonākšanu atpakaļ līdz sirdij. To izvietojums ir paralēls arteriolām, un tās veido postkapilāro pretestību (Ubbink et al., 1999). Venulas ir atbildīgas arī par imunoloģisko aizsardzību (Braverman, 2000) un makromolekulāro apmaiņu (Johnson, 2011), jo šajā gultnes daļā notiek visintensīvākā imūnkompetento šūnu migrācija audos (Braverman, 1998).

Mikrocirkulācijas arhitektūra un tās iedalījums galvenokārt balstīts uz asinsvadu diametru (Johnson, 2011). Mazās artērijas sadalās lielajās arteriolās, un tās turpina dalīties sīkāk, veidojot arteriolas, kuras vēlāk sadalās kapilāros. Kapilāri apvienojas īsās savācējvenulās (sīnuss veida venulas), kas pāriet venulās, kuras ieplūst vēnās. Artēriju, lielo arteriolu un vēnu sienas sastāv no ievērojama daudzuma gludo muskuļu šūnu. Savukārt izkliedēti izkaisītas gludās muskuļu šūnas atrodamas mazajās (terminālajās) arteriolās (Barrett et al., 2012).



1.3. attēls Mazo asinsvadu veidotās mikrocirkulācijas gultnes: (1) klasiskā gultne, kas sastāv no arteriolas → metarteriolas → kapilāriem → venulas un vēnas, (2) arteriovenozā anastomoze (šunti), (3) arteriālā portālā sistēma, piemēram, nierēs kamoliņa kapilāru tīkls, (4) venozā portālā sistēma, piemēram, aknās (Boron and Boulpaep, 2012).

Mazās artērijas un lielās arteriolas. Mazās artērijas un lielās arteriolas pēc izmēriem, funkcijām un dominējošajiem regulācijas mehānismiem ir iedalāmas vienā līmenī. To izmēri svārstās no 300—500 μm mazajām artērijām līdz 100—300 μm lielajām arteriolām (Nathan and Singer, 1999). Artērijām ir bieža sienas struktūra ar palielinātu elastīgo audu daudzumu, gludajām muskuļu šūnām un saistaudiem. Artēriju sienīņu biezumam ir nozīme artēriju funkciju nodrošināšanā, jo tās saņem asinis tieši no sirds, un tām ir jāiztur vislielākais hidrostatiskais spiediens vaskulatūrā.

Histoloģiski to sienīņas sastāv no trīs slāņiem: *tunica intima*, *tunica media* un *tunica externa*. *Tunica intima* sastāv galvenokārt no endoteliocītiem, un šis slānis atrodas uz robežas ar asinsvada lūmenu. *Tunica media* ir asinsvadu biežākais slānis, īpaši lielajiem asinsvadiem. Tas sastāv no gludajām muskuļu šūnām. *Tunica externa* ir asinsvada ārējais slānis, ko veido saistaudi un nervu šķiedras, kas nodrošina gludo muskuļu šūnu inervāciju, tādā veidā regulējot asinsvada

lūmenu (Boron and Boulpaep, 2012). Šāds iedalījums eksistē visos lielajos asinsvados, taču pastāv to biezumu atšķirības, kas saistītas ar konkrētā asinsvada funkcijām (Guyton and Hall, 2011). Šo asinsvadu galvenais uzdevums ir nogādāt skābekļa bagātās asinis līdz orgāniem un kopā ar mazajām arteriolām veidot perifēro pretestību (Joannides et al., 2002; Bagher and Segal, 2011).

Dominējoši šeit pastāv simpātiskā vazokonstrikcija (Nathan and Singer, 1999), tādā veidā noturot arteriālo asinsspiedienu arteriālajā sistēmā gandrīz nemainīgu (Boron and Boulpaep, 2012), tomēr asins plūsmas izraisīto cirpes spēku ietekmē šīs asinsvadu gultnes endotēlija izdalītais NO spēj izsaukt vazodilatāciju (Joannides et al., 2002; Pyke et al., 2004).

Mikrocirkulācijas gultni sīkāk iedala pēc funkcijām, piemēram, asins plūsmas kontrolējamie asinsvadi (vidēja izmēra arteriolas) un sadales asinsvadi (mazās arteriolas) (Nathan and Singer, 1999).

Arteriolas veidojas, daloties artērijām. To sienīņām ir labi attīstīts gludo muskuļšūnu slānis, un tās palīdz nodrošināt lielāko pretestību asins plūsmai (Johnson, 2011). Arteriolu *tunica interna* un *tunica externa* ir plānas. *Tunica media* veidota no vienas vai divām kārtām gludo muskuļšūnu, kas apņem cirkulāri visu asinsvadu. Tomēr šie asinsvadi ieņem centrālo lomu asins plūsmas intensitātes nodrošināšanā audiem, kurus tās apgādā. Tās inervē simpātisko nervu šķiedru tīkls. Muskuļu šūnas arteriolu sienīņā ir toniski aktīvas (pastāvīgā kontrakcijā). Ja tās saņem augstas intensitātes signālu no simpātiskās nervu sistēmas (SNS) (t. i. augsts SNS tonuss), arteriolas sašaurinās, un reizē palielinās pretestība asins plūsmai, kas rezultējas ar samazinātu asins piegādi audiem. Ja signāls no SNS samazinās (t. i. samazināts SNS tonuss), arteriolas dilatē, un pretestība asins plūsmai samazinās, kā rezultātā veidojas palielināta asins piegāde audiem (Boron and Boulpaep, 2012).

Arteriolas ir labi inervētas un pakļaujas simpātiskajai adrenerģiskajai kontrolei. α_1 -adrenerģiskie receptori atrodas arteriolās un ir plaši izplatīti dažādās asinsvadu gultnēs (Dinenno, 2003), tai skaitā arī ādas asinsvados (Kellogg Jr., 2006). Šo receptoru aktivācija izraisa gludo muskuļu šūnu kontrakciju, kas rezultējas kā arteriolas diametra samazinājums un perifērās pretestības pieaugums (Johnson, 2011). Retāk sastopami ir β_2 -adrenerģiskie receptori, kas atrodas skeleta muskuļu arteriolās. To aktivācija izraisa vaskulatūras gludo miocītu atslābšanu, tādā veidā relaksējot arteriolas, palielinot to diametru un samazinot perifēro pretestību (Minson, 2003).

Arteriolas spēj pielāgot savu diametru, atbildot uz hormonāliem signāliem (tādiem kā angiotenzīns II vai kateholamīni) un lokāliem parakrīniem signāliem (NO vai prostaglandīniem), līdz ar to tās pakļaujas gan simpātiskajai regulācijai, gan cirkulācijā esošajiem hormoniem un lokālām vazoaktīvajām vielām (Segal, 2005). Nelielas arteriolu lūmena diametra izmaiņas spēj

tieši ietekmēt asins plūsmas lielumu, kas tiek piegādāts kapilāru tīklam, ko tās apgādā. Arteriolas sadalās mazākos asinsvados, kuriem ir muskuļtipa sienīņas, tās sauc par metarteriolām (terminālajām arteriolām), un tām daloties sīkāk, veidojas kapilāru tīkls, kuru atdala prekapilārie sfinkteri (Boron and Boulpaep, 2012) (1.3. attēls), piemēram, mezenteriālajā mikrocirkulācijas gultnē (Sakai and Hosoyamada, 2013).

Kapilāru tīkls savieno arteriālo un venozo sistēmu. Ādā kapilāru cilpas veidojas no terminālajām arteriolām horizontālajā papilārajā pinumā un veido cilpas ascendējošo daļu, intrapapilārās cilpas veido matadatas cilpai līdzīgu struktūru un descendējošā daļa savienojas ar postkapilāro venulu horizontālajā pinumā (Braverman, 2000). Kapilāru diametrs ir apmēram 5 μm diametrā arteriālajā galā un ap 9 μm venozajā galā. Ne visi kapilāri ir perfuzēti visu laiku, drīzāk šajā līmenī pastāv selektīva perfūzijas kapacitāte, kas atkarīga no audu metaboliskajām vajadzībām. Piemēram, audi ar zemāku metabolo aktivitāti no vienas terminālās arteriolas veido tikai 2-3 kapilārus, bet ienadža valnīša gultnē zemās metaboliskās aktivitātes dēļ katra terminālā arteriola veido vienu kapilāru cilpu (Wang et al., 2003).

Kapilāriem ir plāna sienīņa, tādā veidā tiek nodrošināta intensīva vielu apmaiņa. Tā sienu veido tikai *tunica interna*, kas sastāv no endotelioģītiem un pericītiem (Braverman, 1998). Endotelioģītu veidotais kapilārs apikālajā un intrapapilārajā descendējošajā daļā ir aptuveni par 1,0—1,5 μm platāks nekā ascendējošajā daļā. Savukārt pericīti ir integrāli asinsvadu sienīņas komponenti, kas piesaistīti pie bazālās membrānas un ir ciešā kontaktā ar apkārtējiem endotelioģītiem, starp tiem veidojas elektriskās sinapses jeb spraugjūgles (Braverman, 1998). Šīm šūnām piemīt proangiogēnētiskas īpašības, tās nodrošina kapilāru nobriešanu, un tām piemīt kontraktilās spējas (Hamilton et al., 2010). Pericīti atšķirībā no gludajiem mioģītiem ir plānāki, satur mazāk kontraktilo elementu un nav blīvo ķermenīšu starp miofibrillām (Braverman, 1998). Taču tiek uzskatīts, ka šiem sarauties spējīgajiem audiem ir būtiska loma lokālajā kapilāra diametra regulācijā (Johnson, 1995). Difūzi izvietoto kontraktilo elementu dēļ kapilāra gultne maznozīmīgi piedalās perifērās pretestības veidošanā (Hamilton et al., 2010).

Arteriolu un kapilāru dalīšanās līmenī pericītu daudzums pārsniedz gludo mioģītu skaitu, pie tam to blīvums un cirkulārais novietojums norāda uz to prekapilārā sfinktera funkcijām (Braverman, 2000). Perfuzēto kapilāru daudzums veidojas pasīvi izmainoties kapilāru perfūzijai, kas ir tieši atkarīga no arteriolu diametra izmaiņām, tomēr pericītu kontraktilās spējas nodrošina arī aktīvo perfuzēto kapilāru skaitu (Johnson, 1995). Kapilāri nekad nav slēgti pilnībā, bet to diametrs samazināts tik daudz, ka eritrocīti nespēj tajā iekļūt, bet asins plazma bez asins šūnām nodrošina kapilāra lūmena saglabāšanos atvērtā veidā. Palielinoties kapilāra diametram, kas nedaudz pārsniedz eritrocītu izmēru, tas nodrošina sarkano asins ķermenīšu spēju izspraukties caur kapilāra lūmenu, veidojot "viens aiz otra" ķēdītes, kas pārvietojās kapilārā. Brīdī, kad tie

dodas cauri kapilāram, sarkanās asins šūnas veido uzpirksteņveidīgas jeb izpletņveidīgas formas, jo asins plūsma spēcīgāk iedarbojas uz eritrocīta centrālo daļu salīdzinājumā ar tā malām, jo kapilāra malās eritrocītiem veidojas tiešs kontakts ar kapilāra sienu (Jeong et al., 2006), veidojot lielāku pretestību berzes spēku iespaidā. Nepastāv kapilāru struktūru atšķirības starp dažādām ādas asinsvadu gultnēm, tikai variē to blīvums (Braverman, 2000).

Papilārā derma sastāv no terminālajām arteriolām, arteriālās un venozās kapilāra daļas un post-kapilārajām venulām (Braverman, 1998), pie tam post-kapilārās venulas ir pārsvarā. Tās ir visreaktīvākā mikrocirkulācijas gultnes daļa. Kapilāru venozās daļas pāriet venulās, kas ir asinsvadi, kuru ārējais diametrs palielinās no 12 līdz 35 μm un kuru endotēlija veidotais iekšējais diametrs palielinās no 8 līdz 26 μm . Lielākā daļa post-kapilāro venulu papildārajā dermā ir no 18—23 μm ārējā diametrā un iekšējā diametrā 10—15 μm . Šeit pericīti veido sienīņu no 2—3 slāņiem apkārt visai vaskulārajai sienīņai, pretstatā vienam slānim kapilāra venozajā galā, pie tam nokļājot aptuveni 80% no kapilāra endotēlija slāņa. Venulām līdzīgi kā kapilāriem ir plānas sienīņas, tomēr šeit pastāv visi trīs audu slāņi. Šos asinsvadus no lūmena puses izklāj endotēlija šūnu slānis, neliels daudzums elastīgo audu, veidojot *tunica interna*, gludās muskuļšūnas kopā ar pericītiem veido *tunica media* un saistaudi kopā ar nervgaļiem *tunica externa* (Braverman, 2000).

Venulās ir salīdzinoši mazāk elastīgo audu nekā arteriolās (Braverman, 1998), kas piešķir venulām lielāku kapacitāti jeb spēju uzkrāt asinis (Costanzo, 2006). Gludās muskuļšūnas venulu sienīņās līdzīgi kā arteriolās pakļaujas simpātisko šķiedru inervācijai, jo tajās atrodas α_1 -adrenerģiskie receptori, kas nodrošina gludo miocītu saraušanos un venulu diametra samazināšanos. Palielināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte izraisa vēnu konstrikciju, kas samazina to kapacitāti, tādā veidā palielinot post-kapilāro pretestību (Kellogg Jr., 2006). Pastāv komunikatīva saistība starp venozo un arteriālo sistēmu, kas nodrošina dažādas lokālas reflektorās reakcijas, piemēram, venulo-arteriolāro refleksu (Ubbink et al., 1999). Kaut gan visā ādā arteriovenozā komunikācija nav pierādīta, tā atklāta ir pirkstos, nāsīs un ausīs (Braverman, 2000). Taču post-kapilārais spiediens ir svarīgs faktors, kas nodrošina kapilāru perfūziju, jo venozās rezistences pieaugums izraisa venoarteriālo refleksu, kas nodrošina pre-kapilārās pretestības izmaiņas (Ubbink et al., 1999).

1.2. Ādas asinsvadu regulācija

Lokālās asins plūsmas kontroli var iedalīt divās fāzēs: 1) akūtā kontrole un 2) ilglaicīgā kontrole (Guyton and Hall, 2011). Akūta kontrole tiek realizēta ar pēkšņām un straujām izmaiņām, tādām kā lokāla vazodilatācija vai vazokonstrikcija, visbiežāk arteriolās. Spiediena maiņu rezultātā veidojas venulo-arteriolārais reflekss, kas nodrošina arteriolu (pre-kapilārās

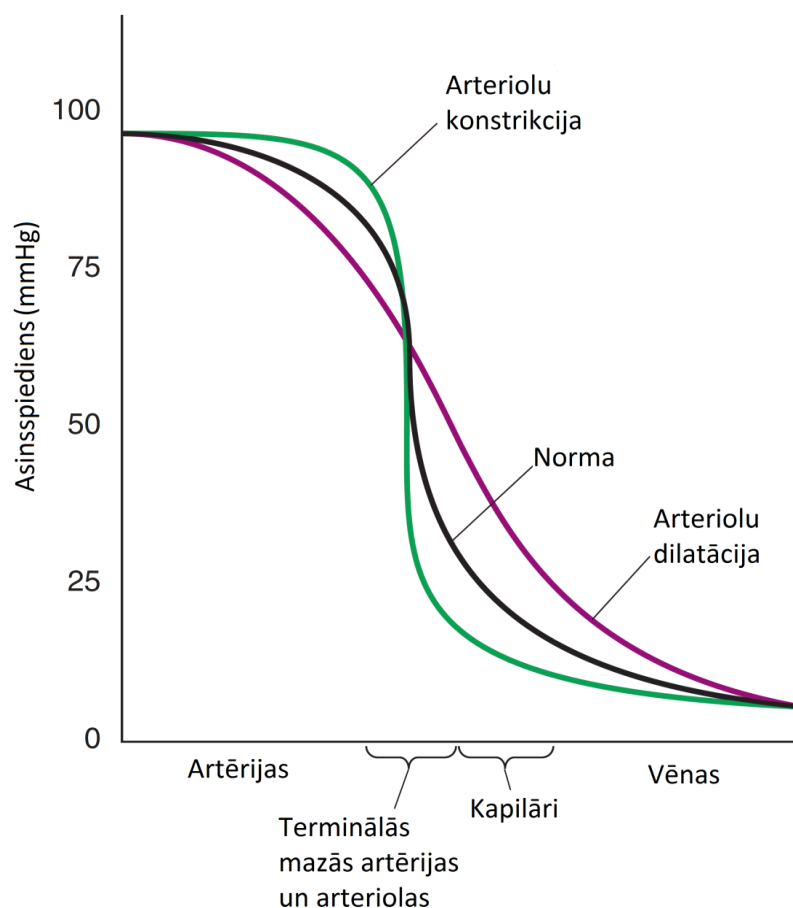
gultnes) pretestības pieaugumu, kā atbildi uz spiediena pieaugumu venulās (post-kapilārajā gultnē) (Ubbink et al., 1999). Šī regulācija realizējas sekunžu un minūšu laikā, pierēgulējot lokālo asins plūsmu. Savukārt ilglaicīgā kontrole nozīmē lēnu kontrolētu plūsmas izmaiņu vairāku dienu periodā, pat nedēļas vai mēnešu ietvaros. Ilglaicīgas izmaiņas nozīmē pielāgošanos audu vajadzībām, un šīs izmaiņas nav straujas adaptācijas mehānisms, bet kuru rezultātā diametra palielinājums vai samazinājums izmaina lokālo asinsvadu tīklu, kurš apgādā konkrētos audus vai orgānus. Angioģenēze ir pamatprocess, kas nodrošina ilgstošu gultnes adaptāciju, un tās nodrošināšanā parasti piedalās dažādu šūnu tipi, piemēram, endotelioцитi, pericītu un gludās muskulatūras šūnas, kā arī šo regulāciju nodrošina parakrīna starpšūnu komunikācija ar dažādām šūnu signālvielām, piemēram, citokīniem (Fichtlscherer et al., 2004; Hamilton et al., 2010; Eringa et al., 2012).

1.2.1. Sistēmiskā hemodinamika un lokālie fizikālie faktori

Mikrocirkulācijas līmenī pastāv telpiska asins plūsmas heterogenitāte, kas varētu būt skaidrojama ar dažādo skābekļa pieprasījumu audos (Saltzman et al., 2003). Kapilāru gultnes izmaiņas veidojas gan pre-kapilārās, gan post-kapilārās pretestības rezultātā. Piemēram, pre-kapilārās pretestības ietekme uz kapilāru perfūziju un rekrutāciju veidojas tiešā pakārtojuma dēļ (Bagher and Segal, 2011). Arteriolu un to barojošo artēriju asins plūsma, kuras lielumu nodrošina šīs gultnes daļas pretestība, tieši ietekmē mikrocirkulācijas gultnes lielumu un perfūzijas intensitāti (Bagher and Segal, 2011). Tomēr kapilāru gultnes spiedienam nav tiešas ietekmes no sistoliskā arteriālā asinsspiediena izmaiņām, jo kapilāru spiediens tieši neatspoguļo sistēmiskā spiediena izmaiņas (Ubbink et al., 1999). Drīzāk arteriolu līmenī veidotajai pretestībai ir arī protektīva loma, kas novērš krasas spiediena svārstības kapilāru līmenī (Ubbink et al., 1999). Pašu kapilāru adaptācija iespējama ar kapilāru blīvuma palielinājumu, kas ir iepriekš slēgto kapilāru rekrutācija (Lamah et al., 2001), pie tam šis fenomens ir raksturīgs dažādām kapilāru gultnēm. Otrs kapilāru gultnes adaptācijas mehānisms varētu būt saistīts ar kapilāru diametra izmaiņām (Paparde et al., 2014), kuras nodrošināšanai ir gan pasīvo, gan aktīvo regulācijas mehānismu ietekme (Johnson, 1995). Arī post-kapilārā pretestība tieši spēj ietekmēt kapilāru blīvumu, jo, piemēram, ortostāzes iespaidā, palielinātais venozais spiediens izraisa kapilāru gultnes palielināšanos, paralēli samazinot pre-kapilārās gultnes asins plūsmu (Ubbink et al., 1999).

Dzīvnieku modeļos (Davis, 1988) un cilvēku pētījumos (Ubbink et al., 1999) ir noskaidrots, ka spiediens kapilāros ir atkarīgs no pirms un pēc gultnes rezistences izmaiņām (1.4. attēls). Pre-kapilārā rezistence, ko veido terminālo artēriju un arteriolu vazokonstrikcija vai vazodilatācija, neietekmē aortas un dobās vēnas spiedienu starpību, kas nodrošina asins plūsmas

gradientu. Šo pieņēmumu var pamatot ar diviem apgalvojumiem. Pirmkārt, asinsvadu vazokonstrikcija vai vazodilatācija realizējas vienā asinsvadu gultnē, kas ir paralēli saslēgta ar citām gultnēm, tādā veidā būtiski neietekmējot kopējo perifēro pretestību. Otrkārt, pat ja kopējā perifērā pretestība izmainās, tad sirds sūknis tomēr uztur nemainīgu sistēmisko arteriālo un venozo asinsspiedienu (Boron and Boulpaep, 2012).



1.4. attēls. Asinsspiediena profils mikrocirkulācijā (Boron and Boulpaep, 2012).

Asins plūsmai nonākot mazajās artērijās, kur diametrs ir mazāks salīdzinoši ar lielajām artērijām, bet asins plūsmas intensitāte saglabājas liela, veidojas apstākļi, kas nodrošina pastiprinātu asinsvadu sieniņas deformāciju (Segal, 2005). Viens no lokāliem regulācijas mehānismiem, kas regulē artēriju asins plūsmu un diametru, ir plūsmas mediēta dilatācija (Markos et al., 2013). Muskuļtipa artērijās plūsmas-mediētajai vazodilatācijai ir fundamentāla nozīme, kas regulē vaskulāro vadītspēju miera un arī fiziskas slodzes apstākļos (Joannides et al., 2002), kas veidojas kā atbildes reakcija uz plūsmas izraisītajiem cirpes spēkiem. Pie tam cirpes spēku lielums ir apgriezti proporcionāls asinsvada diametram (Markos et al., 2013). Mehānisma pamatā ir endotēlija atbrīvotā NO izraisītā vazodilatācija kā atbilde cirpes spēkiem, jo eksperimentāli tā pazūd, ja izmanto NO sintāzes inhibitoru (Joannides et al., 2002; Markos et al.,

2013). Tomēr joprojām pastāv diskusija par realizācijas mehānismu, jo literatūrā eksistē trīs teorijas, kas skaidro šo fenomenu: 1) retrogrāda hiperpolarizācija no arteriolām, kas rezultējas gludo muskuļu šūnu dilatācijā artērijās, kas tās apgādā ar asinīm, 2) endotēlija šūnu citoskeleta deformācija, kas intracelulāri izraisa NO sintēzi un atbrīvošanu, 3) glikokalikss, kas ir gēlam līdzīga 0,5 μm bieza struktūra endotēlija šūnas apikālajā virsmā, kuru, cirpes spēkiem deformējot, spēj izsaukt endotēlija intracelulāro struktūru konformācijas maiņu, rezultātā veicinot NO atbrīvošanu (Markos et al., 2013). Tomēr cirpes spēku mediētā dilatācija ir īslaicīga un nav vienīgais mehānisms, kas lokāli nodrošina asinsvadu sienīņu svārstības.

Mikrocirkulārās vazomocijas ādā ir ādas mikrovaskulatūras diametra ritmiskas oscilācijas (Rossi et al., 2008), kuru izcelsmē piedalās dažādi regulācijas mehānismi. Vazomociju pamatā ir ritmiskas oscilācijas vaskulārajā tonusā, ko izraisa gludo muskuļšūnu saraušanās un atslābšana (Nilsson and Aalkjaer, 2003). Mikrovaskulatūras neirogēnā un miogēnā regulatorā aktivitāte ir apgriezti proporcionāla ritma amplitūdas vērtībai, kas ataino neirogēno un miogēno tonusu (Krupatkin, 2007).

Viens no vissvarīgākajiem vazomociju nodrošinošajiem komponentiem ir endotēlija šūnas un to mijiedarbība ar gludajām muskuļšūnām asinsvada sienīņā (Rossi et al., 2008). Mehāniska vai ķīmiska endotēlija noārdīšana izolētos audos samazina vazomocijas. To samazināšanās ir novērota pie NO sintēzes inhibitora lietošanas (N^G -monometil-L-arginīns), kas norāda uz NO mehānisma nozīmi šo parādību veidošanā. Vazomotorās fluktuācijas palielinās, ja izmanto nātrija nitroprusīdu, kas ir mākslīgs NO donors vai cikliskā GMP analogs (8-bromo cGMP). Pētījumi, kas saistīti ar endotēlija atbrīvoto hiperpolarizācijas faktoru (EDHF) norāda, ka Ca^{2+} atkarīgajiem K^+ kanāliem ir kritiska nozīme šo oscilatorisko parādību ģenerēšanā. Pie tam endotēlija-atkarīgā vazodilatācija, ko izraisa acetilholīns (Ach), palielina fluktuāciju amplitūdu un palielina arteriolu efektīvo diametru, kamēr L-NMMA samazina diametra oscilācijas.

Tomēr izolētos asinsvados oscilatoriskās parādības notiek arī tad, ja endotēlija slānis ir noārdīts, kas savukārt norāda uz neendoteliālu regulācijas mehānismu. Viens no tādiem mehānismiem ir miogēnā aktivitāte. Gludajās muskuļšūnās spontāni veidojas Ca^{2+} jonu oscilācijas un membrānas potenciāla oscilācijas, kas rezultējas miocītu kontrakcijās un efektīvā diametra izmaiņās. Šādas parādības norāda uz pašu miocītu spēju izraisīt oscilatoriskas vazomocijas mikrocirkulācijā (Rossi et al., 2008).

Ādas lāzerdoplerogrāfijas pētījumi liecina, ka vazomociju veidošanā piedalās simpātiskā nervu sistēma (Kastrup et al., 1989).

1.2.2. Neirālā regulācija

Termoneitrālos miera apstākļos ādas asinsrite veido mazāk nekā 10% no kopējās asinsvadu vadītspējas, kas ir salīdzinoši nelielas asins plūsmas izmaiņas hipoksijas apstākļos (Minson, 2003). Ādas asinsvadu tonusa regulācija ir sarežģīta, jo asins plūsmu ietekmē dažādi regulatorie faktori (Minson, 2003). Ādas mikrocirkulāciju primāri kontrolē veģetatīvā nervu sistēma (Johnson and Kellogg Jr., 2010). Miera un termoneitrālos apstākļos āda ir pakļauta toniskai vazokonstriktoru ietekmei (Minson, 2003). Šīs ritmiskās variācijas ādas asins plūsmā tiek veiktas ar veģetatīvo inervāciju ādas mikrocirkulācijā (Rossi et al., 2008). Tās ir galvenokārt simpātiskās adrenergiskās šķiedras, kas atbrīvo noradrenalīnu (Kellogg Jr., 2006; Charkoudian, 2010). Ir zināms, ka, termiskajiem apstākļiem mainoties, palielinātu vazodilatatoro efektu var izskaidrot ar vazokonstriktorā tonusa samazināšanos, kā rezultātā aptuveni dubultojas ādas asins plūsma (Minson, 2003). Veģetatīvā nervu sistēma (VNS) ieņem nozīmīgu lomu kardiovaskulārās sistēmas oscilatoro parādību modulācijā (Lahiri et al., 2008). Baroreceptoru un ķīmijreceptoru refleksi ievērojami maina veģetatīvās nervu sistēmas regulatoro ietekmi uz cirkulāciju, īpaši situācijās, kad stimulu izraisa asinsspiediena izmaiņas un skābekļa (O_2) koncentrācijas svārstības (Cooper et al., 2005).

Ādas asinsvadu tīklojumā atrodas blīvs simpātisko nervu šķiedru tīkls, kurš nodrošina neirālu asinsrites kontroli šajā gultnē. Šīs simpātiskās inervācijas pamatuzdevums ir nodrošināt asins plūsmas sadali ķermeņa temperatūras regulācijas laikā. Piemēram, fiziskas slodzes apstākļos, kopējā ķermeņa temperatūra paaugstinās, tai pat laikā simpātiskās nervu sistēmas regulācijas centri, kas nodrošina ādas asins plūsmas regulāciju, ir nomākti (Kellogg Jr., 2006). Šī selektīvā kavēšana rada vazodilatāciju ādas arteriolās, lai siltās asinis no ķermeņa serdes daļas varētu caurskalot ādas asins gultni, tādā veidā atdodot siltumu ārvidei. Šajā gadījumā tādi lokālie vazodilatatorie aģenti kā metabolīti neieņem centrālo lomu ādas hiperēmijas nodrošināšanā, jo pašu ādas audu metabolisms ir salīdzinoši zems (Charkoudian, 2010).

Lielā daudzumā neirovaskulārajos pinumos dermā atrodas gan nervu pinumi, gan arteriolas un venulas. Vazokonstrikciju regulē veģetatīvās nervu sistēmas postganglionārās adrenergiskās šķiedras, savukārt sviedru dziedzeru darbību nodrošina simpātiskās holīnerģiskās nervu šķiedras (Kolarsick et al., 2011).

Ādas asins plūsma matainajā ādā tiek regulēta ar veģetatīvās nervu sistēmas starpniecību. Viena no regulācijas iespējām ir simpātiskās adrenergiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas ādā. Šīs sistēmas nervi galvenokārt atbrīvo noradrenalīnu (norepinefrīnu), kura klātbūtne inducē vazokonstrikciju caur alfa-adrenergiskajiem receptoriem (Joyner and Halliwill, 2000). Ādas simpātiskā nervu sistēma sastāv no divām daļām, veidojot divus inervācijas veidus pēc

neirotransmitera izdales. Acetilholīns izdalās no holīnerģiskās NS, un noradrenālīns izdalās no adrenerģiskās NS.

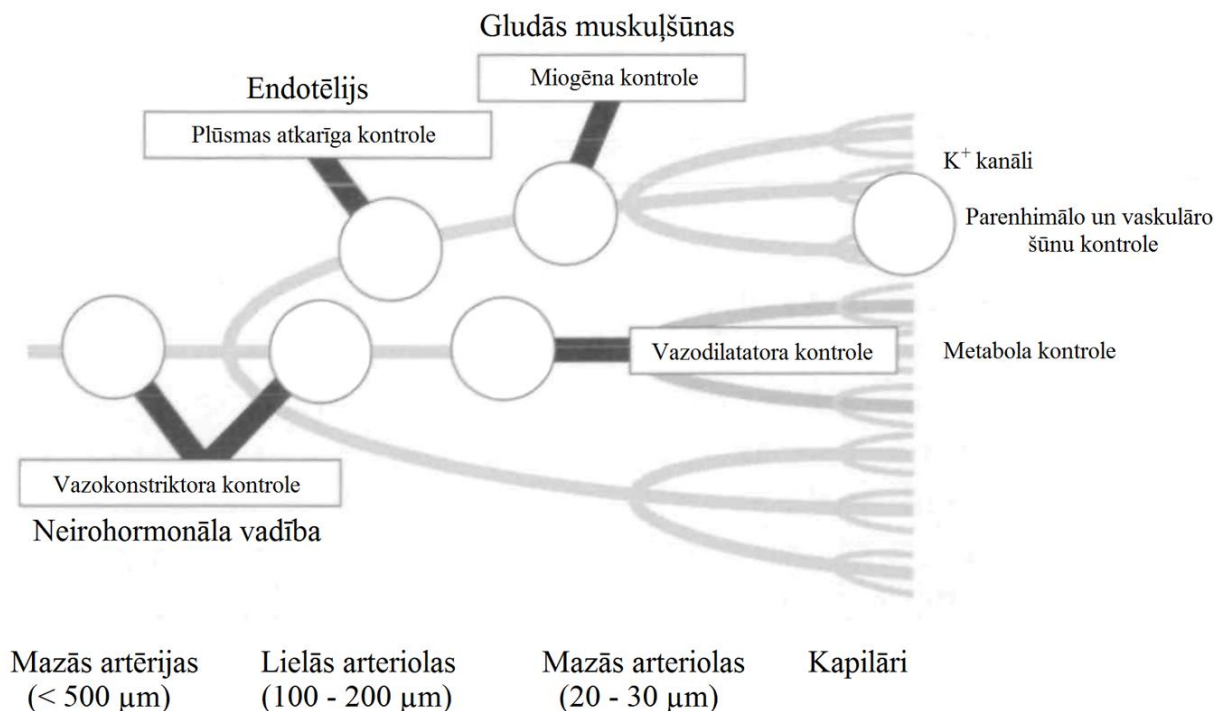
Vazokonstrikciju nodrošina vazokonstriktorās adrenerģiskās šķiedras ādā, kas izdala noradrenālīnu (norepinefrīnu), kas postsinaptiski iedarbojas uz alfa adrenoreceptoriem, tādā veidā veicinot asinsvadu gludo miocītu saraušanos jeb vazokonstrikciju.

Pasīvā vazodilatācija galvenokārt darbojas kā dominējošais vazodilatācijas veids kailajā ādā plauktu, pēdu un sejas rajonos. Samazinātais vazokonstriktorās adrenerģiskās nervu sistēmas signāls un hemodinamikas spēja paplašināt asinsvadu nodrošina šī mehānisma darbību. Šo mehānismu centrāli spēj nodrošināt veģetatīvās nervu sistēmas parasimpātiskās un simpātiskās nervu sistēmas daļu savstarpējā mijiedarbība vazomotorā centra vai augstākā līmenī (Joyner and Halliwill, 2000).

Aktīvā vazodilatācija. Kaut gan aktīvā vazodilatējošā sistēma ir viens no pētītākajiem mehānismiem ādas asins plūsmas nodrošināšanā, tomēr ir neskaidri daudzi faktori par tās norisi (Kellogg Jr., 2006). To parasti saista ar adrenerģiskajām šķiedrām, un tās ietekme tiek tieši saistīta ar sviedru dziedzeru inervāciju. Ir zināms, ka holīnerģiskā nervu sistēma, kas pieder pie simpātiskās NS, nodrošina reizē sviedru dziedzeru aktivitātes izmaiņas un paralēli pastiprinātu vazodilatatoro efektu. Tomēr, aplūkojot sistēmu sīkāk, tā tiek saistīta ar endotēlija šūnu spēju nodrošināt acetilholīna (Ach) recepciju un tālāku dominējošu NO mehānismu, PG vai EDHF (Kellogg Jr., 2006).

1.2.3. Lokālā regulācija

Ādas asins plūsma var tikt modulēta ar neirāliem regulatoriem mehānismiem, no kuriem viens var būt ādas asinsvadu pašregulācija (Durand et al., 2004), kas tiek realizēta ar lokāliem faktoriem. Tomēr dažādās situācijās lokālo faktoru ietekme uz ādas asinsvadu gultnes regulāciju ir ievērojama, piemēram, histamīna efekts uz ādas asinsriti traumas gadījumā izraisa trīskāršu reakciju: veidojas sāra līnija, kuram seko plašāks apsārtums un uztūkums. Uztūkums ir lokāla audu tūska kā histamīna efekts uz arteriolu vazodilatāciju un venulu vazokonstrikciju, kopā šie efekti nodrošina palielinātu kapilāro spiedienu, veidojas pozitīvāks filtrācijas spiediens, kurš manifestējas lokālā tūskā (Kunder et al., 2011). Ādas asinsvadu gultne (1.5. attēls) pakļaujas lokālai regulācijai, kuru nodrošina endoteliālās šūnas, kas izklāj asinsvada sieniņas, kā arī gludās muskuļu šūnas, kuras spēj veikt vazomocijas neatkarīgi no metabolajiem signāliem (Kourembanas et al., 1998).



1.5. attēls. Mikrocirkulācijas gultnes raksturojums (Nathan and Singer, 1999).

Asinsvadu endotēlijs ir iesaistīts daudzu vazodilatatoro substanču atbrīvošanā, ieskaitot slāpekļa oksīdu (NO), prostaglandīnus (PG) un endotēlija atbrīvoto hiperpolarizācijas faktoru, kā arī vazokonstriktorus (Higashi and Yoshizumi, 2003). Mijiedarbības rezultāts, kas nodrošina kardiovaskulārā tonusa un lokālās mikrocirkulācijas stāvokli, ir starp vairākām regulatorajām sistēmām — neirālo, humorālo un endoteliālo, kā arī regulāciju, kurā ir iesaistīti dažādi lokālie metabolīti, humorālās substances un gāzes, kas nodrošina endotēlija un gludās muskulatūras regulāciju caur specifiskiem receptoriem uz šūnas membrānām (Glazachev and Dudnik, 2013). Endotēlija šūnu sistēma ir visspēcīgākais metabolās regulācijas komponents, bet endotēlija šūnas, kuras izklāj asinsvadus, ir pastāvīgā komunikācijā ar asinīm, tuvāk un tālāk lokalizētiem audiem, kuru savstarpējā mijiedarbība var izpausties caur mehāniskiem spēkiem, tiešu šūnu kontaktu vai parakrīnu un endokrīnu vielu apmaiņu (Eringa et al., 2012). Fizioloģiskā regulācija sevī ietver līdzsvaru starp stimulējošajiem un kavējošajiem spēkiem. Viens no šī līdzsvara piemēriem ir iekaisumu veicinošās un iekaisumu kavējošās molekulas, kas regulē homeostatiskās funkcijas (Mills and Bhatt, 2004). Normāli funkcionējošu endotēliju raksturo slāpekļa oksīda (NO) produkcijas daudzums, kas ir galvenais lokālā asinsvadu tonusa regulators un arī darbojas kā angioprotektors (Glazachev and Dudnik, 2013). Tomēr ir zināms, ka endotēlijs producē arī endotelīnu 1 (ET—1), kas ir spēcīgs vazokonstriktors. Pretiekaisuma faktori veicina sirds un

asinsvadu sistēmas adaptāciju, bet iekaisumu veicinošie faktori lielākoties negatīvi ietekmē to (Mills and Bhatt, 2004).

Endotēlija šūnas novietotas starp cirkulējošo asins plūsmu, asinsvadu mēdijas un adventīcijas slāni. Endotēlija šūnas ir nozīmīgs regulators orgāns. Spēja atbildēt uz plūsmas izmaiņām, iestiepumu, dažādām vazoaktīvām substancēm un iekaisuma faktoriem pastiprina endotēlija šūnu lokālo lomu regulācijas un homeostāzes nodrošināšanā audu līmenī. Pie tam endotēlija šūnas sintezē un izdala augšanas faktorus un vazoaktīvās substances (Barrett et al., 2012). Endotēlija šūnas atbildes reakciju uz citokīniem, ko atbrīvo makrofāgi un citi leukocīti, veido tieši caur virsmas receptoriem un izmainot gēnu ekspresijas profilu (Eringa et al., 2012). Tas ir galvenais mērķis iekaisuma mediatoriem (Fichtlscherer et al., 2004).

NO-mediētā vazodilatācija. Slāpekļa oksīdu (NO) veido NO sintāze (NOs), kas pārvērš L-arginīnu skābekļa klātbūtnē par NO un L-citrulīnu. Organismā pastāv trīs NO sintāzes izoformas, bet vaskulārajā endotēlijā sastopamas ir divas: endoteliālā NOs (eNOs) un inducētā NOs (iNOs). Normālos apstākļos eNOs sintezē slāpekļa oksīdu zemā koncentrācijā, pie tam šī sintēze ir kalcija (Ca^{2+}) inducēta, un tā koncentrācijas pieaugums veicina NO atbrīvošanos. Savukārt iNOs normālos apstākļos ir ekspresēta nelielos daudzumos, un tās nozīme NO atbrīvošanā ir niecīga, bet tās nozīme palielinās, ja endotēlija šūnas saņem citokīnu signālu, un šai NOs nav nepieciešama palielinātā intracelulārā Ca^{2+} koncentrācija (Sprague and Khalil, 2009). Citokīni inducē iNOs ekspresiju, šādā veidā veicinot endotēlija atkarīgo NO produkciju (Vila and Salices, 2005). NO difundē uz apkārtējiem audiem, piemēram, gludajām muskuļšūnām, kurās saistoties pie citosolā izšķīdušās guanilciklāzes (sGC) aktivē to, kas katalizē guanozīntrifosfātu (GTP) par ciklisko-guanozīnmonofosfātu (cGMP). cGMP tiek uzskatīts par galveno sekundāro starpnieku, kas caur dažādiem iekššūnas signālu ceļiem izraisa gludās muskuļšūnas relaksāciju (Hamilton et al., 2010).

Prostaciklīnu-mediētā vazodilatācija. Prostaciklīni (PC) ir arahidonskābes atvasinājumi, kuru veidošanās noris dažādās šūnās, tai skaitā endoteliocītos. Arahidonskābe (AA) veidojas, fosfolipāzei A₂ (PLA₂) izšķeļot to no fosfolipīdu dubultslāņa (Luksha et al., 2009). Tālāk prostaciklīnu veidošanā no AA piedalās cikloksigenāzes (COX) (Clifford, 2011). Pastāv divu subtipu COX — COX-1 un COX-2, kuras variē atkarībā no audiem (McCord et al., 2006). Izdaloties PC ekstracelulārajā šķidrumā, tas difundē un piesaistās pie gludās muskuļšūnas plazmatiskās membrānas ekstracelulārā receptora, kas ir ar Gs olbaltumvielu saistīts receptors (Clifford, 2011). Gludajā muskuļšūnā tiek aktivēta adenilciklāze (AC), kura no ATP veido ciklisko adenozīnmonofosfātu (cAMP), kurš intracelulāri nodrošina poteīnkināzes A (PKA) signalizācijas ceļa aktivēšanos, kas rezultējas ar gludās muskuļšūnas relaksāciju (McCord et al., 2006).

EDHF-mediētā vazodilatācija. Nosaukums "endotēlija veidotais hiperpolarizācijas faktors" (EDHF) vairāk apraksta mehānisma būtību, kādā veidā endoteliocīts izraisa gludās muskuļšūnas atslābšanu, nevis tieši nosauc kādu konkrētu vielu. Eksistē vairāk nekā viens potenciālais faktors, kuru varētu saukt par EDHF, piemēram, K^+ , H_2O_2 , C-tipa nātrijurētiskais peptīds (CNP) u. c. (Luksha et al., 2009). Potenciālos EDHF var sadalīt divās apakšgrupās pēc to ietekmes veida — pirmkārt, ķīmiskās vielas, kuras izdalās no endoteliocītiem un difundē uz gludajām muskuļšūnām un otrkārt, kontakt-mediētais mehānisms (Sandow, 2004).

Endotēlija atkarīgā vazodilatācija. Endotēlija alkatīgā vazodilatāciju, ko izsauc ar vazoaktīvu aģentu kā acetilholīns (Ach) vai cirpes spēku radīta endoteliocītu deformācija (Clifford, 2011), izraisa NO, PC un EDHF izdalīšanos (Kellogg et al., 2005), kuru darbības mehānisms ir aprakstīts iepriekš. Apskatot Ach jontoforēzes izraisīto efektu, NO mehānisms tiek uzskatīts par dominējošo vazodilatācijas nodrošinātāju, tomēr ilgākas Ach ievades rezultātā vazodilatācijas reakcijā piedalās PC mehānisms (Durand et al., 2004). Līdzīgu PC pieauguma nozīmi vazodilatācijas veidošanā saista arī ar hipoksijas apstākļiem (Ward, 1999).

Asinsvadu sienīņas gludie miocīti ir vieni no vispētītākajiem miocītiem organismā, jo tie ieņem centrālo lomu asinsspiediena regulācijā. To membrānās atrodas vairāku tipu K^+ , Ca^{2+} un Cl^- kanāli. Kontrakciju primāri nodrošina miozīna vieglās ķēdes mehānisms. Tomēr gludie miocīti nodrošina ilgstošu kontrakciju, tādā veidā uzturot vaskulāro tonusu.

Elektro-mehāniskais sajūgs. Gludajās muskuļšūnās Ca^{2+} koncentrācijas pieaugums caur lādiņ-atkarīgajiem Ca^{2+} kanāliem nodrošina citosola Ca^{2+} koncentrāciju, kas nepieciešama kontrakcijas uzsākšanai. Taču Ca^{2+} koncentrācija nodrošina Ca^{2+} atbrīvošanos arī no sarkoplazmatiskā tīkla caur rianodīna receptoriem, un palielinātā lokālā Ca^{2+} koncentrācija izraisa Ca^{2+} atkarīgo K^+ kanālu atvēršanos šūnas membrānā. Šos kanālus dēvē arī par lielajiem K vai BK kanāliem, jo K^+ plūsma caur tiem noris strauji. Pieaugošā kālija izplūšana no šūnas samazina membrānas potenciālu, kas nodrošina lādiņ-atkarīgo Ca^{2+} kanālu aizvēršanos, tādā veidā izsaucot gludo muskuļšūnu relaksāciju. Pie tam Ca^{2+} koncentrācijas palielināšanos sajūt BK kanāli ar α_1 subvienību, kas eksperimentālos pētījumos ar pelēm, kurām šī vienība ir izmainīta, izraisa hipertenziju un paaugstinātu vaskulāro tonusu, līdz ar to alfa subvienības jutībai ir centrālā loma vaskulārā tonusa nodrošināšanā gludajās muskuļšūnās (Hamilton et al., 2010).

Farmako-mehāniskais sajūgs. Mioģenā atbildes reakcija ir vispārēji pieņemta parādība, kuru izraisa spiediena-inducēta asinsvada sienīņas iestiepuma maiņa. Asinsvada sienīņas iestiepums izraisa gludo muskuļu šūnu, kas izvietotas cirkulāri ap asinsvadu, aktivāciju. Iestiepums izraisa gludo muskuļu šūnu depolarizāciju, kas aktivē lādiņa atkarīgo Ca^{2+} kanālu

atvēršanos. Ca^{2+} kanālu aktivācija stimulē Ca^{2+} ieplūšanu un izraisa vazokonstrikciju (Drummond et al., 2008).

Parakrīnie regulatori ir lokāli faktori, kas tiek atbrīvoti no apkārtējiem audiem. Citokīni, kas apvieno tumora nekrozes faktorus (TNF), interleikīnus (IL), limfokīnus, monokīnus, interferonus (IF), koloniju stimulējošos faktorus un augšanas faktorus (GF), tiek producēti dažādās šūnās: makrofāgos, T limfocītos, monocītos, trombocītos, endotēlija šūnās (EŠ) un vaskulārajās gludo muskuļu šūnās (VGMŠ) (Sprague and Khalil, 2009). Pētījumi liecina, ka eksistē homeostātiskā ādas neirovaskulārā kontrole, kuras darbību ietekmē mikrovaskulāro komponentu — citokīnu un neuropeptīdu atbrīvošanās, kas izraisa modulatoros efektus ādas vaskulārajā gultnē. Cirkulācijā nonākušie citokīni mijiedarbojas ar specifiskiem šūnas membrānas receptoriem dažādos audu tipos un aktivē intracelulāri JAK-STAT, NF- κ B un Smad signālu kaskādes (Sprague and Khalil, 2009). Pie tam citokīni spēj ietekmēt mitohondrijus, kuri kā atbildes reakciju pastiprināti veido skābekļa reaktīvos savienojumus (ROS), pastiprinot oksidatīvo stresu šūnās (Sprague and Khalil, 2009), pie tam tiek uzskatīts, ka ROS signāls, ir neatkarīgs regulatorais iekššūnas signālceļš, kas nodrošina šūnu adaptāciju (Mugai et al., 2011).

Kā jau iepriekš minēts, endotēlija šūnas ir vienas no lokālajiem regulatoriem, tomēr arī citokīniem ir regulatora ietekme uz asinsvadiem, izraisot asinsvadu atbildes reakcijas un pat modulējot endotēlija izdalīto vielu daudzumu. Citokīni EŠ inducē signālvielu produkcijas un atbrīvošanas izmaiņas, piemēram, modificē gan vazodilatatoro substanču, tādu kā slāpekļa oksīda (NO), prostaciklīnu (PC), endotēlija atbrīvotā hiperpolarizācijas faktora (EDHF) un bradikinīna, gan vazokonstriktoro substanču kā endotelīnu un angiotenzīna II izdalīšanos (Sprague and Khalil, 2009). Citokīnu un signālvielu savstarpējā mijiedarbība var būt reciproka, piemēram, NO ir VEGF sintēzes inducētājs normoksijas apstākļos, un arī hipoksijas apstākļos NO spēj veicināt VEGF gēnu ekspresiju, palielinot HIF-1 aktivitāti (Kimura and Esumi, 2003), taču vienādos apstākļos NO var būt gan pozitīvs, gan negatīvs modulatorais efekts uz VEGF gēna ekspresiju, to nosaka tikai NO koncentrācija (Kimura and Esumi, 2003). Pastāv arī protektīva citokīnu ietekme uz EŠ, piemēram, IL-10, kas nodrošina endotēlija funkcionalitāti akūta iekaisuma laikā, ierobežojot superoksīda veidošanās pieaugumu asinsvadu sienīņās (Fichtlscherer et al., 2004), un pastāv pozitīva IL-10 korelācija ar endotēlija atkarīgo vazodilatāciju.

Citokīni arī iedarbojas uz asinsvadu gludo muskuļu šūnām (VGMŠ), aktivējot Ca^{2+} koncentrācijas izmaiņas, proteīnkināzes C, Rho-kināzes un MAP-kināzes intracelulāro signālu ceļus (Sprague and Khalil, 2009), kas maina šo šūnu vazoaktīvo reaktivitāti. Pie tam citokīnu efekts pat novērojams uz Ca^{2+} kanālu eksperiju un darbību, tādā veidā ietekmējot šī signāla modulatoro efektu uz VGMŠ funkcijām (Sprague and Khalil, 2009).

Tomēr nav atklāta viennozīmīga citokīnu ietekme uz dažādiem audiem, jo pastāv to kumulatīvi efekti, kas mainās dažādu citokīnu savstarpējā mijiedarbībā uz mērķaudiem, veicinot dažādu audu šūnu sekretoro aktivitāti. Vairāku šo signālvielu savstarpējā mijiedarbība var modulēt un izmainīt šūnu funkcijas, citādi nekā tas novērojams būtu šo vielu atsevišķā ietekmē (Sprague and Khalil, 2009).

1.3. Asinsrites izmaiņas hipoksijas ietekmē

Hipoksijas ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu ir jāanalizē dažādos līmeņos: sistēmiski, reģionāli, neirāli un humorāli, kuri kopā izraisa vispārēju organisma adaptāciju. Nozīmīga loma ir asins plūsmai mikrocirkulācijas līmenī, kas nodrošina optimāli funkcionējošus audus un orgānus, piegādājot tiem skābekli un barības vielas (Jeong et al., 2006). Tomēr hipoksijas ietekme uz ādas asins plūsmu ir nepietiekami izprasta, un pastāv uzskats, ka hipoksisks stimul izraisa cilvēka ādas vazodilatāciju (Simmons et al., 2007). Šī fenomena realizācijas mehānisms noris mikrocirkulācijas līmenī, piemēram, skābekļa piegādes samazinājums izraisa terminālo arteriolu dilatāciju, tādā veidā nodrošinot homogēnu skābekļa izplatīšanu kapilāru tīklā un skābekļa difūziju mērķaudos (Marshall and Davies, 1999). Tomēr ir zināms, ka akūta ekspozīcija hipoksijai izraisa lokālu vazodilatatoru un neirālu vazokonstriktoru faktoru izdalīšanos, kas spēj būtiski ietekmēt vaskulāro tonusu. Veseliem cilvēkiem viegla līdz vidēji dziļa sistēmiska hipoksija neizraisa simpātisko vazokonstrikciju caur α -adrenerģiskajiem receptoriem (Dinenno et al., 2003).

Vaskulārās atbildes reakcijas hipoksijas signālam tiek nodrošinātas ar endotēlija šūnu starpniecību, kas izklāj asinsvada sienīgas un gludajām muskuļšūnām, neatkarīgi no endotēlija ietekmes (Weir and Archer, 1992; Kourembanas et al., 1998).

1.3.1. Skābekļa uztveres mehānismi

Adekvāta skābekļa piegādes intensitāte un spēja strauji adaptēties skābekļa parciālā spiediena (pO_2) izmaiņām ielpojāmā gaisā ir aerobā metabolisma pamatnosacījums, pie tam mehānismi, kas nodrošina adekvātu organisma reakciju uz samazinātu skābekļa piegādi, ir organisma izdzīvošanas pamatā (Peers and Kemp, 2001). Līdz ar to organismam ir nepieciešami dažādi skābekļa jušanas mehānismi, lai ātri reaģētu uz fizioloģisku pO_2 izmaiņu, tādējādi saglabājot intracelulāro skābekļa homeostāzi (Essop, 2007). Brīžos, kad skābekļa piegādes daudzums ir samazinājies, vairākas ķīmijensorās sistēmas nodrošina organisma atbildes reakcijas, lai optimizētu skābekļa piegādi no alveolām līdz metaboliski aktīvajiem audiem (Peers and Kemp, 2001). Hipoksijas dziļums un ilgums izraisa dažāda veida atbildes reakcijas, kas izpaužas dažādos organisma līmeņos (Sarkar et al., 2003). Piemēram, plaušu līmenī palielinās

alveolārā ventilācija (Peers and Kemp, 2001), kas veidojas hipoksijai (hipoksēmijai) aktivējot ķīmijreceptorus, kas izraisa elpošanas centra iegarenajās smadzenēs aktivitātes maiņu, tādā veidā stimulējot elpošanas muskuļu aktivitāti. Audu līmenī, piemēram, plaušu asinsvadu gludie muskuļi kontrahējas hipoksijas ietekmē, kas rezultējas ar intensificētu asins caurteci caur tiem alveolārajiem audiem, kuros ir patstāvīga ventilācija, tādā veidā nodrošinot optimālu asins sadali plaušās. Savukārt koronārajos un smadzeņu asinsvados notiek vazodilatācija un asiņu perfūzija šiem audiem, kuri ir skābekli pieprasoši, palielinās (Sarkar et al., 2003). Šūnu līmenī, it īpaši specifiskos sensorajos orgānos kā ķīmijreceptoros, piemēram, karotīdes ķermenīšos un aortas loka ķermenīšos, kur notiek intensīvi vielmaiņas procesi, par atbildi uz hipoksisku signālu tiek atbrīvoti neurotransmiteri. Kā atbildes reakcija ilgstošai hipoksijai, veidojas eritropoētīns nierēs un aknās, kā arī tiek atbrīvoti vaskulārie augšanas faktori parenhīmas šūnās un endoteliocītos, piemēram, vaskulārā endotēlija augšanas faktors (VEGF) u.c. (Hainsworth et al., 2007). Pieaugot intracelulārā kalcija koncentrācijai, atveras kālija kanāli nervu šūnās, un daudzu intracelulāro kināžu aktivitāte palielinās (Sarkar et al., 2003). Molekulārajā līmenī norit tādu gēnu aktivācija, kuri tālāk nodrošina dažādu šūnu produktu veidošanu, kas tieši iesaistīti eritropoēzē, angiogēnēzē, audu reakciju remodelēšanā uz hipoksisku signālu un vazomotorām atbildes reakcijām, lai nodrošinātu intensīvāku asins apgādi konkrētajam audu reģionam un enerģētisko substrātu metabolisma aktivēšanu ar dažādu transkripcijas faktoru starpniecību (Sarkar et al., 2003).

Hipoksijas ietekmē šūnās ir vērojama mijiedarbība starp dažādiem intracelulārajiem starpniekiem un kaskāžu sistēmām, kas izraisa izmaiņas organisma, audu, šūnu un molekulārajā līmenī (Sarkar et al., 2003). Tomēr akūtas un hroniskas hipoksijas izraisītās adaptācijas reakcijas atšķiras, lai gan ir balstītas uz kompleksi adaptācijas mehānismiem (Chapman et al., 1998). Akūta hipoksija izraisa simpātiskās nervu sistēmas aktivizāciju, kas realizējas caur palielinātu kateholamīnu izdalīšanos gan sinapsēs ar eferentajiem orgāniem, gan caur simpato-adrenālo sistēmu. Šādā veidā nodrošinot paaugstinātu sirdsdarbības frekvenci un dažādu reģionālo cirkulācijas gultņu vazokonstrikciju (Hainsworth et al., 2007). Organisma adaptāciju akūtas hipoksijas apstākļiem veicina akūtas stresa reakcijas caur simpātiskās nervu sistēmas aktivāciju. Hroniska hipoksija nodrošina intracelulāro faktoru aktivēto gēnu transkripciju, kas realizējas ar morfoloģiskām izmaiņām, kuru rezultātā simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte samazinās (Favret and Richalet, 2007).

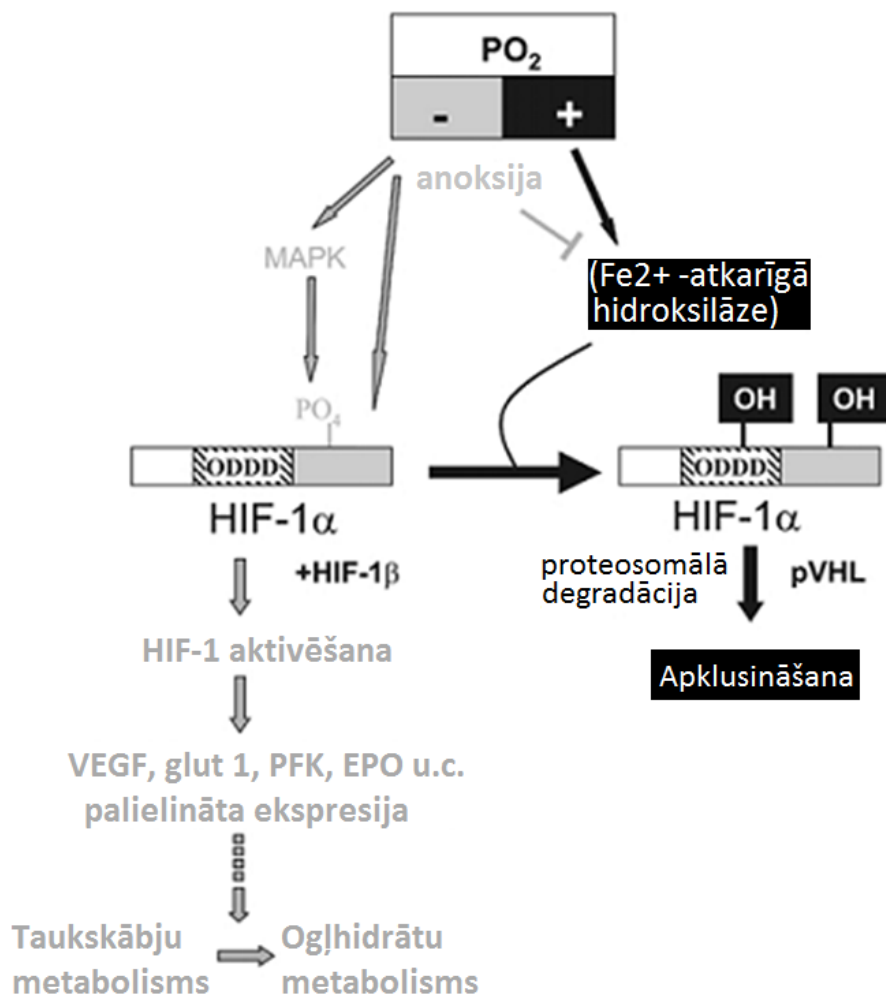
Lielākā daļa no centrālajiem ķīmijreceptoriem izraisa veģetatīvās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas, kas rezultējas ar plaušu ventilācijas palielināšanos, asins perfūzijas pieaugumu plaušām, kā arī stresa hormonu — glikokortikoīdu (kortizola) un kateholamīnu (adrenalīna un noradrenalīna) izdalīšanos, kas veido fizioloģisku atbildi uz samazinātu pO_2 gan

ieelpojamā gaisā (sistēmiska hipoksija), gan arteriālajās asinīs (hipoksēmijā), gan audos (audu hipoksija). Bez centrālās hipoksijas signāla uztveres, eksistē šūnu skābekļa „sensors” — hipoksijas inducētais faktors 1 (HIF-1) (Kolesnikova, 2004), kas tiek uzskatīts par evolucionāri senāku mehānismu (Pirkmajer et al., 2010), kas nodrošina šūnu intracelulārās pārmaiņas piemērojoties hipoksiskam signālam. Šo divu aizsargmehānismu, centrālā un šūnu, neatkarību vienu no otra pierāda šķērssvītrotu muskuļšūnu *in vitro* pētījumi, kas norāda, ka šūnu līmenī notiek metabolisma pārkārtošana, kā aizsargmehānisms caur HIF-1 un paralēli nodrošinot sistēmiskos adaptācijas mehānismus, kuri realizējas caur glikokortikoīdiem. Šīs divas "anti-hipoksijas" sistēmas veido atbildes reakcijas neatkarīgi viena no otras, kas liek domāt par HIF-1 kā aizsardzību šūnu līmenī, bet glikokortikoīdu atbrīvošanu — organisma līmenī (Pirkmajer et al., 2010), tomēr līdz šim tās apstiprinājušās ir tikai *in vitro* pētījumos.

1.3.2. Hipoksijas inducētais faktors-1

Molekulārās ģenētikas pamatpieņēmumi varētu izskaidrot funkcionālo hemodinamikas pārkārtojumu realizāciju caur *HIF-1* gēnu ekspresiju hipoksiskos apstākļos (Bobyleva and Gazachev, 2008). Pielāgošanās īslaicīgam hipoksiskam stimulam ir neskaidra; tomēr pielāgošanās ilglaicīgam hipoksiskam signālam realizējas caur jaunu asinsvadu veidošanos un asinsvadu caurlaidības izmaiņām, kas, iespējams, stimulē angiogēno faktoru sintēzi un izdalīšanos (Detmar et al., 1997). Šūnu atbilde uz hipoksiju tiek panākta ar HIF-1, kuru ekspresija pieaug eksponenciāli hipoksijas apstākļos (Pavliša et al., 2010). HIF-1 ir transkripcijas komplekss, kurš tiek aktivēts, ja šūnā iestājas samazināta skābekļa apstākļi jeb hipoksija (1.6.attēls). Tas nodrošina gēnu transkripcijas izmaiņas (Maxwell, 2005). HIF-1 ir galvenais regulators gēnu ekspresijai, kuri ir saistīti ar hipoksijas ierosinātajām reakcijām, un šo gēnu aktivitāte kodē glikolītisko enzīmu veidošanu šūnā, glikozes transportieru ekspresiju, vaskulārā endotēlija augšanas faktora — VEGF, eritropoetīna u.c. sintēzi un sekrēciju (Hoppeler et al., 2003). HIF-1 ir atrodams visos zīdītāju šūnu tipos (Maxwell, 2005).

HIF-1 ir heterodimēra proteīns, kas sastāv no HIF-1 α un HIF-1 β subvienībām. Alfa subvienība tiek stabilizēta hipoksiskos apstākļos, līdz ar to viegli saistās pie beta subvienības, veidojot dimēru, kurš spēj aktivizēt hipoksijas atbildes gēnus. β subvienības tiek veidotas konstitutīvi gan normoksijas, gan hipoksijas apstākļos. Normoksijas apstākļos α subvienība tiek strauji ubikvitēta un noārdīta proteosomā, tas notiek ar E3 ubikvitīna līgāzes starpniecību, kas satur von Hippel-Lindau (VHL) audzēja supresora proteīnu (pVHL). pVHL saistās pie α subvienības tikai tad, ja tā daļa, kur atrodas prolīna atlikums, ir tikusi hidroksilēta. Prolīna atlikuma hidroksilācijai nepieciešama molekulārā O_2 , Fe^{2+} , kā arī citronskābes cikla starpprodukta 2-oksoglutarāta klātbūtne.



1.6. attēls. HIF-1 mediētā skābekļa uztvere un hipoksijas inducēto gēnu ekspresija.

PO_2 — skābekļa parciālais spiediens, MAPK — mitogēni aktivētā proteīnkināzes, HIF-1 α , HIF-1 β — HIF-1 subvienības, pVHL — von Hippel-Lindau audzēja supresora proteīns, EPO — eritropoetīns, GLUT — glikozes transporta proteīns, PFK — glikolītiskie gēni, VEGF — vaskulārā endotēlija augšanas faktors (Hoppeler et al., 2003).

Hipoksiskos apstākļos nenotiek šī skābekļa atkarīgā hidroksilācija, α subvienība netiek noārdīta un spēj savienoties ar β subvienību, veidojot dimērus, kas spēj aktivēt gēnus. Šādā veidā realizējas zīdītāju šūnu O_2 sensors. Pie tam HIF-1 ir pirmais transkripcijas faktors, kas izraisa eritropoētina gēnu aktivēšanu (Sarkar et al., 2003). Šādā ceļā hroniskas hipoksijas rezultātā palielinās eritrocītu veidošanās intensitāte (Maxwell, 2005). Tomēr viennozīmīgi nevar apgalvot, ka šis ir vienīgais mehānisms, kā noris organisma adaptācija hroniskai hipoksijai. Bet ir zināms, ka šis mehānisms ir nozīmīgs ilglaicīgās adaptīvās reakcijās, kaut vai nodrošinot eritropoēzes gēnu aktivāciju (Sarkar et al., 2003).

HIF-1 aktivizēšanai bez eritropetīna gēnu ekspresijas un skābekļa sensora efekta ir vairāki citi efekti: tā palielina mioglobīna koncentrāciju, stabilizē šūnu membrānas, stimulē eritrocītu priekšteču šūnu veidošanos un diferenciāciju kaulu smadzenēs, kā arī veicina vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) aktivāciju un sintēzi, kas stimulē neovaskularizāciju un palielina kapilāru tīkla blīvumu (Bobyleva and Gazachev, 2008). Tomēr vielmaiņas pielāgošanās hipoksijai caur glikolīzes pieaugumu un samazinoties mitohondriju elpošanai nenorāda uz pasīvu substrāta (O₂) deprivācijas efektu, bet gan atspoguļo aktīvu reakciju šūnās, lai normalizētu samazināto elpošanas efektivitāti atbilstoši hipoksijas apstākļiem, kas neefektīvas adaptācijas gadījumā rezultējas kā toksiska skābekļa brīvo radikāļu (ROS) uzkrāšanās. *In vivo* apstākļos veiktie pētījumi ir pierādījuši, ka glikozes koncentrācijai ir negatīva ietekme uz citokīnu produkciju (Dziurla et al., 2010), bet īslaicīgas hipoksijas apstākļos *in vitro* eksperimentos glikozes koncentrācija neietekmē citokīnu veidošanos tieši (Fritzenwanger et al., 2011). HIF-1 veidošanai un signalizācijai ir centrālā nozīme, lai nodrošinātu regulatoro efektu pie jebkuras O₂ koncentrācijas, optimizējot līdzsvaru starp glikolītisko un oksidatīvo metabolismu, kas nodrošina palielinātu ATP ražošanu, nepalielinot ROS līmeni (Semenza, 2008), un tā tiešais efekts uz imūnsistēmu var modulēt tās darbību, pat izraisot iekaisuma veicinošo citokīnu atbrīvošanas samazinājumu (Mazzeo and Swenson, 2014).

Akūtās hipoksijas ietekme uz citokīnu produkcijas regulēšanu varētu būt tieša — caur HIF-1 vai netieša — caur kateholamīnu un kortizola atbrīvošanu. Tiešā ietekme uz imūnšūnu stimulāciju izraisītu regulatoro efektu vai arī šādā veidā mainītos enerģētiskā substrāta pieejamība, kas nodrošinātu modulatoro ietekmi uz citokīnu produkciju (Dziurla et al., 2010).

1.3.3. Akūta sistēmiska hipoksija

Vaskulārajās atbildes reakcijās uz hipoksisku signālu piedalās endoteliālās šūnas, kas izklāj asinsvada sienīgas, kā arī gludās muskuļšūnas, kuras spēj veikt vazomociju neatkarīgi no metabolajiem signāliem (Kourembanas et al., 1998). Tas nozīmē, ka asinsvadu pašregulācija kalpo, lai saglabātu asins plūsmu un barības vielu piegādi, ja perfūzijas spiediens tiek mainīts (Durand et al., 2004). Sarežģīto ietekmju dēļ vēl joprojām nav skaidrs, kā noris ādas asinsvadu atbildes reakcijas hipoksiskam signālam, literatūrā ir pretrunīgi dati, kas liecina, ka hipoksija izraisa asinsvadu vazokonstrikciju un vazodilatāciju, vai pat tai nav nekādas ietekmes uz asins plūsmu ādā, jo šis reģions tiek uzskatīts par nejutīgu uz hipoksijas stimulu (Minson, 2003).

Atbildot uz hipoksisku stimulu, asinsspiediena un asins plūsmu sadales regulācijā ir iesaistīti reflektori reģionālās cirkulācijas kontroles mehānismi (Minson, 2003), tomēr pakļaušana akūtai hipoksijai izraisa samazinātu artēriju un vēnu hemodinamikas kontroli (Wang et al., 2007).

Akūta sistēmiska hipoksija, tieši vai arī reflektoras hiperventilācijas rezultātā, stimulē ķīmijreceptorus, kas savukārt aktivizē simpato-adrenerģisko asi (Marshall, 1998; Povea et al., 2005). Šādā veidā akūta hipoksija ietekmē sirds un asinsvadu veģetatīvās funkcijas (Huang et al., 2009). Mehānisms, ka akūta hipoksija izraisa sirds VNS aktivitātes izmaiņas, kas īsteno regulatoros efektus, lai nodrošinātu adekvātu O₂ koncentrāciju, t. i., ekspozīcija gaisam, kura pO₂=12%, izraisa miera SF palielināšanos, ko nodrošina simpātiskā tonusa pieaugums un nomākta parasimpātiskā aktivitāte (Huang et al., 2009).

Akūta hipoksija izraisa apakšdelma vazodilatāciju (Katayama et al., 2012), kas tiek panākta ar lokālo vazodilatatoro substanču palīdzību. Tās spēj nomākt simpātiskās nervu sistēmas vazokonstriktoro efektu hipoksijas laikā (Leuenberger et al., 1999).

Tomēr pierādījumi norāda, ka simpātiskā adrenerģiskā sistēma spēj modulēt efektus caur dažādiem faktoriem, kas tieši saistīti ar ādas aktīvo vazodilatatoro sistēmu (Shibasaki et al., 2008). Sistēmiskas hipoksijas laikā, kad simpato-adrenālā ietekme uz vaskulāro tonusu ir nomākta, asins plūsmu apakšdelmā kontrolē lokālie vazodilatatorie mehānismi (Markwald et al., 2011).

Šādi paši efekti ir novērojami ādas vaskulatūrā (Simmons et al., 2007). Vēl jo vairāk, kad skābekļa piegāde samazinās zem kritiskā līmeņa, skābekļa utilizācija kļūst tieši atkarīga no piegādes intensitātes, un tā samazinās lineāri (Curtis et al., 1995). Normoksijas apstākļos skābekļa piegāde audiem galvenokārt notiek caur arteriolām, bet hipoksijas apstākļos tā noris caur kapilāriem, pie tam, šis fenomens ir saistīts ar slāpekļa oksīda (NO) koncentrācijas atkarīgo mehānismu, kas kontrolē kapilāru perfūziju un skābekļa parciālo spiedienu (pO₂) audos (Bertuglia and Giusti, 2005).

Mikrocirkulācijas asinsvadi ieņem galveno lomu kompleksajos, adaptīvajos, kompensatorajos mehānismos, lai nodrošinātu organisma pielāgošanos dažādiem hipoksijas veidiem (Bobyleva and Gazachev, 2008).

Ir zināms, ka termoneitrālos miera apstākļos ādas asinsriti nosaka simpātiskais vazokonstriktors tonuss (Minson, 2003), tomēr akūtas hipoksijas ietekme uz vaskulatūru nav pietiekoši izskaidrota. Hipoksija *in vitro* izraisa iekaisuma citokīnu producēšanas pieaugumu (Ghezzi et al., 1991), tomēr pētījuma dati saskan ar citu autoru rezultātiem, ka cilvēka asinīs, kas ir ņemtas no veselīgiem cilvēkiem, seruma citokīnu koncentrācija samazinās (Mounier et al., 2009; Fritzenwanger et al., 2011). Šis citokīnu produkcijas samazinājums varētu būt skaidrojams ar dažāda ilguma hipoksijas apstākļiem (Fritzenwanger et al., 2011; Mazzeo and Swenson, 2014).

2. METODES

2.1. Pētījuma dalībnieki

Pētījumā kopumā piedalījās 65 jauni (vecums, $24,0 \pm 2,0$ gadi) veseli (ķermeņa masas indekss, $23,0 \pm 1,4$ kg/m²) abu dzimumu (vīrieši, n=33; sievietes, n=32) respondenti bez sistēmiskām kardiovaskulārām vai perifērām saslimšanām un kaitīgiem ieradumiem.

Respondenti tika iepazīstināti ar eksperimenta gaitu, kas bija saskaņā ar Helsinku deklarāciju, un savu piekrišanu piedalīties pētījumā viņi apliecināja ar parakstu. Pētījuma protokols bija saskaņots un apstiprināts Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta ētikas komisijā.

2.2. Pētījumā izmantotās metodes, iekārtas un provokācijas testi

2.2.1. Sistēmiskas hipoksijas simulācija

Sistēmiska hipoksija (normobāriska hipoksija) tika simulēta, izmantojot hipoksikātora sistēmu (GO2Altitude, Biomedtech, Melbourne, Australia), kurai ir gaisa sadalīšanas sistēma ar puscaurlaidīgu membrānu tehnoloģiju (Spurling et al., 2011), kas, nepārtraukti pumpējot gaisu ar tilpuma ātrumu $20 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, uzpildīja gaisa maisu (rezervuāru), kas tālāk bija savienots ar sejas masku un respondentu. Skābekļa koncentrācija rezervuārā tika uzturēta 12% ($p\text{O}_2 = 12\%$) un nepārtraukti monitorēta ar skābekļa sensoru (Cambridge Sensotec, Cambs, UK), vajadzības gadījumā manuāli regulējot hipoksikātoru.

2.2.2. Pulsa oksimetrija

Arteriālo asiņu hemoglobīna piesātinājuma ar skābekli (SpO_2) noteikšanai tika izmantots pulsa oksimetrs (GO2Altitude, Biomedtech, Melbourne, Australia), kuru novietoja uz kreisās rokas ceturrtā pirksta. SpO_2 tehnoloģijas pamatā ir gaismas emitējošas diodes (LED); viena diode izstaro sarkano (660 nm) gaismu un otra — infrasarkanā (900 nm) gaismu. Gaismai ejot cauri apasiņotiem audiem, tā nonāk līdz fotodetektoram, tādā veidā izmantojot eritrocītos esošā hemoglobīna īpašības absorbēt gaismu dažādi, ja tas ir mainījis savu konfigurāciju. Jo vairāk apasiņoti audi, jo mazāks gaismas daudzums nonāk līdz fotodetektoram (Haymond, 2006). Spektrofotometriskajā mērījumā tiek izmantoti divi absorbcijas pīķi, kas reprezentē oksigenēto (O_2Hb) un deoksigenēto (HHb) hemoglobīnu. Šo abu pīķu atšķirība arī tiek izmantota par pamatu metodei. SpO_2 mērījums norāda uz to, cik daudz skābekļa ir saistīts ar hemoglobīnu, tomēr metode ir limitēta un ne vienmēr parāda skābekļa saturāciju, jo tas nav tiešs skābekļa parciālā spiediena mērījums (Gothgen et al., 1990).

2.2.3. *Transkutānā gāzu analīze*

Ādas audu gāzu parciālo spiedienu noteica ar transkutāno gāzu monitorēšanas sistēmu (TCM4, Radiometer, Kopenhāgena, Dānija). Iekārtas sensors tika piestiprināts kreisās rokas plaukstas virspusē 2—3 cm proksimāli no īkšķa (pirmā pirksta). Transkutānās gāzu analīzes pamatā ir O₂ un CO₂ gāzu difūzija caur puscaurlaidīgu membrānu, kur nedaudz atšķirīgi abām gāzēm veidojas elektroķīmiska elektronu ķēde, kur elektriskā informācija tiek pārveidota digitālajā un attēlota kā gāzu parciālais spiediens mmHg (Larsen et al., 1993).

2.2.4. *Lāzerdoplerogrāfija*

Neinvazīva ādas asins plūsmas mērīšana tika veikta ar lāzera Doplera attēldiagnostikas iekārtu (moorLDI2, *Moor Instruments Ltd.*, Akminstera, Lielbritānija), kurā izmantots sarkanās gaismas lāzers ar viļņa garumu 663 nm; jaudu 1mW; punkta diametru 1mm. Metode ir balstīta uz Doplera efekta izmaiņām, ko izraisa eritrocītu kustība ādas audos un to īpašība atstarot un absorbēt daļu gaismas.

Darbā izmantotas divas iekārtas skenēšanas metodes: punktveida skenēšana un laukuma skenēšana. Punktveida skenēšanā ādas virsma tika skenēta vienā punktā ar pieraksta frekvenci 40 Hz. Fotodetektors savāca atstaroto gaismu un veidoja signālu, kura parametri reprezentēja asins plūsmas intensitāti t. s. perfūzijas (asins plūsmas) vienībās (PU) secīgi laikā. Šos datus izmantoja tālākai ādas perfūzijas spektrālajai analīzei.

Savukārt laukuma skenēšanā ādas virsma tika plānveidīgi skenēta. Fotodetektors savāca atstaroto gaismu un veidoja signālu, kura parametri reprezentē asins plūsmas intensitāti t. s. perfūzijas (asins plūsmas) vienībās (PU); katrs iegūtais plūsmas punkts tika kartēts, veidojot krāsainu attēlu (Ramsay et al., 2002). Katrs detektējamais ādas laukums tika skenēts 30 sekundes, šajā laikā tika izveidots viens attēls. Vēlāk iegūtie dati ar īpašu datorprogrammu (moorLDI V5.0 Software, *Moor Instruments Ltd.*, Akminstera, Lielbritānija) tika analizēti un izteikti kā vidējie rādītāji no laukuma.

2.2.5. *Acetilholīna jontoforēzes tests*

Acetilholīns (Ach) tika ievadīts ar nemainīgas strāvas jontoforēzes iekārtu (MIC2, *Moor Instruments*, Akminstera, Lielbritānija). Pirms zondes piestiprināšanas ādas virsma tika notīrīta ar 70% izopropilalkohola salveti (Alcohol Prep Pad, *Medola*, Somija), liekajam mitrumam ļaujot izgarot. Jontoforēzes zonde (ION6, *Moor Instruments*, Akminstera, Lielbritānija) tika piestiprināta ar abpusēji līpošu līmlenti pie apakšdelma ārējās virsmas matainās ādas 2–3 cm attālumā no elkoņa locītavas, savukārt pretējā pola elektrods tika piestiprināts 15 cm attālumā distāli no jontoforēzes zondes.

Endotēlija atkarīgās vazodilatācijas novērtēšanas testā zondi uzpildīja ar ~ 2 ml 1% acetilholīna (Acetylcholine [Ach]; *Sigma Chemical Co.*, Sentluisa, ASV) šķīdumu destilētā ūdenī. Ach testā jontoforēzes zondei tika pievadīts pozitīvs strāvas lādiņš, un atbilstoši pretējais elektrods bija negatīvs. Vazoaktīvās vielas doza tika aprēķināta pēc formulas: strāvas stiprums (mA) x laiks (s) = lādiņš (mC) (Klonizakis et al., 2006). Izmantotā strāva (0,6 mA) tika pievadīta pulsāri 30 sekundes 4 reizes, kas veidoja kopējo vazoaktīvās vielas dozu 72 mC. Vazoaktīvās vielas ievade ir atkarīga ne tikai no pievadītās strāvas stipruma un ilguma, bet arī no ādas barjeras īpašībām (Cracowski et al., 2006), tāpēc sīkāk netika analizēta dozas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju.

2.2.6. *Ādas plūsmas spektrālā analīze*

Ādas vazomocijas spektrālā analīze atļauj identificēt dažādus plūsmas kustības viļņus kopējā spektra diapazonā no 0,009 līdz 1,6 Hz, pie tam, dažādu frekvenču joslu diapazoni attēlo dažādu regulatoro aktivitāti (Rossi et al., 2006). Tomēr galvenais jautājums paliek atklāts, vai spektrālā jauda vai amplitūda atspoguļo kopējo regulatoro faktoru aktivitāti. Balstoties uz iepriekšējiem farmakoloģiskiem testiem, endotēlija vazomocijas amplitūda palielinās frekvenču joslā 0,0095 — 0,021 Hz, ja izmanto acetilholīnu, kas izraisa endotēlija atkarīgo vazodilatāciju, bet spektrālā jauda nemainās, ja izmanto nātrija nitroprusīdu, kas, savukārt izraisa endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju (Kvandal et al., 2003). Salīdzinot miogēnās svārstības, lielāka "aktivitāte" tieši ir saistīta ar lielāku spektrālo jaudu apstākļos, kad pieaudzis ir asinsvadu tonuss. Pamatojoties uz iepriekšējiem pētījumiem (Kvernmo et al., 1998; Kvandal et al., 2003; Hodges and Pozzi 2014), ādas asins plūsmas spektrālo analīzi var izmantot dažādu lokālo un sistēmisko regulatoro faktoru ietekmes novērtēšanai ādas mikrovaskulārajā gultnē.

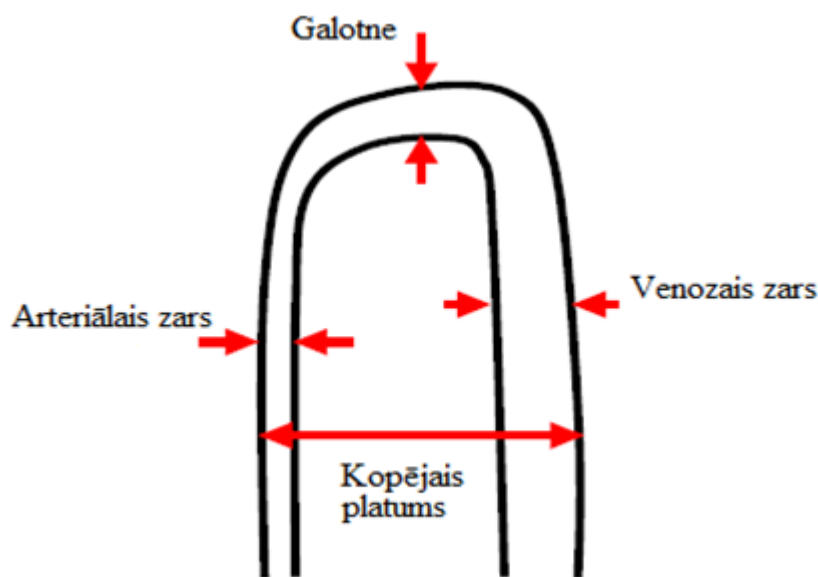
Lai novērtētu asins plūsmas fluktuācijas, tika izmantota veivleta analīze (no angl. val. *wavelet analysis*), ar kuras palīdzību tika izskaitļota katra perioda fluktuāciju jauda. Balstoties uz iepriekšējiem pētījumiem (Kvandal et al., 2003; Hodges and Pozzi, 2014), frekvenču spektrs tika sadalīts piecos frekvenču intervālos: 0,0095—0,021 Hz, 0,021—0,052 Hz, 0,052 līdz 0,145 Hz, 0,145 — 0,6 Hz, un 0,6 līdz 1,6 Hz, kas atbilstoši attēlo endotēliālo, neirogēno, miogēno, respiratoro un kardiogēno aktivitāti.

2.2.7. *Intravitālā kapilaroskopija un provokācijas testi*

Intravitālā kapilaroskopija tika izmantota, lai vizualizētu virsmas mikrovaskulatūru ienadža valnīša reģionā labās rokas vidējam pirkstam. Tika izmantoti trīs dažādi provokācijas testi, lai novērtētu normoksijas un akūtas hipoksijas ietekmi uz ienadža kapilāru gultnes pārmaiņām. Sākotnēji bazālo jeb funkcionālo kapilāru blīvumu noteica notika normoksijā un hipoksijā pēc 20 minūšu ilgas aklimatizācijas guļus stāvoklī. Tajā laikā veica datu pierakstu. Pēc miera datu

pierakstīšanas tika veikta 3 minūšu ilga arteriālā oklūzija un sekojoša manžetes (Hokanson Inc., Bellevue, WA, USA) atbrīvošana, lai ar videokameru (CAM1 L300, CapiScope, KK-Technology, Bridleways Holyford, Devon, England) pierakstītu 30 s ilgu postoklūzīvo reaktīvo hiperēmiju (PORH). Šādā veidā tika novērtēta kapilāru reaktivitāte, bet strukturālo blīvumu novērtēja, veicot 2 minūšu ilgu venozo oklūziju (Serne et al., 2001; Penna et al., 2008). Kapilāru blīvums tika definēts kā ar eritrocītiem perfuzēto kapilāru daudzums uz vienu kvadrātmilimetru ienadža valnīša ādā (Serne et al., 2001).

Visās iepriekšminētajās fāzēs attēli tika uzglabāti videoformātā. Kapilāru daudzums tika izskaitļots no ierakstītajiem datiem, izmantojot *CapiScope* attēlu iegūšanas un analīzes programmu (*CapiScope* V.3.6.4.0, KK-Technology, Bridleways Holyford, Devon, England). Kapilāru diametri tika mērīti, izmantojot iepriekš aprakstīto metodoloģiju Allen et al. (2003) (2.1. attēls). Kapilāru procentuālās izmaiņas tika izskaitļotas kā absolūtā kapilāru blīvuma izmaiņa postoklūzīvās reaktīvās hiperēmijas (PORH) un venozās oklūzijas laikā pret bazālo kapilāru blīvumu, pareizino ar simts (Tibirica et al., 2007).



2.1. attēls. Kapilāru cilpas shematiska diagramma, norādot asinsvadu diametru mērījuma vietas (pēc Allen et al., 2003).

2.2.8. Eritrocītu lineārā ātruma noteikšana

Eritrocītu lineārā ātruma noteikšanai tika analizēti ierakstītie videomateriāli, kas tika reģistrēti eksperimenta gaitā. Tie tika apstrādāti datorprogrammā *CapiScope* (*CapiScope* V.3.6.4.0, KK-Technology, Bridleways Holyford, Devon, England), izmantojot video korelācijas metodi. Metodes pamatā ir videofaila attēlu krāsas spektrālās analīzes korelācija ar nofilmēto kadru izmaiņām laikā. Izmantojot toņu izmaiņu korelāciju, tika izskaitļots lineārais ātrums mm/s.

2.2.9. Reģionālās asins plūsmas parametru mērīšana un aprēķināšana

Reģionālās asins plūsmas novērtēšanai tika izmantots pletizmogrāfs (EC6, Hokanson, Hokanson Inc., Bellevue, ASV) ar automātisku manžetes piepūšanas sistēmu (E20 AG101 Rapid Cuff Inflation System, Hokanson, Hokanson Inc., Bellevue, ASV) pēc venozās oklūzijas pletizmogrāfijas metodes principa. Iekārtas manžete tika novietota uz kreisās rokas augšdelma sirds līmenī, savukārt dzīvsudraba gumijas sensors, kas savienots ar pletizmogrāfu, uz apakšdelma 6—8 cm distāli no elkoņa locītavas. Iekārta tika iestatīta pierakstu atkārtot ik pa 20 sekundēm. 1 sekundi pirms atkārtotā mērījuma veic venozo oklūziju (50 mmHg), un tās laikā veic sekojošus 5 sekunžu ilgus asins plūsmas mērījumus. Reģionālā plūsma tika vēlāk noteikta manuāli, izvērtējot tilpuma pieaugumu okludētajā ekstremitātē.

Reģionālā vaskulārā konduktance (Wray et al., 2007) tika aprēķināta, izmantojot reģionālās asins plūsmas datus un vidējā dinamiskā arteriālā asinsspiediena (MAP) vērtības, aprēķinot pēc formulas:

$$RPC = MAP/RP,$$

kur RPC – reģionālā (apakšdelma) vaskulārā vadītspēja, MAP – vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens, RP – reģionālā (apakšdelma) asins plūsma.

Reģionālā vaskulārā pretestība (Wray et al., 2007) tika aprēķināta, izmantojot reģionālās asins plūsmas datus un vidējā dinamiskā arteriālā asinsspiediena (MAP) vērtības, aprēķinot pēc formulas:

$$RPR = RP/MAP,$$

kur RPR – reģionālā (apakšdelma) vaskulārā pretestība, MAP – vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens, RP – reģionālā (apakšdelma) asins plūsma.

2.2.10. Sistēmiskās hemodinamikas parametru mērīšana un aprēķināšana

Sirds un asinsrites sistēmas parametri – sirdsdarbības frekvence (SF), sistoles tilpums (ST), sirds minūtes tilpums (SMT) tika reģistrēti ar *FinometerMIDI* sistēmu (*Finometer® MIDI, Amsterdam, Nīderlande*).

Arteriālais asins spiediens tika reģistrēts, izmantojot divas dažādas metodes: oscillometrisko metodi un *Finometer MIDI* sistēmu.

Sistoliskais arteriālais asinsspiediens (SBP), diastoliskais arteriālais asinsspiediens (DBP) un vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens (MAP) – nepārtraukti, katrā ciklā un neinvazīvi tika reģistrēti ar *FinometerMIDI* sistēmu (*Finometer® MIDI, Amsterdam, Nīderlande*). Savukārt SBP un DBP kapilāru pētījuma daļā tika reģistrēti ar oscillometrisko asinsspiediena mērīšanas metodi, izmantojot pusautomātisku spiediena mērīšanas iekārtu (HEM-711 AC, OMRON Healthcare, Kyoto, Japan).

Kapilāru pētījuma daļā vidējā dinamiskā arteriālā asinsspiediena vērtība tika aprēķināta pēc formulas:

$$\text{MAP} = (\text{SBP}-\text{DBP}) * 1/3 + \text{DBP},$$

kur MAP – vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens, SBP – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DBP – diastoliskais arteriālais asinsspiediens.

Lai novērtētu arteriālās sistēmas pretestību, tika noteikta kopējā perifērā pretestība (TPR), kas tika aprēķināta pēc formulas:

$$\text{TPR} = \text{SMT}/\text{MAP},$$

kur TPR – kopējā perifērā pretestība, SMT – sirds minūtes tilpums, MAP – vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens.

2.2.11. Sirdsdarbības frekvence un sirds ritma variabilitāte

Sirdsdarbības frekvence (SF) un RR intervāls tika reģistrēti katrā ciklā (no angļu val., *beat-to-beat*) ar sirds ritma monitorēšanas sistēmu (Polar S810i) un ar 1000 Hz reģistrēšanas biežumu. Iekārta tika piestiprināta ar elastīgu saiti ap krūšu kurvi sirds līmenī. Polar S810i sistēma ir adekvāta pieraksta metode RR intervālu reģistrēšanai un tālākai datu izmantošanai sirds ritma variabilitātes (SRV) analīzei (Parrodo et al., 2010). SRV analīzei tika izmantota specializēta datorprogramma Kubios HRV (Kubios HRV Analysis Software 2.1 MATLAB, the Biomedical Signal Analysis Group, University of Kuopio, Kuopio, Finland) un tālāka datu interpretācija balstīta uz iepriekšējiem pētījumiem (Huang et al., 2009; Wang and Huang, 2012). Lai novērtētu simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas ietekmi, tika izmantotas divas dažādas analīzes metodes: laika—domēna analīze un frekvenču domēna analīze.

Laika—domēna analīze (Wang and Huang, 2012) balstās uz RR intervālu laika parametriem: darbā izmantoti – 1) kvadrātsakne no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas (RMSSD), 2) sirdsdarbības frekvences standartnovirze (SDNN) un 3) SDNN/RMSSD attiecība.

Frekvenču—domēna analīze (Huang et al., 2009) balstīta uz RR intervālu spektrālās analīzes frekvenču svārstībām frekvenču joslās: 1) zema frekvence (LF; 0,04 – 0,15 Hz) – svārstības ar šādu frekvenci ietekmē gan simpātiskā nervu sistēma, gan parasimpātiskā nervu sistēma un tiek saistītas ar barorefleksa darbību, 2) augsta frekvence (HF; 0,15 – 0,40 Hz) – šīs svārstības tiek saistītas ar parasimpātiskās nervu sistēmas darbību; kļūst izteiktākas, ja sakrīt ar elpošanas ritmu, un 3) abu šo parametru attiecība (LF/HF).

2.2.12. Seruma citokīnu noteikšana

Visi asins paraugi iegūti no antekubitālās vēnas pēc 12 stundu nakts badošanās. Ap augšdelmu tika aplikts žņaugš, un ekstremitāte tika nospiesta apmēram līdz 90 mmHg. Izceltā antekubitālā vēna tika sterilizēta ar 70% izopropilalkohola salveti (Alcohol Prep Pad, Medola, Somija) un caurdurta ar vienreizējo adatu, kas savienota ar vakutainersistēmu (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ASV). Miera apstākļos asins paraugi tika paņemti pēc 20 minūšu ilgas aklimatizācijas pirms hipoksiskā testa un 15 minūtes pēc hipoksiskā testa.

Seruma sagatavošana – venozās asinis 30 minūtes tika uzglabātas istabas temperatūrā, kamēr asins formelelementi sarec. Sekojoši asinis centrifūgēja 10 minūtes ar 3000 apgriezieniem minūtē, istabas temperatūrā. No centrifūgētām asinīm tika atdalīts serums 1,5 ml lielos stobriņos (Eppendorf, Vācija) un uzglabāts -80 °C aukstā temperatūrā vēlākai apstrādei.

Seruma citokīnu (2.1.tabula) koncentrācijas tika noteiktas, izmantojot kitu sistēmu (HCYTMAG60PMX41BK, Milliplex MAP, Merck Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Vācija), kas balstās uz mikroloidišu imunoķīmisko metodi, izmantojot Lumineks iekārtas platformu (Luminex 200™ System, Merck Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Vācija) un specializētu datorprogrammu (Milliplex Analyst 5.1 software, Merck Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Vācija) pēc ražotāja rekomendācijām.

2.1. tabula. Analizētie seruma citokīni, to izcelsme un funkcijas

Nr.	Nosaukums	Apzīmējums	Izcelsme	Funkcijas
1.	Epidermālais augšanas faktors	EGF	Epiteliālās šūnas, Fibroblasti u.c (Higashiyama et al., 2008)	Inducē Ca ²⁺ uztveres mehānisma jutības izmaiņas VGMS (Sasahara et al., 2015).
2.	Bazālais fibroblastu augšanas faktors	bFGF vai FGF2	Endotēlija šūnas (EŠ), asinsvadu gludo muskuļu šūnas (VGMS)	Mitogēna darbība, veicina EŠ un VGMS hemotaksi, Pro-angiogēniska (veicina asinsvadu augšanu) darbība (Cross and Claesson-Welsh, 2001).
3.	Interferons gamma	IFN-γ	Makrofāgi, Th1 šūnas (pirmā tipa T helperi jeb pirmā tipa CD4+ šūnas), Tc šūnas (citotoksiskās T šūnas jeb CD8+ šūnas), B šūnas, dabiskās galētājsūnas, VGMS	Izraisa vaskulāro remodelāciju, mikrocirkulācijas līmenī veicinot endotēlija šūnu izdalītā endotelīna (ET-1) daudzuma izmaiņas. Veicina iekaisumu procesu. Veicina proliferāciju (Chrobak et al., 2013).

2.1. tabulas turpinājums

Nr.	Nosaukums	Apzīmējums	Izcelsme	Funkcijas
4.	Interleikīns 17	IL-17	T limfocīti	Veicina fibroblastu, keratocītu, epitēlija šūnu un EŠ sekretoro darbību, nodrošinot IL-8, IL-6, MCP-1 u.c. atbrīvošanu, pro-aterogēniska ietekme (Sprague and Khalil, 2009)
5.	Interleikīns 7	IL-7	Sarkanās kaulu smadzenes, keratinocīti, dendrītiskās šūnas, neironi, un epitēlija šūnas	Iekaisumu veicinošs, nodrošina hemapoētisko augšanu, veicina imūnkompetento šūnu nobriešanu (Sprague and Khalil, 2009).
6.	Monocītu hemoatranktanta proteīns 1 vai CC hemokīnu liganda 2	MCP-1 vai CCL2	Monocīti, Makrofāgi, EŠ	Stimulē monocītu/makrofāgu un VGMS proliferāciju (Schober and Zerneck, 2007).
7.	Vaskulārā endotēlija augšanas faktors	VEGF	EŠ	Inducē vaskulāro caurlaidību, nodrošina angiogēnēzi, izraisa makrofāgu un granulocītu hemotaksi un veicina vazodilatāciju (netieši caur NO atbrīvošanu) (Cross and Claesson-Welsh, 2001).
8.	Interleikīns 10	IL-10	Makrofāgi, Th2 (otrā tipa T helperi jeb otrā tipa CD4+ šūnas) šūnas, T un B limfocīti	Kavē iekaisumu veicinošo citokīnu atbrīvošanu, antiaterogēniskais (Sprague and Khalil, 2009). Antioksidatīva darbība EŠ (Fichtlscherer et al., 2004).
9.	Interleikīns 8	IL-8	Makrofāgi, EŠ, monocīti, T limfocīti	Veicina hemotaksi, iekaisumu veicinošs (Sprague and Khalil, 2009).
10.	Tumora nekrozes faktors alfa	TNF- α	Makrofāgi, tuklās šūnas, dabiskās galējā šūnas, VGMS, T un B šūnas	Iekaisumu veicinošs, izraisa endotēlija aktivitāti, maina endotēlija caurlaidību, stimulē adhēzijas molekulu veidošanos, modulē VGMS atbildes reakciju, pro-aterogēniskais (Zhang et al., 2009).

EŠ, Endotēlija šūnas; VGMS, asinsvadu gludo muskuļu šūnas; Th1 šūnas, pirmā tipa T helperi jeb pirmā tipa CD4+ šūnas, Tc šūnas, citotoksiskās T šūnas jeb CD8+ šūnas.

2.3. Pētījumu gaita

2.3.1. Eksperimenta apstākļi un aklimatizācija

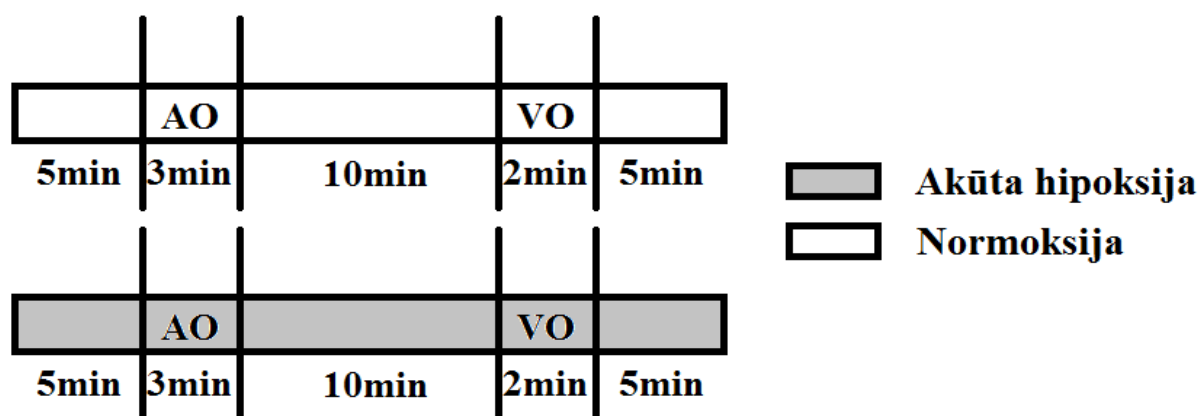
Pētījums bija sadalīts četrās daļās:

- 1) ienadža valnīša kapilāru reakcijas uz akūtu sistēmisku hipoksiju,

- 2) nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju,
- 3) intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz mikrocirkulāciju,
- 4) akūtas hipoksijas veida ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām.

Pētījums notika dienas pirmajā pusē no 8:00—12:00. Atnākot uz laboratoriju, respondenti aizpildīja pētījuma dalībnieka anketu un savu brīvprātīgo dalību eksperimentā apliecināja ar parakstu. Pētījuma dalībniekiem iepriekš bija lūgts nelietot alkoholu vismaz 24h un atturēties no kofeīnu saturošiem dzērieniem vismaz 3h pirms eksperimenta sākuma. Sākoties eksperimentam, notika aklimatizācijas periods vismaz 20 minūtes, telpā ar nemainīgu temperatūru 21—25 C°. Ādas t° tika pastāvīgi monitorēta visu eksperimenta laiku.

2.3.2. *Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ienadža valnīti*



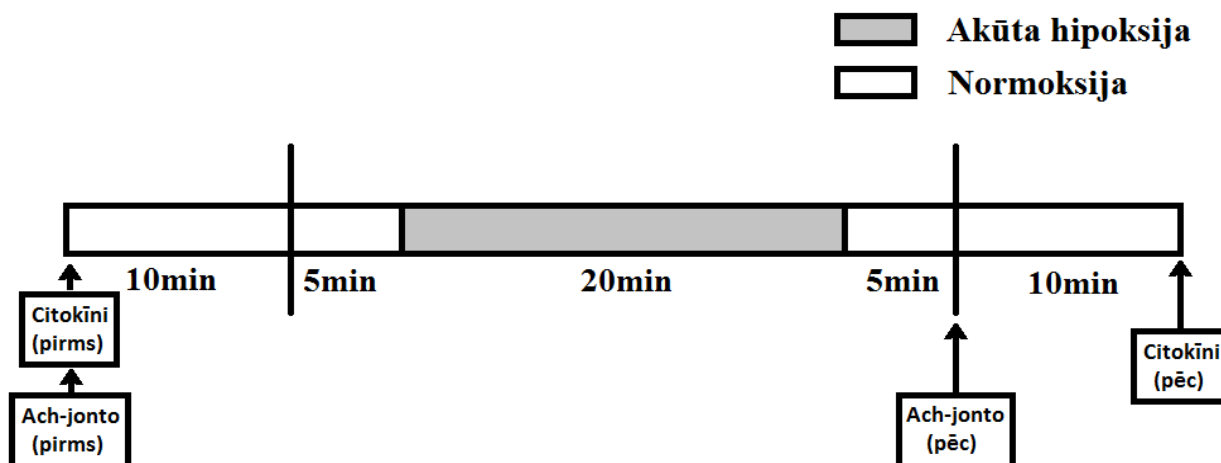
2.2. attēls. Ienadža valnīša kapilāru gultnes pētījuma protokola shēma.

AO, arteriālā oklūzija; VO, venozā oklūzija.

Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekmes uz ienadža valnīti pētījuma daļā (2.2.attēls) tika izvēlēts dominantās rokas trešās falangas ienadža valnītis, kurā tika veikti kapilāru mērījumi. Izvēloties vispiemērotāko kapilāru redzeslauku, tika veikts video ieraksts. Eksperimenta procedūra sākās ar 5 minūšu ilgu miera stāvokli, kura laikā ierīces nepārtraukti reģistrēja ādas audu parciālā gāzu spiediena maiņu, hemoglobīna piesātinājumu un sirdsdarbības frekvenci. Miera apstākļu trešajā minūtē veica vienas minūtes ilgu kapilāru filmēšanu ar videokapilaroskopu. Nākamajā posmā tika veikta labās rokas augšdelma arteriālā oklūzija (200 mmHg), kas ilga trīs minūtes, video novērošanu veica oklūzijas pēdējā minūtē. Pēcoklūzijas periodā novēroja reaktīvo hiperēmiju un videoierakstu sāka reizē ar manžetes atlaišanas brīdi; kopumā videoieraksts ilga vienu minūti. Pēc reaktīvās hiperēmijas sekoja desmit minūšu ilgs atjaunošanās periods, kura laikā netika veikta kapilāru novērtēšana. Atjaunošanās periodam sekoja divu minūšu ilga venozā oklūzija (60 mmHg), kuram sekoja piecu minūšu ilgs

atjaunošanās perioda pieraksts. Katra posma beigās tika veikta vienas minūtes ilga videokapilaroskopija. Turpinoties eksperimentam, tika nomainīts elpojamā gaisa sastāvs uz $pO_2=12\%$; tam respondenti aklimatizējās 20 minūtes. Kapilāru filmēšana un fizioloģisko testu veikšana bija tāda pati, kā normoksijā, kas aprakstīta iepriekš.

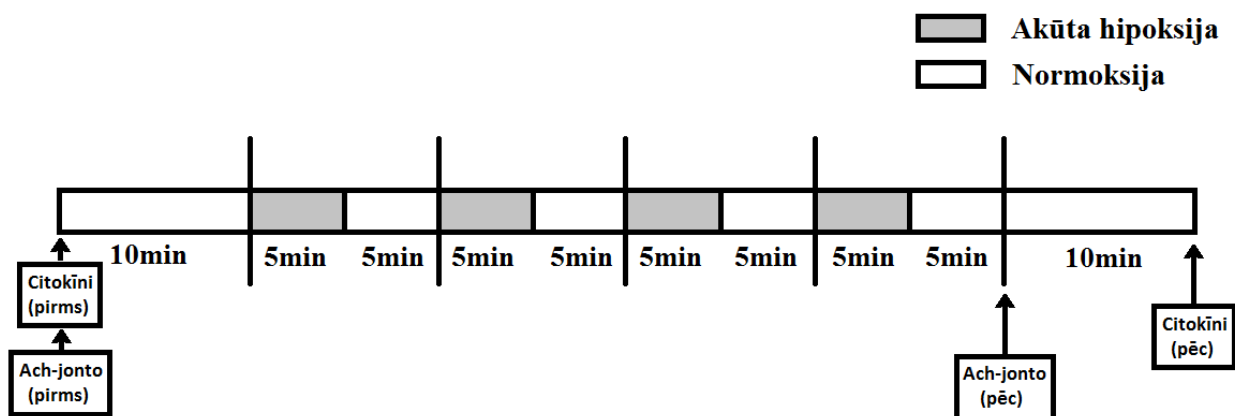
2.3.3. *Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju*



2.3. attēls. *Nepārtrauktas akūtas hipoksijas (20 min, 12% O₂) ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma protokola shēma.*

Nepārtrauktas sistēmiskas akūtas (20 minūtes, 12% O₂) hipoksijas ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma daļā (2.3.attēls) persona atradās sēdus stāvoklī. Eksperimenta procedūra sākas ar 10 minūšu ilgu miera stāvokļa datu reģistrāciju, kura laikā tika veikta venozo asiņu paņemšana no labās rokas antekubitālās vēnas ar vakutainera sistēmu, veikts acetilholīna jontoforēzes tests un nepārtraukti reģistrēti kardiovaskulārie parametri. Šim periodam sekoja 5 minūšu normoksijas pieraksts, kura laikā reģistrēja ādas asins plūsmu ar punktveida skenēšanu. Turpinoties eksperimentam, tika nomainīts elpojamā gaisa sastāvs uz $pO_2=12\%$, kuru respondenti elpoja 20 minūtes, tam sekoja 5 minūšu ilgs normoksijas periods. Eksperimenta procedūra beidzās ar 10 minūšu ilgu miera stāvokļa parametru reģistrāciju, kura laikā tika veikta venozo asiņu paņemšana no labās rokas antekubitālās vēnas ar vakutainera sistēmu, veikts acetilholīna jontoforēzes tests un nepārtraukti reģistrēti kardiovaskulārie parametri.

2.3.4. *Intermitētas sistēmiskas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju*



2.4. attēls. Intermitētas akūtas hipoksijas (5min hipoksija 12% O₂, 5 min normoksija 21% O₂) ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma protokola shēma.

Intermitētas akūtas hipoksijas (5 minūtes hipoksija 12% O₂, 5 minūtes normoksija 21% O₂) ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma daļā (2.4. attēls) persona atradās sēdus stāvoklī. Eksperimenta procedūra sākās ar 10 minūšu ilgu miera stāvokļa datu reģistrāciju, kura laikā tika veikta venozo asiņu paņemšana no labās rokas antekubitālās vēnas ar vakutainera sistēmu, veikts acetilholīna jontoforēzes tests un nepārtraukti reģistrēti kardiovaskulārie parametri. Turpinoties eksperimentam, tika nomainīts elpojamā gaisa sastāvs uz pO₂=12%, kuru respondenti elpoja 5 minūtes, tam sekoja 5 minūšu ilgs normoksijas pO₂=21% periods. Šādu ciklu nomaiņa tika atkārtota četras reizes. Eksperimenta procedūra beidzās ar 10 minūšu ilgu miera stāvokļa parametru reģistrāciju, kura laikā tika veikta venozo asiņu paņemšana no labās rokas antekubitālās vēnas ar vakutainera sistēmu, veikts acetilholīna jontoforēzes tests un nepārtraukti reģistrēti kardiovaskulārie parametri.

2.4. Statistiskā analīze

Dati tika analizēti ar statistikas programmu SIGMASTAT 3.5 (*Dundas Software Ltd.*, Vācija). Vērtējot iegūto datu atbilstību normālajam sadalījumam, tika aprēķināts Kolmogorova-Smirnova koeficients. Dati tika uzrādīti kā vidējais aritmētiskais \pm standartnovirze pie parametriska (Gausa) sadalījuma vai kā mediāna (25% procentile; 75% procentile) pie neparametriska sadalījuma. Divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai pie parametriska sadalījuma tika izmantots Stjūdentā saistīto paraugkopu (Paired) t-tests, bet neparametriski sadalītu saistīto paraugkopu salīdzināšanai Vilkoksona rangū summu tests (Wilcoxon ranked-sum test). Savukārt nesaistītu paraugkopu salīdzināšanai tika izmantots Stjūdentā t-test parametriski sadalītiem datiem un Manna-Vitneja U kritērijs neparametriski sadalītiem datiem. Divpusējās nozīmības līmenis $P < 0,05$ tika atzīts par statistiski nozīmīgu.

3. REZULTĀTI

3.1. Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekme uz kapilāru gultni

Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekmes uz ienadža valnīša kapilāru gultni daļā piedalījās 19 veselas personas bez kaitīgiem ieradumiem (3.1. tabula). Šajā izlasē akūtas (30 min.) nepārtrauktas hipoksijas ($pO_2=12\%$) ietekmē sistoliskais arteriālais asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence būtiski palielinājās, savukārt asiņu piesātinājums ar skābekli un transkutānais skābekļa parciālais spiediens būtiski samazinājās (3.1. tabula).

3.1. tabula. Ienadža valnīša kapilāru gultnes pētījuma personu raksturojums

Parametrs	Normoksija ($pO_2=21\%$)	Hipoksija ($pO_2=12\%$)
Pētījuma personas		
Kopā, n	19	
Vīrieši, n	11	
Sievietes, n	8	
Vecums, gadi	$21,0 \pm 2,0$	
Ķermeņa masas indekss, kg/m^2	$25,2 \pm 3,6$	
Parametrs	Normoksija ($pO_2=21\%$)	Hipoksija ($pO_2=12\%$)
SBP, mmHg	$123,1 \pm 11,7$	$127,2 \pm 12,3^*$
DBP, mmHg	$70,0 \pm 10,0$	$71,1 \pm 11,4$
MAP, mmHg	$88,3 \pm 9,6$	$89,3 \pm 10,1$
SF, min^{-1}	$65,1 \pm 15,3$	$73,2 \pm 16,5^\dagger$
SpO ₂ , %	$97,0 \pm 1,3$	$78,0 \pm 4,6^\dagger$
TcpO ₂ , mmHg	$60,4 \pm 15,6$	$14,1 \pm 9,6^\dagger$
TcpCO ₂ , mmHg	$69,2 \pm 8,2$	$71,4 \pm 14,8$

Vērtības norādītas kā vidējais aritmētiskais \pm standartnovirze. SBP sistoliskais arteriālais asinsspiediens; DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens, MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens; SF, sirdsdarbības frekvence; SpO₂, hemoglobīna piesātinājums ar skābekli; TcpO₂, transkutānais skābekļa spiediens; TcpCO₂, transkutānais ogļskābās gāzes spiediens. * $P<0,05$, $^\dagger P<0,001$ starp normoksijas un hipoksijas apstākļiem, izmantots Vilkoksona rangū-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*).

Novērtējot ienadža valnīša kapilāru rekrutācijas reakcijas akūtas sistēmiskas 25 minūšu ilgas hipoksijas apstākļos, netika konstatētas statistiski būtiskas izmaiņas ne kopējā kapilāru blīvumā, ne absolūtajā un relatīvajā kapilāru blīvumā (3.2. tabula). Tomēr, veicot funkcionālo testu – postkluzīvo reaktīvo hiperēmiju, normoksijas apstākļos kapilāru blīvums statistiski ticami (MCD, $N=22,6 \pm 9,3$ pret $H=24,2 \pm 9,5$, kapilāri/ mm^2 ; $P<0,05$) palielinājās, salīdzinot ar bazālo stāvokli. Novērtējot kapilāru hemodinamiku, eritrocītu lineārais ātrums būtiski nemainījās akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos (3.2. tabula).

3.2. tabula. Ienadža valnīša kapilaroskopijas dati

Parametrs, apstākļi	Normoksija (pO ₂ = 21%) (n= 19)	Hipoksija (pO ₂ = 12%) (n= 19)	P vērtība (N vs. H)
<i>MCD, kapilāri/mm²</i>			
Bazāli	22,6 ± 9,3	21,6 ± 8,2	0,130
Post-oklūzīvā reaktīvā hiperēmija	24,2 ± 9,5*	22,5 ± 8,3	0,080
Venozā oklūzija	23,8 ± 9,1	22,6 ± 8,8	0,120
<i>MCD absolūtais pieaugums, kapilāri/mm²</i>			
Post-oklūzīvā reaktīvā hiperēmija	2 (-2; 7)	1 (-2; 6)	0,360
Venozā oklūzija	1 (-4; 7)	1 (-4; 7)	0,540
<i>MCD relatīvais pieaugums, %</i>			
Post-oklūzīvā reaktīvā hiperēmija	8 (-8; 26)	5 (-8; 27)	0,250
Venozā oklūzija	6 (-9; 25)	4 (-14; 23)	0,270
	Normoksija (pO ₂ = 21%) (n = 88)	Hipoksija (pO ₂ = 12%) (n = 87)	
RBC lineārais ātrums, mm/s			
Bazāli	0,61 ± 0,26	0,63 ± 0,24	0,630

MCD, vidējais kapilāru blīvums; RBC lineārais ātrums, eritrocītu lineārais ātrums; N, normoksija; H, hipoksija. Vienības uzrādītas kā vidējais aritmētiskais ± standartnovirze un mediāna (minimālā vērtība; maksimālā vērtība). *P<0,05 pret bazālo izmantoti saistīto paraugkopu Stjudenta tests (*paired Student's test*)/Vilkoksona rangu-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*).

Akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos ienadža valnīša gultnes kapilāru diametri būtiski atšķīrās, salīdzinot ar normoksijas apstākļiem (3.3. tabula). Kapilāra apikālās daļas kapilāru diametri palielinājās akūtas hipoksijas apstākļos, līdzīgu tendenci novēroja arī funkcionālo testu laikā (postoklūzīvā reaktīvā hiperēmija un venozā oklūzija), tomēr diametra izmaiņas nebija statistiski ticamas postoklūzīvās reaktīvās hiperēmijas laikā, salīdzinot normoksiju ar akūtu hipoksiju (3.3. tabula).

Novērtējot arteriālās daļas, venozās daļas un kopējās kapilāra cilpas platuma izmaiņas, uzrādījās akūtas hipoksijas ietekme uz kapilāra diametru, tā būtiski palielināja kapilāru diametrus (3.3. tabula) gan bazālā stāvoklī, gan funkcionālo testu laikā.

3.3. tabula. Ienadža valnīša kapilāru diametri

Parametri	Normoksija (pO ₂ = 21%) (n= 52)	Hipoksija (pO ₂ = 12%) (n= 52)	P vērtība (N vs. H)
<i>Apikālā daļa, μm</i>			
<i>Bazāli</i>	15,5 ± 4,3	16,8 ± 4,3	0,002
<i>Post-okluzīvā reaktīvā hiperēmija</i>	17,9 ± 4,6*	18,4 ± 4,0*	0,095
<i>Venozā oklūzija</i>	17,3 ± 3,8*	18,2 ± 3,9*	0,048
<i>Arteriālā daļa, μm</i>			
<i>Bazāli</i>	11,9 ± 3,5	13,9 ± 4,1	<0,001
<i>Post-okluzīvā reaktīvā hiperēmija</i>	13,9 ± 4,9*	16,8 ± 4,5*	<0,001
<i>Venozā oklūzija</i>	14,4 ± 5,0*	16,8 ± 4,6*	<0,001
<i>Venozā daļa, μm</i>			
<i>Bazāli</i>	15,5 ± 4,3	17,2 ± 4,8	<0,001
<i>Post-okluzīvā reaktīvā hiperēmija</i>	18,1 ± 4,8*	20,5 ± 5,4*	<0,001
<i>Venozā oklūzija</i>	18,5 ± 5,5*	20,2 ± 4,8*	0,007
<i>Kopējais platums, μm</i>			
<i>Bazāli</i>	39,9 ± 9,1	42,7 ± 10,3	<0,001
<i>Post-okluzīvā reaktīvā hiperēmija</i>	42,4 ± 10,3*	46,0 ± 11,0*	<0,001
<i>Venozā oklūzija</i>	41,8 ± 10,9*	44,4 ± 12,2*	0,006

Vidējais aritmētiskais ± standartnovirze; N, normoksija; H, hipoksija; *P<0.05 pret bazālo izmantoti saistīto paraugkopu Stjūdenta tests (paired Student's test) / Vilksona rangū-summu tests (Wilcoxon ranked-sum test). Kapilāru cilpu mērījumi veikti pēc Allena (Allen et al., 2003).

3.2. Nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju

Nepārtrauktas 20 minūšu ilgas akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekmes uz matainās ādas mikrocirkulāciju pētījuma daļā piedalījās 11 veselas pētījuma personas bez kaitīgiem ieradumiem (3.4. tabula), no kurām 4 bija vīrieši un 7 – sievietes. Akūtas hipoksijas ietekmē sirdsdarbības frekvence būtiski (P<0,05) palielinājās, savukārt asiņu piesātinājums ar skābekli būtiski samazinājās (3.4. tabula). Arteriālā asinsspiediena parametri būtiski nemainījās testa laikā.

3.4. tabula. Nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma personu raksturojums

Parametri		
Pētījuma personas		
Kopā, n		11
Vīrieši, n		4
Sievietes, n		7
Vecums, gadi		24,9 ± 3,7
Ķermeņa masa, kg		63,7 ± 6,7
Augums, m		1,71 ± 0,08
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²		21,8 ± 2,4
Parametri	Normoksija (pO ₂ =21%)	Hipoksija (pO ₂ =12%)
SF, min ⁻¹	64,6 ± 12,8	70,9 ± 10,6*
SBP, mmHg	116,8 ± 13,4	117,6 ± 14,1
DBP, mmHg	61,0 ± 8,2	62,3 ± 8,5
MAP, mmHg	82,7 ± 10,5	83,4 ± 10,8
SpO ₂ , %	98,1 ± 0,7	88,4 ± 3,8†

Vērtības norādītas kā vidējais aritmētiskais ± standartnovirze. SF, sirds darbības frekvence; SBP, sistoliskais arteriālais asinsspiediens; DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens, MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens; SpO₂, hemoglobīna piesātinājums ar skābekli. *P<0,05, †P<0,001 starp normoksijas un hipoksijas apstākļiem, izmantots Vilkoksona rangu-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*).

Izvērtējot sirds ritma variabilitātes datus (3.5. tabula) trīs dažādos apstākļos: bazālie apstākļi normoksijā (5 min.) (N1), 20 minūšu akūtā hipoksijā (H) un atjaunošanās periodā normoksijā (5 min.) (N2), tika konstatēts, ka laika – domēna analīzes rezultāti norāda (3.5. tabula), ka RR intervāls ir būtiski īsāks hipoksijas apstākļos, salīdzinot ar miera un atjaunošanās periodiem normoksijā. SDNN būtiski palielinās pēc 20 minūšu ilgas akūtas hipoksijas, tomēr RMSSD un SDNN/RMSSD attiecība samazinās hipoksijas laikā.

Analizējot frekvenču – domēna rezultātus (3.5. tabula), tie parāda, ka statistiski ticami LF palielinās pēc akūtas hipoksijas perioda, bet HF nemainās visa eksperimenta gaitā. Tomēr, aplūkojot normalizētās frekvenču domēna vērtības, redzams, ka statistiski ticami LFnu palielinājās, bet HFnu samazinājās akūtas hipoksijas ietekmē. Izvērtējot LF/HF attiecību, tā norāda, ka līdzīgi kā normalizētajā LF gadījumā, atkārtojas patterns, ka akūta hipoksija izraisa būtisku (P<0,05) šī parametra palielināšanos.

3.5. tabula. Vidējais RR intervāls un sirds ritma variabilitāte akūtas nepārtrauktas hipoksijas apstākļos

Parametrs	N1 (pO ₂ =21%)	H (pO ₂ =12%)	N2 (pO ₂ =21%)	P vērtība (N1 vs. H)	P vērtība (H vs. N2)
Laika-domēns					
RR intervāls (ms)	960,3 ± 174,5	864,7 ± 134,6	955,9 ± 152,9	0,001	<0,001
SDNN (ms)	66,6 ± 33,3	64,4 ± 31,8	74,0 ± 33,3*	0,404	0,014
RMSSD (ms)	80,0 ± 43,1	69,9 ± 40,4	86,3 ± 42,8	0,009	0,001
SDNN/RMSSD	0,87 ± 0,15	0,87 (0,85; 1,02)	0,83 (0,77; 0,93)	0,003	0,021
Frekvenču-domēns					
LF (ms ²)	797,7 (348,0; 1371,4)	1176,1 (783,3; 1688,8)	1714,2(741,5; 2910,4)*	0,206	0,206
HF (ms ²)	3387,2 ± 3107,6	1851,8 (852,0; 3445,7)	3497,2 ± 2630,7	0,180	0,400
LF nu (n.u.)	30,1 ± 9,8	37,8 ± 11,5	35,9 ± 13,9	0,025	0,621
HF nu (n.u.)	69,9 ± 9,8	62,2 ± 11,5	64,0 ± 13,9	0,024	0,618
LF/HF	0,46 ± 0,25	0,67 ± 0,36	0,65 ± 0,47	0,027	0,520

* P<0.05 (N1 vs. N2) divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Vilksona rangu-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*). N1, bazālie apstākļi normoksijā; H, 20 minūšu akūtā hipoksijā; N2, atjaunošanās periodā normoksijā; SDNN, sirdsdarbības frekvences standartnovirze; RMSSD, kvadrātsakne no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas; SDNN/RMSSD, sirdsdarbības frekvences standartnovirze/kvadrātsakne no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas attiecība; LF, zema frekvence; HF, augsta frekvence; LF nu, zema frekvence (normalizētas vienības); HF nu, augsta frekvence (normalizētas vienības); LF/HF, zemas frekvences/augstas frekvences attiecība; n = 11.

3.6. tabula. Ādas asins plūsma un spektrālā analīze akūtas nepārtrauktas hipoksijas apstākļos

Parametrs	N1 (pO ₂ =21%)	H (pO ₂ =12%)	N2 (pO ₂ =21%)	P vērtība (N1 vs. H)	P vērtība (H vs.N2)
Ādas asins plūsma (PU)	39,7 (34,0; 53,2)	51,6 ± 13,9	49,2 ± 12,1	0,002	0,126
Ādas konduktance (PU/mmHg)	0,53 ± 0,16	0,62 ± 0,15	0,58 ± 0,12	0,003	0,071
Endoteliālā aktivitāte (PU ² /Hz)	2,5 ± 2,4	1,68 ± 1,2	3,3 ± 3,4	0,217	0,102
Neirogēnā aktivitāte (PU ² /Hz)	1,8 ± 1,4	1,7 (1,1; 3,5)	1,3 (0,9; 3,7)	0,470	0,694
Miogēnā aktivitāte (PU ² /Hz)	1,2 (0,7; 2,1)	1,6 (1,0; 2,5)	1,7 (1,0; 2,2)	0,577	0,765
Respiratorā aktivitāte (PU ² /Hz)	2,6 (1,3; 5,5)	1,8 (1,2; 6,4)	1,2 (1,0; 4,7)*	0,946	0,014
Kardiogēnā aktivitāte (PU ² /Hz)	7,6 (6,2; 9,1)	12,3 ± 7,9	10,6 (8,5; 15,9)*	0,147	0,122

* P<0.05 (N1 vs. N2). N1, bazālie apstākļi normoksijā; H, 20 minūšu akūtā hipoksijā; N2, atjaunošanās periodā normoksijā; n = 11.

Reģistrējot un analizējot ādas asins plūsmas datus, un veicot spektrālo analīzi (3.6. tabula), lai izvērtētu lokālo regulatoro faktoru aktivitātes izmaiņas trīs apstākļos: bazālos apstākļos normoksijā (5 min.) (N1), 20 minūšu akūtā hipoksijā (H) un atjaunošanās periodā normoksijā (5 min.), tika konstatēts, ka ādas asins plūsma un ādas konduktance (vadītspēja) būtiski palielinājās akūtas hipoksijas laikā, un tā saglabājās paaugstināta atjaunošanās periodā normoksijā (3.6. tabula).

Izvērtējot spektrālās analīzes datus, netika konstatētas endoteliālās, neirogēnās un mioģēnās aktivitātes izmaiņas akūtas hipoksijas apstākļos (3.6. tabula), tomēr respiratorā un kardiogēnā aktivitāte samazinājās atjaunošanās periodā, salīdzinot ar bazālajiem apstākļiem normoksijā un akūtu hipoksiju.

3.7. tabula. Sistēmiskā un reģionālā asins plūsma un asinsvadu pretestība

Parametrs	N1 (pO ₂ =21%)	H (pO ₂ =12%)	N2 (pO ₂ =21%)	P vērtība (N1 vs. H)	P vērtība (H vs. N2)
SMT (l/min)	5,4 (5,2; 7,9)	6,7 ± 1,4†	6,3 ± 1,3	0,020	<0,001
SBP (mmHg)	116,8 ± 13,4	113,4 (108,3; 123,4)	121,1 ± 14,9*	0,578	0,027
DBP (mmHg)	61,0 ± 8,2	62,3 ± 8,5	64,2 ± 8,4*	0,106	0,014
MAP (mmHg)	82,8 ± 10,5	83,4 ± 10,8	81,3 (78,7; 95,1)	0,425	0,061
TPR (dyn*s/cm ⁵)	805,9 ± 145,2	812,1 ± 184,9	846,5 ± 153,8*	0,175	0,054
RP (ml/min (100g))	3,13 ± 0,93	3,06 ± 1,03	2,63 ± 0,83*	0,710	0,005
RPR (mmHg* ml*min ⁻¹ (100g) ⁻¹)	26,85 (22,32; 29,99)	25,68 (23,24; 30,25)	37,07 ± 17,49*	0,207	0,004
RVC (ml*min ⁻¹ (100g) *mmHg ⁻¹)	0,039 ± 0,015	0,037 ± 0,014	0,031 ± 0,011*	0,613	0,021

* P<0.05 (N1 pret N2). N1, bazālie apstākļi normoksijā; H, 20 minūšu akūtā hipoksijā; N2, atjaunošanās periodā normoksijā; n = 11. SMT, sirds minūtes tilpums (l/min); SBP, sistoliskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); TPR, kopējā perifērā pretestība (dyn*s/cm⁵); RP, reģionālā (apakšdelma) asins plūsma, (ml/min (100g)); RPR, reģionālā (apakšdelma) perifērā pretestība (mmHg* ml*min⁻¹ (100g)); RVC, reģionālā vaskulārā konduktance (ml*min(100g)*mmHg⁻¹).

Sirds minūtes tilpums (SMT) būtiski palielinājās akūtas hipoksijas (H) apstākļos, salīdzinot ar abiem normoksijas periodiem (N1 un N2) (3.7. tabula). Sistoliskais (SBP) un diastoliskais (DBP) arteriālais asinsspiediens būtiski nemainījās starp bazālo normoksijas (N1) un akūtas

hipoksijas (H) periodu, būtisks palielinājums bija novērojams atjaunošanās periodā normoksijā (N2). Vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens (MAP) bija nemainīgs visa eksperimenta gaitā (3.7. tabula).

Kopējā perifērā pretestība (TPR) nemainījās akūtas hipoksijas apstākļos, tomēr palielinājās atjaunošanās periodā normoksijā. Apakšdelma asins plūsma (RP) un vaskulārā konduktance (RVC) samazinājās atjaunošanās periodā normoksijā (N2), bet reģionālā vaskulārā pretestība palielinājās (3.7. tabula).

3.3. Intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju

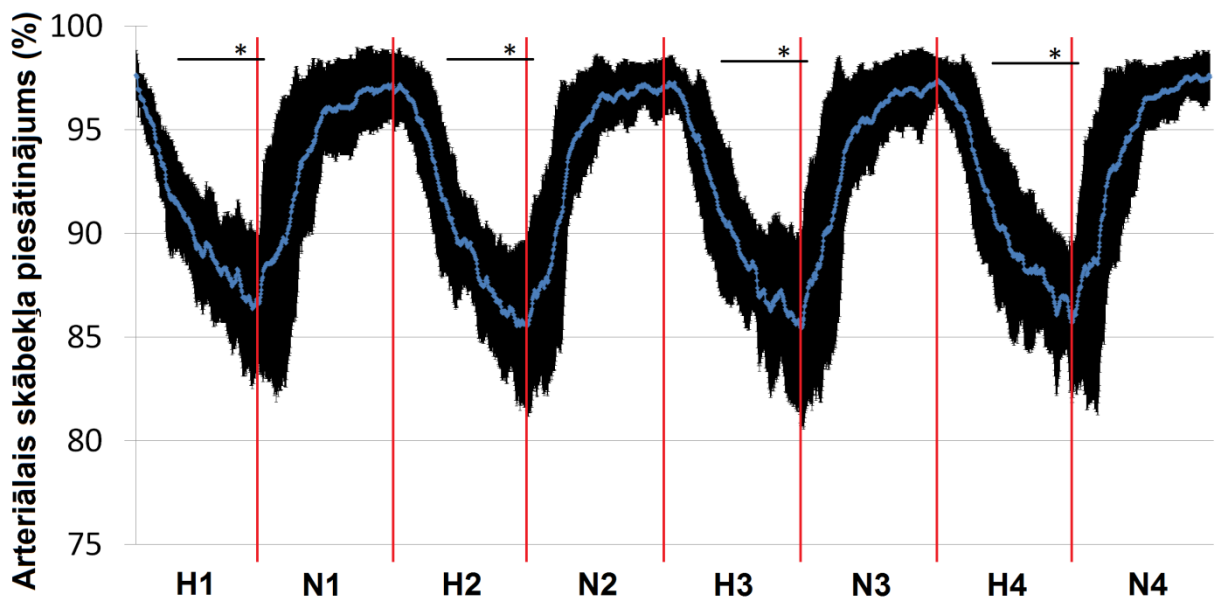
Intermitētas akūtas hipoksijas ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma sadaļā piedalījās 12 abu dzimumu (7 vīrieši un 5 sievietes) respondenti. Respondentu antropometriskie rādītāji attēloti 3.8. tabulā.

3.8. tabula. Intermitētas akūtas hipoksijas ietekmes uz ādas mikrocirkulāciju pētījuma personu raksturojums

Parametri			
Pētījuma personas			
Kopā, n	12		
Vīrieši, n	7		
Sievietes, n	5		
Vecums, gadi	25,1 ± 2,9		
Ķermeņa masa, kg	69,4 ± 11,4		
Augums, m	1,74 ± 0,09		
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	22,8 ± 2,7		
Parametri	Pirms IH (pO ₂ =21%)	Pēc IH (pO ₂ =21%)	P vērtība
SF (min ⁻¹)	63,6 ± 8,5	64,6 ± 8,8	0,383
SBP (mmHg)	123,0 ± 14,5	126,8 ± 13,7	0,110
DBP (mmHg)	65,9 ± 10,5	69,1 ± 8,4	0,027
MAP (mmHg)	87,3 ± 12,3	91,0 ± 9,8	0,137
SV (ml)	100,2 ± 15,0	99,1 ± 18,0	0,470
SMT (l/min)	6,3 ± 1,7	6,4 ± 1,7	0,365
TPR (dyn*s/cm ⁵)	900,3 ± 295,1	907,6 ± 272,8	0,204

Vērtības norādītas kā vidējais aritmētiskais ± standartnovirze. IH, intermitēta akūta hipoksija; SF, sirdsdarbības frekvence; SBP, sistoliskais arteriālais asinsspiediens; DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens, MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens; SV, sistoles tilpums; SMT, sirds minūtes tilpums; TPR, kopējā perifērā pretestība. *P<0.05, †P<0.001 starp normoksijas un hipoksijas apstākļiem, izmantots Vilkoksona rangu-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*).

Intermitētas hipoksijas ietekmē statistiski būtiski samazinājās skābekļaparciālais spiediens (3.1. attēls) katras hipoksiskās epizodes laikā, salīdzinot ar normoksijas epizodēm.



3.1. attēls. Arteriālais skābekļa piesātinājums. R1, bazālie apstākļi normoksijā; H1 – H4, intermitētās akūtās hipoksijas testa 5 minūšu hipoksijas ($pO_2=12\%$) epizodes; N1 – N4, intermitētās akūtās hipoksijas testa 5 minūšu normoksijas ($pO_2=21\%$) epizodes. * $P<0,05$.

Intermitētās hipoksijas ietekmē statistiski būtiski ($P<0,05$) palielinājās diastoliskais asinsspiediens (DBP), savukārt būtiskas pārējo sistēmisko parametru izmaiņas netika novērotas (3.8. tabula).

3.9. tabula. Vidējais RR intervāls un sirds ritma variabilitāte akūtās intermitētās hipoksijas apstākļos

Laika-domēns				
	RR intervāls (ms)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDNN/RMSSD
R1	975,0 ± 137,1	82,0 ± 30,3	82,2 ± 54,5	1,20 ± 0,46
H1	938,3 ± 141,0*	76,6 ± 25,4	74,7 ± 49,6	1,22 ± 0,40
N1	925,3 ± 155,0*	80,1 ± 31,4	75,2 ± 54,5	1,37 ± 0,60
H2	961,2 ± 141,9	79,8 ± 31,3	61,9 (44,3; 97,4)	1,15 ± 0,32
N2	939,5 ± 150,4*	80,1 ± 33,0	51,0 (40,6; 138,3)	1,29 ± 0,58
H3	945,0 ± 120,8	84,9 ± 31,6	77,8 ± 52,1	1,17 (0,82; 1,48)
N3	918,7 ± 141,3*†	68,7 ± 24,3*	67,7 ± 51,2*	1,27 ± 0,50†
H4	923,5 ± 113,9*†	70,8 ± 24,1	68,7 ± 49,8	1,25 ± 0,51
N4	872,6 ± 124,9*†	61,9 ± 19,9*	55,7 ± 37,4*†	1,31 ± 0,41†
R2	947,5 ± 138,0	66,6 (54,2; 73,4)	55,4 (36,6; 76,1)	1,20 ± 0,36

3.9. tabulas turpinājums

Frekvenču-domēns

	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF nu (n.u.)	HF nu (n.u.)	LF/HF
R1	1172,1 (846,7;3883,3)	3530,2 ± 3753,4	46,3 ± 28,1	53,7 ± 28,1	0,69 (0,40; 2,98)
H1	1776,3 (779,8;3557,0)	1480,1 (776,0;5724,7)	45,7 ± 25,8	54,3 ± 25,8	0,94 (0,36; 1,26)
N1	2115,8 ± 1542,5	1651,6 (509,4;5829,3)	48,7 ± 27,8	51,3 ± 27,7	1,12 (0,31; 2,62)
H2	1818,3 ± 1300,8	1760,3 (987,9;4296,2)	41,4 ± 22,0	58,6 ± 22,0	0,76 (0,30; 1,39)
N2	1823,5 ± 1346,5	1784,1 (705,8;7368,2)	44,3 ± 22,4	55,7 ± 22,4	1,13 ± 1,00
H3	1898,0 ± 1340,7	3267,1 ± 3951,9	46,9 ± 26,7	53,1 ± 26,6	0,88 (0,43; 3,07)
N3	1552,1 ± 1086,9	1598,4 (441,1;4317,6)	47,9 ± 27,1	52,1 ± 27,1	0,79 (0,41; 3,35)
H4	1787,5 ± 1375,7	1664,6 (547,9;3236,7)	46,4 ± 27,6	53,6 ± 27,6	0,94 (0,36; 2,54)
N4	1744,5 ± 1314,7	2031,9 ± 2410,3*	54,2 ± 26,5†	45,8 ± 26,5†	2,27 ± 2,36†
R2	1822,8 ± 1000,2	1751,2 (562,1;3047,8)	50,6 ± 25,4	49,4 ± 25,4	0,83 (0,70; 3,41)*

* P<0,05 (pret R1), † P<0,05 (pret R2), divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Vilkoksona rangu – summu tests (Wilcoxon ranked – sum test). R1, bazālie apstākļi normoksijā; H1 – H4, intermitētās akūtās hipoksijas testa 5 minūšu hipoksijas (pO₂=12%) epizodes; N1 – N4, intermitētās akūtās hipoksijas testa 5 minūšu normoksijas (pO₂=21%) epizodes; R2, atjaunošanās periodā normoksijā; SDNN, sirdsdarbības frekvences standartnovirze; RMSSD, kvadrātsakne no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas; SDNN/RMSSD, sirdsdarbības frekvences standartnovirze/ kvadrātsakni no vidējās blakus esošu RR intervālu starpības kvadrātu summas attiecība; LF, zema frekvence; HF, augsta frekvence; LF nu, zema frekvence (normalizētas vienības); HF nu, augsta frekvence (normalizētas vienības); LF/HF, zemas frekvences/augstas frekvences attiecība; n = 12.

Izvērtējot sirds ritma variabilitātes datus intermitētās akūtās hipoksijas apstākļos, tika novērots, ka RR intervāls būtiski mainījās visa testa laikā, salīdzinot to ar pirms (R1) un pēc hipoksijas (R2) periodiem normoksijā (3.9. tabula).

Analizējot laika – domēna parametrus (SDNN, RMSSD un SDNN/RMSSD attiecību) tika konstatēts, ka to būtiskas izmaiņas novērotas intermitētās akūtās hipoksijas vēlākajās fāzēs (3.9. tabula). Analizējot frekvenču – domēna rezultātus, tika konstatēta līdzīga tendence, agrīnās intermitētās akūtās hipoksijas fāzes neizraisīja būtiskas parametru izmaiņas, tomēr, atkārtoties hipoksijas epizodēm, samazinājās HF, HF nu un palielinājās LF nu parametri (3.9. tabula). Būtisku palielinājumu arī novēroja LF/HF attiecībā, salīdzinot R1 un R2 apstākļus.

Ādas asins plūsmas un spektrālās analīzes rezultāti (3.10. tabula) intermitētās akūtās hipoksijas apstākļos norāda, ka ādas asins plūsma būtiski nemainījās testa laikā, tika konstatēta izmaiņa starp H2 un N2 epizodēm. Netika konstatēta būtiska atšķirība endoteliālās aktivitātes

parametrā visa testa laikā, līdzīgu tendenci novēroja arī miogēnās aktivitātes parametram. Savukārt neirogēnās aktivitātes parametrs bija stabils visa testa laikā, būtiska atšķirība tika konstatēta starp H3 un N4 epizodēm (3.10. tabula).

3.10. tabula. Ādas asins plūsma un spektrālā analīze akūtas intermitētas hipoksijas apstākļos

	Ādas asins plūsma (PU)	Endoteliālā aktivitāte (PU ² /Hz)	Neirogēnā aktivitāte (PU ² /Hz)	Miogēnā aktivitāte (PU ² /Hz)
H1	65,1 ± 32,2	3,6 (1,0; 7,0)	3,6 (2,3; 12,0)	4,0 (2,6; 10,6)
N1	66,2 ± 30,8	6,4 (1,8; 16,1)	4,4 (2,8; 14,0)	3,3 (2,4; 9,2)
H2	64,5 ± 24,1*	6,3 (2,4; 8,6)	5,5 (2,5; 13,5)	4,5 (2,8; 13,7)
N2	67,5 ± 26,0	4,9 (3,2; 9,5)	4,5 (2,9; 13,8)	4,2 (2,3; 9,2)
H3	70,3 ± 24,6	3,0 (1,6; 5,7)	6,6 (3,0; 15,7)†	4,9 (3,7; 14,0)
N3	72,6 ± 26,2	4,7 (2,7; 10,6)	6,3 (4,0; 12,7)	4,2 (3,3; 9,8)
H4	69,3 ± 21,1	3,7 (2,1; 11,0)	5,9 (5,4; 14,1)	7,2 (3,1; 8,9)
N4	70,2 ± 24,1	4,1 (2,1; 9,3)	5,9 (2,7; 8,4)	4,8 (2,5; 10,5)

* P<0,05 (H2 pret N2); † P< 0,05 (H3 pret N4). n = 12, divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Vilkoksona rangu-summu tests (*Wilcoxon ranked-sum test*). H1-H4, intermitētās akūtās hipoksijas testa hipoksijas (pO₂=12%) 5 minūšu epizodes; N1-N4, intermitētās akūtās hipoksijas testa normoksijas (pO₂=21%) 5 minūšu epizodes.

Izvērtējot sirds – asinsrites sistēmiskos parametrus (3.11. tabula), tika konstatēts, ka intermitēta akūta hipoksija izraisa sirds minūtes tilpuma (SMT) būtiskas izmaiņas, kas saglabājās visa testa laikā, tomēr, pārtraucot hipoksisko signālu, SMT atgriezās sākotnējā līmenī. Analizējot sirdsdarbības frekvenci (SF), tika konstatēts, ka tā būtiski palielinājās hipoksijas epizožu laikā (3.11. tabula). SF izmaiņas veidoja līdzīgu dinamiku kā SMT izmaiņas, tomēr sistoles tilpums (SV), kas ir otrs parametrs, kas ietekmē SMT, ir stabils visa testa laikā, taču tas ir būtiski mazāks, salīdzinot ar R1 apstākļiem (3.11. tabula). Izvērtējot arteriālā asinsspiediena parametrus, tika konstatēts, ka sistoliskais arteriālais asinsspiediens (SBP) nemainās testa laikā salīdzinājumā ar R1, tomēr pēc intermitētās akūtās hipoksijas testa novēroja palielinātu SBP salīdzinājumā ar testa epizodēm (3.11. tabula). Līdzīga tendence saglabājās diastoliskā arteriālā asinsspiediena (DBP) vērtībām. Visa testa laikā saglabājās nemainīgas DBP vērtības, salīdzinot ar R1, tomēr pēc testa periodā R2 ir būtiski palielinājies.

Dinamiskajam arteriālajam asinsspiedienam (MAP) visa testa laikā saglabājās nemainīgas vērtības, salīdzinot ar R1, tomēr pēc testa periodā R2 ir būtiski palielinājies (3.11. tabula). Apskatot kopējo perifēro pretestību (TPR), novēroja līdzīgu tendenci kā ar sistēmiskajiem arteriālā asinsspiediena rādītājiem. TPR, sākoties intermitētās hipoksijas testam, būtiski

3.11. tabula. Sistēmiskā un reģionālā asins plūsma un kopējā un reģionālā asinsvadu pretestība

Parametrs	R1	H1	N1	H2	N2	H3	N3	H4	N4	R2
SMT (l/min)	6,0 ± 1,5	6,4 ± 1,5*	5,7 ± 1,3*	6,1 ± 1,3	5,8 ± 1,3†	6,3 ± 1,5*	6,0 ± 1,5	6,4 ± 1,6*†	6,1 ± 1,7	6,2 ± 1,6
SF (min ⁻¹)	62,2 ± 7,5	67,6 ± 9,3*	61,9 ± 7,4	65,8 ± 7,8*	62,0 ± 7,2	67,2 ± 7,6*†	63,8 ± 6,8	67,7 ± 7,3*	64,4 ± 8,4†	63,3 ± 7,8
SV (ml)	95,9 ± 18,0	94,3 ± 17,3	92,7 ± 17,1*†	93,0 ± 17,0*	93,1 ± 16,4*†	93,3 ± 15,9*†	94,0 ± 17,1†	94,9 ± 17,4†	94,4 ± 18,3†	97,5 ± 18,0
SBP (mmHg)	122,6 ± 15,1	121,1 ± 14,2	120,0 ± 13,3†	119,6 ± 14,0†	121,2 ± 12,8†	122,2 ± 13,6†	123,9 ± 14,3†	125,2 ± 14,4	125,3 ± 15,7	126,8 ± 14,4
DBP (mmHg)	65,5 ± 10,9	64,6 ± 9,3†	64,9 ± 8,8†	65,3 (63,4; 71,2) †	66,1 ± 9,2†	67,3 (65,8; 72,4) †	69,8 (66,5; 71,1)	71,0 (66,8; 72,0)	71,5 (65,1; 72,8)*	68,9 ± 8,8
MAP (mmHg)	86,9 ± 12,8	85,5 ± 11,1†	85,3 ± 10,5†	85,0 ± 11,4†	86,8 ± 10,7†	87,4 ± 10,8†	90,0 (88,1; 94,6)	91,4 (89,0; 94,7)	92,2 (86,4; 95,8)	90,9 ± 10,3
TPR (dyn*s/cm ⁵)	928,6 ± 291,8	852,9 ± 234,6*†	947,7 ± 279,4	887,2 ± 254,4†	956,8 ± 279,4	885,1 ± 267,8†	944,8 ± 291,6	743,5 (722,1; 985,3) †	945,7 ± 284,1	935,4 ± 267,7
RP (ml/min (100g))	3,26 ± 1,14	3,09 ± 0,99	2,83 ± 1,08	2,91 ± 0,93	2,27 (2,16; 3,48)	3,07 ± 1,06	2,71 ± 0,97	2,86 ± 1,13	2,80 ± 1,13	2,81 ± 0,96
RPR (mmHg* ml*min ⁻¹ (100g) ⁻¹)	30,5 ± 13,0	31,1 ± 12,2	34,9 ± 15,0	32,3 ± 11,8	34,5 ± 11,5	31,4 ± 10,2†	36,8 ± 13,2	35,6 ± 12,7	36,9 ± 13,8	35,6 ± 10,9
RVC (ml*min ⁻¹ (100g) *mmHg ⁻¹)	0,032 (0,028; 0,048)	0,032(0,027; 0,049)	0,034 ± 0,015	0,036 ± 0,015	0,033 ± 0,014	0,036 ± 0,014†	0,031 ± 0,012	0,030 (0,022; 0,036)	0,032 ± 0,015	0,031 ± 0,012

* P<0,05 (pret R1), † P<0,05 (pret R2). H1-H4, intermitētās akūtās hipoksijas testa hipoksijas (pO₂=12%) 5 minūšu epizodes; N1-N4, intermitētās akūtās hipoksijas testa normoksijas (pO₂=21%) 5 minūšu epizodes. n = 11. SMT, sirds minūtes tilpums (l/min); SF, sirdsdarbības frekvence (min⁻¹); SV, sistoles tilpums (ml); SBP, sistoliskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens (mmHg); TPR, kopējā perifērā pretestība (dyn*s/cm⁵); RP, reģionālā (apakšdelma) asins plūsma, (ml/min (100g)); RPR, reģionālā (apakšdelma) perifērā pretestība (mmHg* ml*min⁻¹ (100g)); RVC, reģionālā vaskulārā konduktance (ml*min(100g)*mmHg⁻¹).

samazinājās, tomēr pārējā testa laikā tā atgriezās sākotnējā R1 līmenī. Taču pēc testa kopējā perifērā pretestība būtiski palielinājās (3.11. tabula). Intermitēta akūta hipoksija neizraisīja reģionālās (apakšdelma) asins plūsmas (RP) izmaiņas. Līdzīgu tendenci novēroja reģionālās vaskulārās pretestības un reģionālās vaskulārās konduktances parametriem ar nelielu izņēmumu, kad H3 testa fāzē konduktance palielinājās un pretestība samazinājās, salīdzinot ar R2.

3.4. Akūtas hipoksijas veida ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām

Akūtas hipoksijas veida (CH, akūta nepārtraukta hipoksija; IH, akūta intermitēta hipoksija) ietekmes uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām pētījuma daļā piedalījās 23 abu dzimumu (11 vīrieši un 12 sievietes) respondenti. Respondentu antropometriskie rādītāji attēloti 3.12. tabulā. Hipoksijas ietekmē statistiski būtiski ($P < 0,05$) palielinājās sistoliskais (SBP), diastoliskais (DBP) un vidējais dinamiskais (MAP) asinsspiediens, savukārt pārējo sistēmisko parametru izmaiņas nebija būtiskas (3.12. tabula).

Izvērtējot ādas asins plūsmas un endotēlija atkarīgās vazodilatācijas testa rezultātus un salīdzinot akūtas hipoksijas veida ietekmi uz konkrētajiem parametriem, tika konstatēts, ka respondentu apakšdelma dorsālās ādas virsmas temperatūra nemainījās ne testu laikā, ne atšķīrās starp dažādas hipoksijas veidiem (3.13. tabula).

Analizējot bazālo ādas asins plūsmu abos hipoksijas veidos, tā samazinājās pēc testa periodā, salīdzinot ar pirms testa periodu. Pie tam, izvērtējot plūsmas vērtības pirms un pēc testiem, tie būtiski ($P < 0,05$) atšķīrās starp IH un CH (3.13. tabula). Tomēr, izvērtējot rezultātus konduktances vienībās (PU/mmHg), tika noskaidrots, ka būtiski samazinās ādas vaskulārā vadītspēja (CVC) pēc IH un CH testiem, tomēr nepastāv būtiskas atšķirības starp pašu testu rezultātiem (3.13. tabula).

Izanalizējot acetilholīna jontoforēzes testa izsaukto endotēlija atkarīgo vazodilatāciju (3.13. tabula), tika aprēķināta maksimālā perfūzija, maksimālā ādas vaskulārā konduktance (CVCmax) un laukums zem līknes (AUC). Salīdzinot abus hipoksijas veidus, netika konstatēta statistiski būtiska atšķirība ne pirms, ne pēc testu parametru vērtībām (3.13. tabula). Tomēr, CH izraisa statistiski būtisku maksimālās perfūzijas, CVCmax samazināšanos un AUC pieaugumu, turpretī IH būtiskas atšķirības endotēlija atkarīgās dilatācijas raksturojošajos parametros nenovēroja (3.13. tabula).

3.12. tabula. Akūtas hipoksijas veida ietekmes uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām pētījuma personu raksturojums

Parametri	Pirms H (pO ₂ =21%)	Pēc H (pO ₂ =21%)
Pētījuma personas		
Kopā, n		23
Vīrieši, n		11
Sievietes, n		12
Vecums, gadi		25,0 ± 3,2
Ķermeņa masa, kg		66,7 ± 9,7
Augums, m		1,73 ± 0,08
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²		22,3 ± 2,5
Parametri	Pirms H (pO ₂ =21%)	Pēc H (pO ₂ =21%)
SF (min ⁻¹)	64,3 ± 10,6	64,4 ± 8,8
SBP (mmHg)	120,1 ± 14,2	124,2 ± 14,2*
DBP (mmHg)	63,6 ± 9,6	66,8 ± 8,5*
MAP (mmHg)	85,1 ± 11,4	88,7 ± 10,4*
ST (ml)	98,7 ± 17,3	99,6 ± 17,8
SMT (l/min)	6,3 ± 1,6	6,4 ± 1,5
TPR (dyn*s/cm ⁵)	857,1 ± 235,3	877,7 ± 223,1

Vērtības norādītas kā vidējais aritmētiskais ± standartnovirze. H, akūta hipoksija; SF, sirdsdarbības frekvence; SBP, sistoliskais arteriālais asinsspiediens; DBP, diastoliskais arteriālais asinsspiediens, MAP, vidējais dinamiskais arteriālais asinsspiediens; ST, sistoles tilpums; SMT, sirds minūtes tilpums; TPR, kopējā perifērā pretestība. *P<0,05 (Pirms pret Pēc) izmantots Vilksona rangu – summu tests (Wilcoxon ranked – sum test).

Izvērtējot seruma citokīnu koncentrācijas akūtas intermitētas (četras reizes pa 5 min hipoksijas un sekojoši 5 min normoksiskas epizodēm) hipoksijas (IH) un akūtas nepārtrauktas 20 minūšu ilgas hipoksijas (CH) apstākļos un salīdzinot citokīnu koncentrācijas atkarībā no hipoksijas veida, netika konstatētas statistiski būtiskas atšķirības (3.14. tabula). Tomēr, atsevišķi analizējot citokīnu koncentrāciju izmaiņas pirms (B) un pēc (A) akūtās hipoksijas perioda, pastāv seruma citokīnu koncentrāciju izmaiņu būtiskas (P<0,05) atšķirības (3.14. tabula).

MCP-1 un TNF- α koncentrācijas būtiski samazinās akūtas intermitētas hipoksijas (IH) apstākļos, savukārt, pārējo noteikto seruma citokīnu koncentrācijas (EGF, FGFb, IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-8, IL-7, MCP-1, un VEGF) būtiski nemainījās (3.14. tabula).

IFN- γ , IL-17, MCP-1 un VEGF koncentrācijas būtiski samazinās akūtas nepārtrauktas hipoksijas (CH) apstākļos, savukārt pārējo noteikto seruma citokīnu koncentrācijas (EGF, FGFb, IL-7, IL-10, IL-8 un TNF- α) būtiski nemainījās (3.14. tabula).

3.13. tabula. Ādas asins plūsma un endotēlija atkarīgā vazodilatācija

Respondenti (n)	Akūta intermitēta hipoksija (IH)		Akūta nepārtraukta hipoksija (CH)		P vērtība (Pirms) (IHvs.CH)	P vērtība (Pēc) (IHvs.CH)
	12		11			
	Pirms	Pēc	Pirms	Pēc		
Ādas virsmas temperatūra (°C)	32,8 ± 1,3	32,5 ± 1,8	32,2 ± 2,8	33,1 (32,4; 33,7)	0,506	0,922
Bazālā asins plūsma (PU)	57,6 (49,1; 91,2)	49,9 ± 16,3*	45,4 ± 12,5	37,5 ± 7,0*	0,019	0,029
CVC (PU/mmHg)	0,70 (0,56; 0,96)	0,55 ± 0,17*	0,56 ± 0,18	0,44 ± 0,09*	0,068	0,075
Atbilde uz Acetilholīna jontoforēzi						
Maksimālā perfūzija (PU)	316,1 ± 115,5	305,4 ± 83,0	333,2 ± 85,5	295,5 ± 87,9*	0,693	0,782
CVC max (PU/mmHg)	3,61 ± 1,14	3,34 ± 0,75	4,14 ± 1,41	3,57 ± 1,35*	0,324	0,689
AUC (PU*s)	2659,5 (2378,5; 4014,5)	3482,3 ± 1530,6	2836,4 ± 1038,5	3272,3 ± 916,4*	0,389	0,697

* P<0,05 (Pirms pret Pēc) divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Vilkoksona rangū-summu tests (Wilcoxon ranked-sum test) un divu nesaisītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Stjudenta t-tests vai Manna-Vitnija U tests.

PU, perfūzijas vienības; CVC, ādas vaskulārā vadītspēja; AUC, laukums zem funkcijas.

3.14. tabula. Seruma citokīnu koncentrācijas

Parametrs	Akūta intermitēta hipoksija (IH) (n=12)			Akūta nepārtraukta hipoksija (CH) (n=11)			P vērtība (Pirms) (IH vs. CH)	P vērtība (Pēc) (IH vs. CH)
	Pirms (B1)	Pēc (A1)	P vērtība (B1 vs. A1)	Pirms (B2)	Pēc (A2)	P vērtība (B2 vs. A2)		
EGF (pg/ml)	120,6 ± 60,6	97,0 ± 57,5	0,157	129,3 ± 58,5	122,4 ± 64,5	0,677	0,729	0,329
FGFb (pg/ml)	38,4 ± 293	38,8 ± 31,3	0,465	82,7 ± 145,5	43,3 ± 31,1	0,240	0,518	0,732
IFN-γ (pg/ml)	8,9 ± 10,5	7,8 ± 7,8	0,569	85,1 ± 168,1	36,2 ± 61,2	0,006	0,410	0,974
IL-17 (pg/ml)	7,8 ± 7,3	7,0 ± 6,5	0,110	47,3 ± 91,0	18,4 ± 31,7	0,012	0,696	0,843
IL-7 (pg/ml)	8,1 ± 3,5	8,3 ± 3,5	0,825	20,4 ± 35,4	15,1 ± 22,1	0,432	0,460	0,712
MCP-1 (pg/ml)	467,2 ± 168,0	383,1 ± 97,6	<0,001	454,4 ± 170,4	375,7 ± 179,2	0,005	0,689	0,281
VEGF (pg/ml)	222,5 ± 89,9	213,8 ± 83,7	0,302	542,5 ± 744,9	349,8 ± 298,3	0,005	0,242	0,340
IL-10 (pg/ml)	28,1 ± 64,0	23,3 ± 8,2	0,622	13,4 ± 10,5	12,8 ± 11,9	0,727	0,410	0,374
IL-8 (pg/ml)	5,3 ± 2,0	5,1 ± 2,4	0,627	3,8 ± 1,6	3,6 ± 1,5	0,054	0,069	0,091
TNF-α (pg/ml)	6,0 ± 2,0	5,3 ± 2,1	0,030	5,0 ± 2,2	4,7 ± 1,4	0,505	0,282	0,463

EGF, epidermālais augšanas faktors; FGFb, fibroblastu augšanas faktors b jeb 2; IFN-γ, interferons gamma; IL-17, interleikīns 17; IL-7, interleikīns 7; MCP-1, monocītu hemoatraktanta proteīns 1; VEGF, vaskulārā endotēlija augšanas faktors; IL-10, interleikīns 10 ; IL-8, interleikīns 8 ; TNF-α, tumora nekrozes faktors alfa. Divu saistītu paraugkopu salīdzināšanai izmantots Vilkoksona rangū-summu tests (Wilcoxon ranked-sum test) un nesaistītu paraugkopu salīdzināšanai Manna-Vitnija U tests (Mann-Whitney U test).

4. DISKUSIJA

Sistēmiskā hipoksija ir rezultāts nepietiekamai skābekļa piegādei plaušām, ko literatūrā dēvē par hipoksisko hipoksiju (Taylor et al., 2011). Šādas hipoksijas iemesli var būt dažādi, piemēram, obstruktīva plaušu slimība (Kent et al., 2011), elpceļu nosprostojumi (Parola and Vajro, 2016) vai samazināta elpojamā gaisa skābekļa parciālais spiediens (Taylor et al., 2011). Mūsu eksperimentos mākslīgi tika imitēta sistēmiskā (hipoksiskā) hipoksija, izmantojot izobārisku hipoksiju (atbilst 1 atm. lielam atmosfēras spiedienam) ar samazinātu skābekļa parciālo spiedienu ($pO_2 = 12\%$). Šādi apstākļi nodrošināja sistēmiskas hipoksijas veidošanos plaušās, kas rezultējās ar samazinātu arteriālo asiņu piesātinājumu ar skābekli jeb hipoksēmiju (3.1., 3.4. tabula, 3.1. attēls), kura šajā pētījumā tika novērota visās hipoksijas epizodēs. Hipoksēmijas ietekmē ādas audos veidojās audu hipoksija (3.1. tabula). Salīdzinot audu skābekļa parciālos spiedienus starp normoksijas un hipoksijas apstākļiem, tie bija būtiski samazinājušies hipoksijā (3.1. tabula). Šajā pētījumā hipoksijas izsauktie efekti tika izvērtēti ienadža valnīša un apakšdelma matainās ādas vaskulārajās gultnēs.

4.1. Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas ietekme uz kapilāru gultni

Galvenie rezultāti par akūtas sistēmiskas hipoksijas ietekmi uz kapilāru daļu ir: 1) akūta sistēmiska hipoksija nemaina kapilāru rekrutāciju ienadža valnīša gultnē, 2) ienadža gultnes kapilāri palielinās diametrā, un 3) eritrocītu lineāro ātrumu nemaina hipoksisks signāls.

Sistēmiskas hipoksijas apstākļi ($pO_2=12\%$), kas izraisa arteriālo asiņu hipoksēmiju ($SpO_2=78,0\pm 4,6\%$), un palielina ienadža valnīša kapilāru diametru (3.3. tabula), neizmainot eritrocītu pārvietošanās lineāro ātrumu kapilārā (3.2. tabula) gan bazālajos apstākļos, gan funkcionālo testu laikā (reaktīvā hiperēmija un venozā oklūzija). Pētījuma dati demonstrē kapilāru rekrutācijas iztrūkumu ienadža valnīša gultnē, kas saskan ar iepriekš novēroto (Antonios et al., 1999; Tibirica et al., 2009). Tomēr pastāv lielas kapilāru cirkulācijas atšķirības dažādos ādas rajonos, kas var būt par pamatu atšķirīgajiem adaptācijas mehānismiem. Piemēram, pēdas ādā tikai 55% perfuzēto kapilāru tiek izmantoti normoksijas apstākļos (Lamah et al., 2001), kas nozīmē, ka funkcionālas nepieciešamības gadījumā ir iespējama šī reģiona kapilāru rekrutācija. Ir zināms, ka akūta sistēmiska hipoksija izraisa asinsvadu paplašināšanos apakšdelmā (Leuenberger et al., 1999; Markwald et al., 2011), kā arī ādas vazodilatāciju (Simmons et al., 2007), un šī pētījuma dati liecina, ka arī vazodilatāciju ienadža valnītī. Ienadža valnīša asinsvadu gultne sastāv no neliela ādas laukumu, bet pētījuma dati norāda, ka tā ne tikai veido atbildes reakciju akūtai hipoksijai, lai adaptētos hipoksiskam signālam, bet tā arī mainās dažādu sistēmisko un perifēro patoloģiju gadījumos, piemēram, hipertensijas (Serne et al., 2001), cukura diabēta (Tibirica et al., 2009), Reino sindroma (Herrick, 2005) u. c. gadījumos.

Pētījuma rezultāti liecina, ka akūta pielāgošanās hipoksiskajam signālam ir vairāk saistīta ar kapilāru diametra pārmaiņām, nevis funkcionālā blīvuma pieaugumu (funkcionālie testi) vai kapilāru rekrutēšanos ienadža valnīša zonā. Ir pierādījumi, ka kapilāru rekrutācija, sākotnēji definēta kā iepriekš slēgto kapilāru atvēršanās, atbildot uz metabolo vajadzību pieaugumu audos (Lamah et al., 2001), notiek tādās asinsvadu gultnēs, kā, piemēram, muskuļos (Zhang et al., 2004) un pat citos ādas reģionos (Serne et al., 2002; Lamah et al., 2001). Šāda akūta adaptācija ienadža valnīša kapilāros ar diametra palielināšanos varētu būt tipiska šajā gultnē, jo citās gultnēs, piemēram, nenodarbinātos muskuļos, hipoksija izraisa kapilāru diametra un kapilāru asins plūsmas samazināšanos (Bertuglia et al., 1991). Tomēr citu autoru pētījuma dati (Parthasarathi and Lipowsky, 1999) liecina, ka eritrocītu deformācija var negatīvi ietekmēt kapilāru rekrutēšanos, līdz ar to fizioloģisko mehānismu, kas nodrošina adekvātu skābekļa piegādi audiem. Tiešs šo izmaiņu mehānisms nav skaidrs, toties ir norādes, ka faktori, kas ietekmē kapilāro blīvumu, varētu būt aktīvi un/vai pasīvi mehānismi (Johnson, 1995). Viens no aktīvajiem mehānismiem realizējas caur pericītu mediēto kapilāru diametra regulāciju (Hamilton et al., 2010), kas ir raksturīga smadzeņu asinsvadu gultnei. Cits mehānisms varētu būt saistīts ar pasīvo kapilāru regulāciju (Johnson, 1995), izmantojot asins plūsmas radītās sienīgas svārstības (Rucker et al., 2000). Galvenais mehānisms, kas regulē funkcionāli aktīvo ādas kapilāru skaitu, varētu būt: pirmkārt, kapilāru prekapilāro sfinkteru aktivitāte (Krupatkin, 2007), arteriolu vazomocijas, kas izraisa kapilāru asins plūsmas svārstības (Rucker et al., 2000). Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka kritiskas perfūzijas apstākļi žurku perifērajos audos izsauc arteriolu vasomociju un kapilāru asins plūsmas kustības muskuļos, bet ne kaulplēvē, zemādā vai ādā (Rucker et al., 2000). Turklāt šajā pētījumā netika novērotas pārmaiņas rekrutācijā, kas varētu būt saistītas ar nelielu apskatīto ādas virsmas laukumu un ādas zemo skābekļa pieprasījumu normotermijas miera apstākļos (Stücker et al., 2002), kas ir apmēram 0,8 ml/min uz 100 g audu (Lamah et al., 2001). Tomēr transkutāno gāzu (3.1. tabula) mērījumi, jo īpaši ogļskābās gāzes koncentrācija norāda uz audu metabolo aktivitāti (Kvarstein et al., 2003). Metabolais pieprasījums ādā saglabājās iepriekšējā līmenī (3.1. tabula), bet šajā pētījumā skābekļa parciālais spiediens bija ievērojami samazinājies akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos.

Pētījuma rezultāti neuzrāda eritrocītu lineārā ātruma izmaiņas samazināta arteriālo asiņu piesātinājuma ar skābekli apstākļos, neskatoties uz to, ka tika novērots kapilāru diametra pieaugums. Ir zināms, ka kapilāru forma un diametrs galvenokārt ietekmē eritrocītu lineāro ātrumu. Konkrētāk, ātrums ir apgriezti proporcionāli saistīts ar kapilāru diametru, tādējādi eritrocītu ātrums ir mazāks lielāka diametra kapilāros nekā šaurākos kapilāros (Jeong et al., 2006). Interesanti, ka normoksijas apstākļos vidējais eritrocītu plūsmas ātrums dažāda izmēra kapilāros ir gandrīz nemainīgs. Tas norāda, ka plūsmas ātrums saglabājas gandrīz nemainīgs,

neskatoties uz eritrocītu tilpuma ātruma lielumu un kapilāru diametru palielināšanos (Jeong et al., 2006). Ja mēs sekojam šai sakarībai, tad tā norāda uz palielinātu eritrocītu tilpuma ātrumu akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos, salīdzinot ar normoksijas apstākļiem, jo mūsu novērojumi liecina, ka hipoksēmija izraisīja kapilāru diametra pieaugumu, bet nemainīja eritrocītu lineāro ātrumu. Pētījuma pieņēmums nav pretrunā ar iepriekš ziņoto par perifērās asinsrites palielināšanos sistēmiskas hipoksijas apstākļos (MacLean et al., 1998), bet tomēr literatūrā pastāv pretrunīgi dati, kas liecina, ka akūta hipoksija samazina asins plūsmu ādā (Boutin et al., 2008). Daži autori ir atklājuši, ka hipoksija izraisa ievērojamu eritrocītu lineārā ātruma samazinājumu lielākajās arteriolās, bet ātrums paliek nemainīgs mazajās (Bertuglia and Giusti, 2005), kas ir saskaņā ar pētījuma novērojumiem.

Sistēmiskā arteriālā pO_2 dati liecina, ka akūta sistēmiska hipoksija izraisa arteriālo hipoksēmiju, kas ir minēts arī iepriekšējos pētījumos (Salman et al., 2005). Literatūrā tiek pausts arī viedoklis, ka audu apgāde ar skābekli normoksijas apstākļos norit gan arteriolu, gan kapilāru līmenī (Bertuglia and Giusti, 2005). Taču O_2 piegāde sistēmiskas hipoksijas apstākļos tiek nodrošināta tikai caur kapilāriem, turklāt šajā gultnē arteriālā pO_2 samazināšanās ir homogēna (Bertuglia and Giusti, 2005). Bertuglia and Giusti (2005) ierosināja, ka šo atšķirīgo skābekļa piegādi nosaka slāpekļa oksīda (NO) ceļš, kas nozīmīgi palielina hipoksijas izraisīto kapilāru perfūziju, modulējot lipīdu peroksīdu veidošanos endotēlija šūnās.

4.2. Nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju

Galvenie rezultāti par nepārtrauktas akūtas hipoksijas ietekmi uz mikrocirkulāciju ādā ir: 1) akūta sistēmiska hipoksija palielina ādas asins plūsmu 2) palielina centrālos (SMT, SBP un DBP) hemodinamikas rādītājus un 3) nemaina lokālo regulējošo faktoru aktivitāti.

Termoneitrālos hipoksijas miera apstākļos, ādas asinsrite veido mazāk nekā 10% no kopējās asinsvadu vadītspējas, kas ir salīdzinoši nelielas asins plūsmas izmaiņas (Minson, 2003), tomēr mūsu pētījums parāda, ka ādas asins plūsma būtiski izmainās. Asins plūsma akūtas hipoksijas apstākļos pieauga apakšdelma matainajā ādā par 19%, salīdzinot ar miera apstākļiem normoksijā (3.6. tabula).

Ādas asinsvadu tonusa regulācija ir sarežģīta, jo asins plūsmu ietekmē dažādi regulatorie faktori (Minson, 2003). Ādas mikrocirkulāciju primāri kontrolē veģetatīvā nervu sistēma (Johnson and Kellogg Jr., 2010). Miera un termoneitrālos apstākļos āda ir pakļauta toniskai vazokonstriktoru ietekmei (Minson, 2003), šīs ritmiskās variācijas ādas asins plūsmā tiek veiktas ar veģetatīvo inervāciju ādas mikrocirkulācijā (Rossi et al., 2008). Tās ir galvenokārt simpātiskās adrenerģiskās šķiedras, kas atbrīvo noradrenalīnu (Kellogg Jr., 2006; Charkoudian, 2010). Ir zināms, ka, termiskajiem apstākļiem mainoties, palielinātu vazodilatatoro efektu var izskaidrot ar

vazokonstriktorā tonusa samazināšanos, kā rezultātā aptuveni dubultoņas ādas asins plūsma (Minson, 2003), bet šajā pētījumā simpātiskais tonuss, kas tika novērtēts ar spektrālo analīzi, neatbilst šādam apgalvojumam (3.6. tabula).

No otras puses, ādas asins plūsma var tikt modulēta arī ar neirāliem regulatoriem mehānismiem, no kuriem viens var būt ādas asinsvadu pašregulācija (Durand et al., 2004), kas tiek realizēts ar lokāliem faktoriem.

Mikrocirkulācijas asinsvadu reakcijas hipoksijas laikā veidojas endoteliālo šūnu, kas izklāj asinsvada sienas, kā arī gludo muskuļu šūnu, kuras spēj veikt vazomociju neatkarīgi no metabolajiem signāliem (Kourembanas et al., 1998) darbības rezultātā. Tas nozīmē, ka asinsvadu pašregulācija kalpo, lai saglabātu asins plūsmu un barības vielu piegādi, ja perfūzijas spiediens tiek mainīts (Durand et al., 2004). Sarežģīto ietekmju dēļ vēl joprojām nav skaidrs, kā ādas asinsvadu atbildes reakcijas hipoksiskam signālam noris, ir pretrunīgi dati literatūrā, kas liecina, ka hipoksija izraisa asinsvadu vazokonstrikciju un vazodilatāciju, vai pat tai nav nekādas ietekmes uz asins plūsmu ādā, jo šis reģions tiek uzskatīts par nejutīgu uz hipoksijas stimulu (Minson, 2003). Tomēr pētījuma dati apstiprina novērojumu, ka sistēmiska hipoksija izraisa paaugstinātu ādas asins plūsmu. Hipotēze, ka šāda veida pieaugumu varētu izraisīt lokālo faktoru izmaiņas, netika pierādīta ar pētījuma rezultātiem, pat vairāk – ādas asins plūsmas spektrālā analīze (3.6. tabula), kas ir izmantojama kā piemērota metode, lai novērtētu dažādu lokālu un sistēmisku regulatoro ietekmju īpatsvaru uz mikrovaskulāro gultni (Kvernmo et al., 1998; Kvandal et al., 2003; Hodges and Pozzi, 2014), liecina, ka akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos nebija izmainīta ne endoteliālā (humorālā), ne mioģenā aktivitāte (3.6. tabula).

Viens no skaidrojumiem, kāpēc palielinājās ādas asins plūsma, varētu būt saistīts ar izmaiņām apakšdelma asins plūsmā, jo visas ekstremitātes asinsvadu atbildes reakcija atspoguļotu izmaiņas gan skeleta muskuļu asinsvadu gultnē, gan ādas asinsvadu gultnē (Halliwill, 2003). Apakšdelma asinsvadu gultne varētu tikt iedalīta apakšdelma muskuļu, apakšdelma ādas un plaukstas asinsvadu gultnēs. Saskaņā ar literatūras datiem plaukstas asins plūsmu lielā mērā atspoguļo ādas, nevis muskuļu asinsvadu gultne (Halliwill, 2003). Atbildot uz hipoksisku stimulu, asinsspiediena un asins plūsmas sadales regulācijā ir iesaistīti reflektori reģionālās cirkulācijas kontroles mehānismi (Minson, 2003), tomēr pakļaušana akūtai hipoksijai izraisa samazinātu artēriju un vēnu hemodinamikas kontroli (Wang et al., 2007). Šajā līmenī regulatorā efektivitāte ir tieši saistīta ar kopējo reģiona asinsvadu vadītspēju, kā arī asinsvadu tonusa pakāpi, atbildot uz šo stimulu (Minson, 2003). Taču pētījuma dati liecina, ka kopējā reģionālā vadītspēja un reģionālā asins plūsma (3.7. tabula) nemainījās akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos. Šāda veida rezultātus varētu skaidrot ar atšķirīgo asiņu sadali un asinsvadu reakcijām apakšdelmā un plaukstā (Halliwill, 2003). Šajā gadījumā apakšdelma asinsvadu

pretestība samazinās, taču rokā tā varētu pieaugt. Šāda veida pieņēmumu apstiprina fakts, ka pastāv dažādas asinsvadu atbildes reakcijas apakšdelmā un plaukstā (Halliwill, 2003). Pētījuma gadījumā kopējā ekstremitātes asins plūsma un rezistence nemainījās (3.7. tabula), bet ādas asins plūsma un vadītspēja palielinājās (3.6. tabula). Tas liecina par kopējās asins plūsmas atšķirīgu pārdalīšanu hipoksiskos apstākļos.

Cits skaidrojums ādas asins plūsmas pieaugumam varētu būt saistīts ar sistēmiskās hemodinamikas pārmaiņām (3.7. tabula), kuras varētu izraisīt simpato-vagālā tonusa ietekme uz sirdi (3.5. tabula). Ir zināms, ka akūta sistēmiska hipoksija, tieši vai arī kā reflektorais hiperventilācijas rezultāts, stimulē ķīmijreceptorus, kas, savukārt, aktivizē simpatoadrenerģisko asi (Marshall, 1998; Povea et al., 2005). Šādā veidā akūta hipoksija ietekmē sirds un asinsvadu veģetatīvās funkcijas (Huang et al., 2009). Atrodoties hipoksiskā vidē, piemēram, augstu virs jūras līmeņa vai mākslīgā hipoksijā, sirds ritma RR intervāla variabilitāte samazinās, veidojot zemās frekvences komponentes relatīvo pieaugumu, kas norāda uz izmainītu ritma ģenerēšanu sinusa mezglā, ko izraisa sirds veģetatīvās inervācijas aktivitātes pieaugums, kā atbildes reakcija uz hipoksisku stimulāciju (Huang et al., 2009). Šī reakcija ir vērojama pētījumā (3.5. tabula), un to atbalsta agrākie (Huang et al., 2009) novērojumi, ka akūta sistēmiska hipoksija izraisa kopējās spektrālās jaudas vērtības samazināšanos augstas frekvences (HF) joslā un palielinātu kopējās spektrālās jaudas vērtību zemas frekvences (LF) joslā un LF/HF attiecības parametrā. Turklāt hipoksijas inducētās izmaiņas laika un frekvenču domēnos sirds ritma variabilitātē miera apstākļos var tikt modulētas fiziskas slodzes apstākļos (Huang et al., 2009). Palielinātu asins plūsmu var izraisīt sirds minūtes tilpuma pieaugums. Šajā pētījumā tas palielinājās aptuveni par 22% no miera stāvokļa normoksijā un, neietekmējot tieši reģionālo asins plūsmu ekstremitātēs, to varēja sadalīt dažādi pa citiem asinsrites gultņu reģioniem. Tā kā āda ir ar ļoti sarežģītu cirkulāciju, ādas asins plūsmas palielinājums rezultējas caur lielu perifēro asiņu tilpuma pārdali un samazinātu centrālo venozo spiedienu (Minson, 2003). Tas ir jākompensē ar paaugstinātu simpātisko ietekmi uz vēnu tonusu, kas rezultējas ar palielinātu kapilāru spiedienu, kas ir viens no skaidrojumiem pētījuma iepriekšējiem rezultātiem par ienadžu valnīša kapilāru gultnes diametra izmaiņām (Paparde et al., 2014). Šis mehānisms varētu kompensēt venozo pieplūdi sirdij, kuras rezultātā palielinājās sirds minūtes tilpums, kas arī tika novērots pētījumā (3.7. tabula). To varētu skaidrot ar akūtas hipoksijas izraisītu artēriju un vēnu hemodinamikas regulācijas samazināšanos (Wang et al., 2007) un autoregulatoro atbildi, lai samazinātu izmaiņas kapilāru spiedienā, kas varētu notikt, ja šāda kontrole nerealizētos (Durand et al., 2004).

4.3. Intermitētas akūtas hipoksijas ietekme uz ādas mikrocirkulāciju

Galvenie rezultāti par intermitētas akūtas hipoksijas ietekmi uz mikrocirkulāciju ādā ir: 1) intermitējoša akūta hipoksija palielina sistēmiskos (SMT, SF, SV un TPR) hemodinamikas rādītājus, 2) nemaina ādas asins plūsmu, un 3) nemaina lokālo regulējošo faktoru aktivitāti.

Intermitēta sistēmiska akūta hipoksija izraisa sistēmiskās hemodinamikas izmaiņas (3.11. tabula) - sirds minūtes tilpuma (SMT) un sirds darbības frekvences (SF) būtisku pieaugumu, pie tam šis fenomens atbilst intermitētās hipoksijas fāzēm un saglabājas visa eksperimenta laikā. Ir zināms, ka veģetatīvā nervu sistēma (VNS) ieņem nozīmīgu lomu kardiovaskulārās sistēmas oscilatoro parādību modulācijā (Lahiri et al., 2008). Sirds minūtes tilpuma fluktuācijas nodrošina divu lielumu – sirds darbības frekvences un sistoles tilpuma, savstarpējo attiecību. Veģetatīvās regulatorās aktivitātes maiņa tieši izraisa sirds darbības frekvences izmaiņas. Baroreceptoru un ķīmijreceptoru refleksi ievērojami maina veģetatīvās nervu sistēmas regulatoro ietekmi uz cirkulāciju, īpaši situācijās, kad stimulu izraisa asinsspiediena izmaiņas un skābekļa (O_2) koncentrācijas svārstības (Cooper et al., 2005). Pētījuma dati (3.11. tabula) norāda uz ātro SMT adaptāciju caur SF izmaiņām, jo sistoles tilpums nemainījās visa eksperimenta laikā.

SF pieaugumu var skaidrot ar simpato – vagālā tonusa izmaiņām (Morrison, 2001), kas nodrošina adaptāciju dažādiem stresoriem. Veģetatīvās NS ietekmes uz sirdi novērtēšanai izmanto sirds ritma variabilitāti (SRV) (Povea et al., 2005). Literatūrā postulētais mehānisms, ka akūta hipoksija izraisa sirds VNS aktivitātes izmaiņas, lai nodrošinātu adekvātu O_2 koncentrāciju, t. i., ekspozīciju gaisam, kura $pO_2=12\%$. VNS aktivitāte izraisa miera SF palielināšanos, ko nodrošina simpātiskā tonusa pieaugums (Huang et al., 2009), kas saskan ar pētījuma iepriekšējiem rezultātiem (Paparde et al., 2015), un nomāktu parasimpātisko aktivitāti (Huang et al., 2009). Tomēr intermitētas akūtas hipoksijas dati (3.9. tabula) norāda, ka šis signāls neizmaina simpato-vagālo tonusu hipoksijas testa laikā, pie tam šādu novērojumu arī apstiprina citu autoru dati (Povea et al., 2005). Tas skaidrojams ar pārāk īso akūtās hipoksijas ekspozīcijas laiku (Povea et al., 2005), kas neizraisīja nozīmīgas iekšējās vides homeostāzes izmaiņas. Tomēr visdrīzāk VNS, īpaši simpātiskās nervu sistēmas, aktivitātes pieaugums izraisīja SF izmaiņas. Iespējamais skaidrojums par simpātiskās aktivitātes trūkumu ir saistīts ar SRV analīzes jutīgumu, jo SRV vairāk parāda parasimpātiskā tonusa izmaiņas (Koelwyn et al., 2013). Pastāv uzskats, ka galvenokārt sirds vagālā aktivitāte nosaka augstas frekvences (HF) fluktuāciju veidošanos. Zemas frekvences (LF) ritms atspoguļo sirds funkciju izmaiņas barorefleksa ietekmē (Moak et al., 2007) un LF/HF attiecība norāda uz simpato-vagālo līdzsvaru jeb atspoguļo simpātiskās nervu sistēmas modulatoro efektu uz sirdi (Lahiri et al., 2008), bet ne tieši simpātiskās nervu sistēmas ietekmi. Tomēr pētījuma dati (3.9. tabula) liecina, ka ir vērojama būtiska simpātiskā ietekme uz sirdi, kuru izraisījusi intermitēta hipoksija. Salīdzinot LF/HF attiecību pirms (R1) un

pēc (R2) hipoksijas testa, redzams, ka būtiski izmainās attiecības parametrs, bet šie dati neizskaidro SF svārstību fenomenu intermitētas hipoksijas testu laikā. Pētījuma autoru pieņēmums ir, ka šīs SF izmaiņas izraisīja VNS, bet regulatorais efekts netika konstatēts SRV jutības dēļ. Novērotā sirds minūtes tilpuma jeb, citiem vārdiem, kopējās ķermeņa asins plūsmas pieaugums tiek sadalīts perifērajos audos tā, ka netiek novērota perifērās asins plūsmas palielināšanās ne reģionālajā (apakšdelma) asinsritē (3.11. tabula), ne ādas asinsritē (3.10. tabula). Iespējamais skaidrojums šādai fizioloģisko procesu adaptācijai ir caur dažādo asiņu pārdali audiem, piemēram, smadzeņu un sirds asinsvadu gultnēm to paaugstinātās metabolās aktivitātes dēļ (Somers et al., 1989). Tomēr lielākie funkcionālie pārkārtojumi, atbildot uz akūtu vai intermitētu hipoksiju, ir saistīti ar ārējās elpošanas, sirds funkciju un asinsvadu izmaiņu aktivizēšanu (Bobyleva and Gazachev, 2008).

Mikrovaskulatūra reaģē uz ārējiem faktoriem un organisma iekšējās vides izmaiņām kā integrāla sistēma (Bobyleva and Gazachev, 2008). Likumsakarīgi, ja izmaiņas tiek konstatētas noteiktā mikrocirkulācijas reģionā, tad tas atspoguļo mikrocirkulācijas izmaiņas visā sistēmiskajā asinsritē (Bobyleva and Gazachev, 2008). Šis apgalvojums ir saskaņā ar pieņemto hipotēzi, ka ādas mikrovaskulatūras funkcionālais stāvoklis atspoguļo mikrocirkulāciju citās gultnēs (Jung et al., 2001; Shamim-Uizzaman et al., 2002), tai skaitā sirds muskulī (Rossi et al., 2009). Ir zināms, ka mikrocirkulācijas līmenī pastāv telpiska asins plūsmas heterogenitāte, kas varētu būt skaidrojama ar dažādo skābekļa pieprasījumu audos (Saltzman et al., 2003). Pētījuma iepriekšējie dati (Paparde et al., 2015) apstiprina apgalvojumu, ka akūta nepārtraukta hipoksija izraisa ādas asins plūsmas izmaiņas, tomēr intermitētas akūtas hipoksijas dati (3.10. tabula) neapstiprina iepriekš novēroto fenomenu. Šāds novērojums liek secināt, ka akūta intermitēta hipoksija neizmaina ādas asins plūsmu, un hipoksiska signāla efekts ir atkarīgs no hipoksijas veida. Tomēr iespējams, ka lokālie audu reģioni ar augstāku skābekļa patēriņu ir nodrošināti ar palielinātu asins plūsmu, tādējādi saglabājot līdzsvaru starp skābekļa piegādi un patēriņu (Saltzman et al., 2003), kas izraisa lielāku asinsrites pieaugumu reģioniem ar palielinātu vielmaiņu. Termoneitrālos apstākļos ādas asins plūsmas intensitāte ir ap 300 – 500 ml/min. No kopējās asins plūsmas tas neaizņem vairāk par 10%, tomēr tā var mainīties ļoti krasi dažādu stresa stimulu ietekmē (Minson, 2003). Termoneitrālos miera apstākļos intermitēta akūta hipoksija nebija pietiekami ilgstoša, lai radītu būtiskus skābekļa piegādes traucējumus un pieprasījuma izmaiņas ādas audos.

Ir zināms, ka mikrocirkulācijas asinsvadi ieņem galveno lomu kompleksajos, adaptīvajos, kompensatorajos mehānismos, lai nodrošinātu organisma pielāgošanos dažādiem hipoksijas veidiem (Bobyleva and Gazachev, 2008). Palielinātais SMT tika sadalīts perifērijā un izraisīja kopējās perifērās pretestības (TPR) svārstības (3.11. tabula) tādā pašā veidā, kā mainījās

intermitētas hipoksijas posmi, bet vidējais arteriālais spiediens (MAP) nemainījās visa eksperimenta laikā. Šīs pretestības izmaiņas varētu kontrolēt, izmantojot VNS, lai kompensētu SMT svārstības un stabilizētu MAP. Ādas mikrocirkulācijas kontroli galvenokārt nodrošina simpātiskā nervu sistēma (Johnson and Kellogg Jr., 2010). Ādas asins plūsmas ritmiskās variācijas nodrošina veģetatīvās nervu sistēmas inervācija ādā (Rossi et al., 2008). Ādas neirālās regulācijas maiņa atspoguļo VNS aktivitātes izmaiņas. Ādas asins plūsmas spektrālā analīze ir noderīgs instruments, lai neinvazīvi novērtētu endotēlija, simpātisko un miogēno regulācijas mehānismu aktivitātes īpatsvaru (Rossi et al., 2006). Mikrovaskulatūras neiroģenā un miogēnā ritma apgriezti proporcionālā amplitūdas vērtība norāda uz neiroģeno un miogēno tonusu (Krupatkin, 2007). Pieņēmums, ka intermitējoša hipoksija izraisa VNS aktivitātes maiņu, varētu atspoguļoties ādas neirālās regulācijas izmaiņās. Ir zināms, ka termoneitrālos miera apstākļos ādas asinsrite pakļaujas vazokonstriktorajam simpātiskajam tonusam (Minson, 2003), tomēr akūtas hipoksijas ietekme uz vaskulatūru nav pietiekoši izskaidrota. Reģionālie un ādas asins plūsmas dati (3.10. tabula; 3.11. tabula) un sistēmiskās hemodinamikas (SMT un TPR) dati (3.11. tabula) pētījuma gadījumā bija pretrunīgi. Neiroģenās frekvenču (0,02 – 0,06 Hz) joslas spektrālās jaudas dati varētu apstiprināt iepriekš izteikto apgalvojumu, ka lielāka neiroģenā aktivitāte kompensē asinsvadu diametra izmaiņas apstākļos, kad palielinās centrālie hemodinamikas rādītāji (SMT un TPR), kas izraisītu asins plūsmas radītā spiediena pieaugumu uz asinsvadu sienām. Tomēr pētījuma dati (3.10. tabula) neapstiprināja šo pieņēmumu, simpātiskais tonuss ādā nemainījās.

Kā jau iepriekš minēts, ar vietējiem (humorāliem) mehānismiem var tikt modulēta ādas asins plūsma, no kuriem galvenais būtu ādas asinsvadu autoregulācija (Durand et al., 2004), kas realizējas caur lokālajiem regulatorajiem faktoriem. Šeit būtisku lomu ieņem gan endotēlijs un tā modulatorā ietekme uz asinsvadu gludo muskuļšūnu aktivitāti, gan pašu gludo muskuļšūnu kontraktilitāte, atbildot uz lokālās hemodinamikas izmaiņām hipoksijas apstākļos (Kourembanas et al., 1998). Spektrālās analīzes dati (3.10. tabula) ļāva pētījuma autoriem pārbaudīt citu hipotēzi: ādas reakcijas trūkums uz palielinātas sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām realizējas caur lokāliem regulatorajiem faktoriem. Tomēr miogēnā un endoteliālā aktivitāte (3.10 tabula) neizmainījās eksperimenta gaitā. Ādas asinsvadu reakcijas iztrūkuma fenomens uz palielinātu hemodinamikas pieaugumu nav izskaidrojams ar pētījuma rezultātiem. Taču ideja par fizioloģisko procesu pielāgošanos, kas varētu tikt realizēta caur asins plūsmas pārdali orgāniem ar intensīvāku vielmaiņu (Somers et al., 1989), varētu būt par iemeslu šādai organisma reakcijai.

4.4. Akūtas hipoksijas veida ietekme uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un seruma citokīnu koncentrācijām

Galvenie rezultāti par akūtu hipoksijas veida ietekmi uz endotēlija atkarīgo vazodilatāciju ir: 1) akūtas sistēmiskas hipoksijas veids (nepārtraukta vai intermitējoša) neizmaina endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un citokīnu koncentrāciju serumā, 2) akūta nepārtraukta hipoksija samazina endotēlija atkarīgo vazodilatāciju, 3) intermitējoša akūta hipoksija nemaina endotēlija atkarīgo vazodilatāciju un 4) seruma citokīnu koncentrācija samazinās akūtā sistēmiskā hipoksijā.

Dažādu regulatoro ietekmju mijiedarbības rezultāts, kas nodrošina kardiovaskulārā tonusa un lokālās mikrocirkulācijas stāvokli, ir starp vairākām regulācijas sistēmām – neirālo, humorālo, un endoteliālo, kā arī regulāciju, kurā ir iesaistīti dažādi lokālie metabolīti, humorālās substances (citokīni) un gāzes (NO, CO, CO₂ un O₂), kas nodrošina endotēlija un gludās muskulatūras regulāciju caur specifiskiem receptoriem uz šūnas membrānām (Glazachev and Dudnik, 2013). Endotēlija šūnu sistēma ir vispēcīgākais metabolās regulācijas komponents, bet endotēlija šūnas, kuras izklāj asinsvadus, ir pastāvīgā komunikācijā ar asinīm, tuvāk un tālāk lokalizētiem audiem, kuru savstarpējā mijiedarbība var izpausties caur mehāniskiem spēkiem, tiešu šūnu kontaktu vai parakrīno un endokrīno vielu apmaiņu (Eringa et al., 2012). Fizioloģiska regulācija sevī ietver līdzsvaru starp stimulējošiem un kavējošiem spēkiem. Šī līdzsvara viens no piemēriem ir iekaisumu veicinošās un iekaisumu kavējošās molekulas, kas regulē homeostatiskās funkcijas (Mills and Bhatt, 2004). Normāli funkcionējošu endotēliju raksturo slāpekļa oksīda (NO) produkcijas lielums, kas ir galvenais lokālā asinsvadu tonusa regulators un arī darbojas kā angioprotektors (Glazachev and Dudnik, 2013), tomēr ir zināms, ka endotēlijs producē arī endotelīnu 1 (ET – 1), kas ir spēcīgs vazokonstriktors. Plašākā skatījumā, pretiekaisuma faktori veicina sirds un asinsvadu sistēmas adaptāciju, bet iekaisumu veicinošie faktori lielākoties negatīvi ietekmē to (Mills and Bhatt, 2004).

Hipoksijas ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu ir jāanalizē dažādos līmeņos: sistēmiski jeb centrāli, reģionāli, neirāli un humorāli, kuri kopā izraisa vispārēju organisma adaptāciju. Iepriekšējie pētījumi (Paparde et al., 2014; Paparde et al., 2015) bija saistīti ar lokālās asins plūsmas adaptāciju, kā atbildes reakciju uz palielinātu sistēmiskās hemodinamikas ietekmi akūtas sistēmiskas hipoksijas apstākļos, taču ir zināms, ka hipoksijas izraisītas asinsvadu izmaiņas ir sarežģītas šūnu – šūnu un šūnu – matriksa mijiedarbības rezultāts, kurā iesaistītas augšanas faktoru, citokīnu, bazālās membrānas komponentu sintēzes un atbrīvošanas reakcijas, kā arī bioloģisko starpnieku, piemēram, NO un oglekļa monoksīda (CO) sintēzi un atbrīvošanu (Kourembanas et al., 1998). Šo regulatoro faktoru disbalanss var būt par pamatu traucējumiem

mikrovaskulārās un makrovaskulārās regulācijas sistēmās (Glazachev and Dudnik, 2013), kas iespējams ir par iemeslu dažādajiem adaptācijas mehānismiem reģionālajās asins gultnēs.

Pētījuma dati liecina (3.14. tabula), ka akūta hipoksija izraisa dažu seruma citokīnu koncentrācijas samazināšanos, bet citi palika nemainīgi visa eksperimenta gaitā. Lielākā daļa no publicētajiem pētījumiem liecina, ka hipoksija *in vitro* izraisa iekaisuma citokīnu producēšanas pieaugumu (Ghezzi et al., 1991;), tomēr pētījuma dati saskan ar citu autoru rezultātiem, ka cilvēka asinīs, kas ir ņemtas no veseliem cilvēkiem, seruma citokīnu koncentrācija samazinās (Mounier et al., 2009; Fritzenwanger et al., 2011). Šis citokīnu produkcijas samazinājums varētu būt skaidrojams ar dažāda ilguma hipoksijas apstākļiem (Fritzenwanger et al., 2011; Mazzeo and Swenson, 2014). Tomēr tā kā citokīni ir lokāli parakrīni signāli, kas ietekmē endoteliocītu un gludo miocītu funkcijas un savstarpējo komunikāciju (Sprague and Khalil, 2009), šādā veidā tie izmaina lokālo hemodinamiku, veicinot audu perfūziju un kapilārās sienas caurlaidības izmaiņas (Seynhaeve et al., 2006). Taču šāda modifikācija ne vienmēr rezultējas ar labvēlīgiem audu apstākļiem, to kumulatīvais efekts var izraisīt lokāla iekaisuma procesa veidošanos, kas var nomākt pašu audu funkcionālo aktivitāti.

Pielāgošanās īslaicīgam epizodiskam hipoksiskam stimulam ir neskaidra; tomēr pielāgošanās ilglaicīgam hipoksiskam signālam realizējas caur jaunu asinsvadu veidošanos un asinsvadu caurlaidības izmaiņām, kas iespējams stimulē angiogēno faktoru sintēzi un izdalīšanos (Detmar et al., 1997).

Šūnu līmeņa atbildes reakcijas hipoksiskam signālam veidojas caur hipoksijas inducēto faktoru 1 (HIF-1) ceļu, kuru ekspresija pieaug eksponenciāli hipoksijas apstākļos (Pavliša et al., 2010). HIF-1 aktivizēšanai ir vairāki efekti: tā palielina mioglobīna koncentrāciju, stabilizē šūnu membrānas, inducē eritropoētīna gēnu ekspresiju, stimulē eritrocītu priekšteču šūnu veidošanos un diferenciaciju kaulu smadzenēs, kā arī veicina vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) aktivāciju un sintēzi, kas stimulē neovaskularizāciju un palielina kapilāru tīkla blīvumu (Bobyleva and Gazachev, 2008). Tomēr vielmaiņas pielāgošanās hipoksijai caur glikolīzes pieaugumu un samazinātai mitohondriālajai elpošanai nenorāda uz pasīvu substrāta (O_2) deprivācijas efektu, bet gan atspoguļo aktīvu reakciju šūnās, lai normalizētu samazināto elpošanas efektivitāti atbilstoši hipoksijas apstākļiem, kas neefektīvas adaptācijas gadījumā rezultējas kā toksisku skābekļa brīvo radikālu (ROS) uzkrāšanās. *In vivo* apstākļos veiktie pētījumi ir parādījuši, ka samazinātai glikozes koncentrācijai ir negatīva ietekme uz citokīnu produkciju (Dziurla et al., 2010), bet īslaicīgas hipoksijas apstākļos *in vitro* eksperimentos glikozes koncentrācija neietekmē tieši citokīnu veidošanos (Fritzenwanger et al., 2011). HIF-1 veidošanai un signalizācijai ir centrālā nozīme, lai nodrošinātu regulatoro efektu pie jebkuras O_2 koncentrācijas, optimizējot līdzsvaru starp glikolītisko un oksidatīvo metabolismu, kas nodrošina

palielinātu ATP ražošanu, nepalielinot ROS līmeni (Semenza, 2008), un tā tiešais efekts uz imūnsistēmu var modulēt tās darbību, pat izraisot iekaisuma veicinošo citokīnu atbrīvošanas samazinājumu (Mazzeo and Swenson, 2014).

Cits hipoksijas ietekmes skaidrojums uz citokīnu koncentrācijas izmaiņām varētu būt caur simpātiskās aktivitātes palielināšanos. Lielākai daļai no visām imūnšūnām ir adrenoreceptori (*alfa* un *beta* receptori) un simpātiskās nervu sistēmas (SNS) inervācija pastāv lielākajā daļā primāro un sekundāro limfoīdo orgānu (Mazzeo and Swenson, 2014). Tipiska neuroendokrīnā reakcija uz hipoksisku stresu ietver sevī palielinātu hipotalāma – hipofīzes – virsnieru ass un SNS aktivāciju (Mazzeo and Swenson, 2014). Akūta pielāgošanās augstkalnu apstākļiem izraisa palielinātu kortizola (Sawhney et al., 1991) un kateholamīnu atbrīvošanu (Mazzeo et al., 1994), un abu šo sistēmu aktivitāte ir daļēji supresējoša uz imūnsistēmas šūnām, kas ir lielākais citokīnu avots organismā. Palielināta SNS un virsnieru serdes darbība izraisa samazinātu imūnkompetento šūnu aktivizāciju, veicina T – šūnu un dabisko galētājšūnu mobilizāciju un regulē citokīnu veidošanu un atbrīvošanos (Mazzeo and Swenson, 2014). Pētījuma iepriekšējie dati (Paparde et al., 2015) norādīja uz paaugstinātu SNS aktivitāti, veicot sirds ritma variabilitātes analīzi, taču varam tikai spekulatīvi apgalvot, ka kortizola un kateholamīnu koncentrācijas izmainījās pētījuma testa laikā. Akūtās hipoksijas ietekme uz citokīnu produkcijas regulāciju varētu būt tieša caur HIF-1 vai netieša caur kateholamīnu un kortizola atbrīvošanu, kuru tiešā ietekme uz imūnšūnu stimulāciju izraisītu regulatoro efektu vai to ietekmi uz enerģētiskā substrāta pieejamību, kurai, savukārt, ir modulatora ietekme uz citokīnu produkciju (Dziurla et al., 2010).

Endotēlija šūnas atbildes reakciju uz citokīniem, ko atbrīvo makrofāgi un citi leukocīti, veido tieši caur virsmas receptoriem un izmaina gēnu ekspresijas profilu (Eringa et al., 2012). Tas ir galvenais mērķis iekaisuma mediatoriem (Fichtlscherer et al., 2004). Pētījuma dati (3.14. tabula) parāda, ka akūta sistēmiska hipoksija izraisa dažu citokīnu veidošanās nomākšanu, piemēram, VEGF veidošanās, kas saskan ar iepriekš novēroto (Mounier et al., 2009), vai tai nav ietekmes uz to producēšanu, jo koncentrācija nemainījās eksperimenta apstākļos, piemēram, interleikīns 10 (IL-10). Ir publicēti ziņojumi, kas liecina, ka NO ir VEGF sintēzes inducētājs normoksijas apstākļos, un arī hipoksijas apstākļos NO spēj veicināt VEGF gēnu ekspresiju, palielinot HIF-1 aktivitāti (Kimura and Esumi, 2003). Vienādos apstākļos NO var būt gan pozitīvs, gan negatīvs modulatorais efekts uz VEGF gēna ekspresiju, to nosaka tikai tā koncentrācija (Kimura and Esumi, 2003). Pētījuma dati (3.13. tabula) liecina, ka samazinātā endotēlija atkarīgā vazodilatācija, ko izraisīja ar acetilholīna jontoforēzi, varētu nozīmēt samazinātu NO veidošanos endotēlija šūnās, tomēr tā būtu tikai spekulācija, jo pētījumā netika mērīta ne NO, ne cGMP koncentrācija asinīs. NO biopieejamība daļēji varētu skaidrot VEGF

seruma koncentrācijas samazināšanos, bet NO efekti uz citu citokīnu koncentrācijas izmaiņām nav zināmi, un tos nevar izskaidrot ar rezultātiem.

Pētījuma dati (3.13. tabula; 3.14. tabula) liecina, ka citokīnu koncentrācijas un endotēlija atkarīgās vaskulārās reaktivitātes samazinājums saistīts ar hipoksiskā signāla veidu – akūta nepārtraukta hipoksija, bet ne akūta intermitējoša hipoksija, izraisīja to izmaiņas. Viens no skaidrojumiem samazinātās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas reakcijai varētu būt caur samazināto NO produkciju endotēlija šūnās, taču, kā pētījuma autori iepriekš minēja, tā būtu tikai spekulācija bez NO vai cGMP datiem. Pastāv arī citi faktori, kas varētu ietekmēt endotēlija reaktivitāti uz acetilholīna stimulu. Endotēlija šūnas ne tikai ietekmē gludo muskuļu šūnu īpašības, veidojot vazorelaksācijas (NO, prostaciklīni, EDHF) un konstrikcijas (ET-1) faktoros, bet gludo muskuļu šūnas un pericīti spēj ietekmēt endoteliālo šūnu stabilitāti un funkcijas (Eringa et al., 2012). Iespējamie modifikatori varētu būt palielināta SNS aktivitāte (neironāli vai hormonāli), kaimiņu šūnas (gludās muskulatūras šūnas, pericīti) vai imūnsistēmas šūnas caur citokīniem. Par iespējamo modifikatoru varētu kalpot pretiekaisuma citokīns – IL-10, kas parāda protektīvu endotēlija funkciju aktivitāti akūta iekaisuma stimula laikā, ierobežojot superoksīda ražošanas pieaugumu asinsvadu sienīnās (Fichtlscherer et al., 2004). Ir ziņots, ka IL-10 pieaugums korelē ar endotēlija atkarīgās vazodilatācijas pieaugumu, tomēr pētījuma dati neapstiprina šo novērojumu, jo IL – 10 koncentrācija nemainījās visa eksperimenta laikā (3.14. tabula), bet endotēlija atkarīgā vazodilatācija samazinājās (3.13. tabula) akūtā hipoksijā. Akūtas hipoksijas efekts ir atkarīgs no tās veida (nepārtraukta vai intermitēta), kuram ir atšķirīga ietekme uz seruma citokīnu koncentrāciju, tomēr šie faktori varētu ietekmēt endotēlija funkcijas, būt par modulatoriem un pielāgot mikrocirkulācijas gultnes adaptāciju akūtas hipoksijas apstākļiem.

4.5. Kopējā diskusija

Termoneitrālos apstākļos ādas asinsrite piedalās kopējās perifērās pretestības nodrošināšanā (Dinenno et al., 2003) un galvenokārt pakļaujas veģetatīvās nervu sistēmas regulācijai un lokālo vazoaktīvo vielu ietekmei uz asinsvadu sienīnām. Savukārt hipoksijas apstākļos lokālo faktoru nozīme palielinās (Minson, 2003), lai kompensētu audu pieprasījumu pēc skābekļa. Taču liela nozīme ir hipoksijas veidam (nepārtraukta, intermitēta), dziļumam (sekla, vidēja, dziļa) un ilgumam (akūta, hroniska) un tā spējai izraisīt lokālo audu funkcionālā stāvokļa izmaiņas, kā tas novērojams pētījumā – ilgākai un nepārtrauktai hipoksijai ir ietekme gan sistēmiskās hemodinamikas, gan ādas lokālās hemodinamikas līmenī, savukārt tādas izmaiņas intermitētas akūtas hipoksijas laikā nenovēro mikrocirkulācijā.

No otras puses audu metabolā aktivitāte nosaka nepieciešamo asins plūsmas lielumu. Ādas audi ir metaboli mazaktīvi, piemēram, anatomiski uz to norāda kapilāru blīvums, kas, salīdzinot ar citām gultnēm, ir relatīvi neliels, it sevišķi ienadža valnīša gultnē, kur to izvietojums ir viena arteriola, kas pāriet vienā kapilārā, kas savācas vienā venulā (Bravenman, 2000). Sistēmiska hipoksija izraisa ādas audu hipoksiju (3.1. tabula), taču kopējā metabolā aktivitāte, uz ko norāda ogļskābās gāzes parciālais spiediens (3.1. tabula), būtiski nemainās. Taču lokālā asins plūsma būtiski ir palielināta 20 minūšu ilgas akūtas normobāriskas hipoksijas ietekmē (3.6. tabula), kas neparādās intermitētas akūtas normobāriskas hipoksijas laikā (3.10. tabula).

Viens no skaidrojumiem būtu lokālo faktoru ietekme, kas nodrošina adekvātu audu asins apgādi. Analizējot lokālo regulatoro faktoru fluktuācijas, netika konstatētas būtiskas to izmaiņas (3.6., 3.10. tabula) starp hipoksijas un normoksijas apstākļiem, ne akūtas nepartrauktas, ne akūtas intermitētas hipoksijas apstākļos. Iepriekš novērotās ādas hemodinamikas izmaiņas būtiski neietekmēja ar lokālo miogēno un endoteliālo faktoru starpniecību (3.6., 3.10. tabula), tomēr endotēlija atkarīgā vazodilatācija norādīja, ka lokāli mainās endotēlija spēja izdalīt vazoaktīvās vielas acetilholīna jontoforēzes laikā (3.13. tabula). Šo endotēlija aktivitātes izmaiņu varētu saistīt ar lokālo parakrīno faktoru (3.14. tabula) ietekmi, jo ir zināms, ka IL-10 koncentrācija pozitīvi korelē (Fichtlscherer et al., 2004) ar endotēlija atbildes spēju uz vazoaktīviem aģentiem. Tomēr noteikto parakrīno faktoru izmaiņas būtiski neatšķīrās starp dažāda ilguma hioksijas apstākļiem (3.14. tabula).

Otrs skaidrojums būtu caur centrālās hemodinamikas izmaiņām veģetatīvās nervu sistēmas ietekmē uz sirdi un perifērajiem asinsvadiem, ko attēlo gan SF, SV, SMT izmaiņas, gan TPR izmaiņas (3.1., 3.7., 3.11. tabula) un norāda SRV analīze (3.5., 3.9. tabula). Pie tam šādu izteiktu regulatorā tonusa izmaiņu var novērot kā būtisku veģetatīvās sistēmas ietekmi uz sirdi akūtas nepartrauktas hipoksijas apstākļos (3.5. tabula). Tomēr atsevišķi izvērtējot ādas plūsmas spektrālās analīzes datus, šādas SNS regulatorās ietekmes izmaiņas netika novērotas mikrocirkulācijas līmenī ne nepartrauktas hipoksijas (3.6. tabula), ne intermitētas hipoksijas (3.10. tabula) apstākļos.

Trešais iespējamais mehānisms, kas izskaidrotu ādas asins plūsmas palielināšanos akūtas 20 un 30 minūšu ilgas hipoksijas apstākļos, ir sistēmiskās hemodinamikas ietekme uz kopējo vaskulāro gultni, tai skaitā apakšdelma mikrocirkulācijā un ienadža valnīša gultnē. Palielinoties kopējo asiņu daudzumam, mehāniski palielinājās perifērā asinsvadu gultne, ko daļēji varētu skaidrot ar novērotajām kapilāru diametra izmaiņām hipoksijas ietekmē (3.3. tabula).

Akūta sistēmiska normobāriskā epizodiska nepartraukta un intermitēta hipoksija izraisa atšķirīgas ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas galvenokārt ar sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām.

5. SECINĀJUMI

1. Akūta sistēmiska normobāriska hipoksija izraisa ienadža kapilāru gultnes diametra palielināšanos, nemainot lineāro plūsmas ātrumu un gultnes lielumu jeb kapilāru rekrutāciju.
2. Nepārtraukta akūta sistēmiska normobāriska hipoksija izraisa ādas asins plūsmas palielināšanos, kas skaidrojama ar sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām, neizraisot būtiskas lokālo regulācijas mehānismu aktivitātes pārmaiņas.
3. Intermitēta akūta sistēmiska normobāriska hipoksija neizraisa ādas asins plūsmas un lokālo regulācijas mehānismu aktivitātes maiņu, neskatoties uz nelielajām sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām.
4. Pastāv dažādas vazomotorās reakcijas ādas mikrocirkulācijā, kas atkarīgas no akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veida – intermitēta hipoksija neizraisa endotēlija atkarīgās vazodilatācijas izmaiņas, bet nepārtraukta hipoksija izraisa endotēlija atkarīgās vazodilatācijas samazināšanos.
5. Seruma citokīnu koncentrācijas būtiski nemainās atkarībā no akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veida, tomēr kopējās citokīnu koncentrācijas serumā samazinās hipoksijas apstākļos.
6. Akūta sistēmiska nepārtraukta un epizodiska normobāriska hipoksija izraisa atšķirīgas ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas galvenokārt ar sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām un dažādu lokālo regulācijas mehānismu ietekmi uz lokālo hemodinamiku.

TĒZES

1. Akūta nepārtraukta sistēmiska normobāriska hipoksija izraisa ienadža kapilāru gultnes diametra palielināšanos, nemainot lineāro plūsmas ātrumu un gultnes lielumu.
2. Akūta sistēmiska nepārtraukta un intermitēta normobāriska hipoksija izraisa atšķirīgas ādas mikrocirkulācijas gultnes vazomotorās reakcijas, kuras realizējas, galvenokārt, ar sistēmiskās hemodinamikas izmaiņām, neizraisot būtisku lokālo regulācijas mehānismu aktivitātes maiņu.
3. Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veids izraisa dažādas vazomotorās reakcijas ādas mikrocirkulācijā – intermitēta hipoksija neietekmē, bet nepārtraukta hipoksija samazina endotēlija atkarīgo vazodilatāciju.
4. Akūtas sistēmiskas normobāriskas hipoksijas veids neietekmē seruma citokīnu koncentrāciju, tomēr hipoksijas apstākļos samazinās to koncentrācija serumā.

PATEICĪBAS

Darba ietvaros veiktais pētījums tika izstrādāts Eiropas Sociālā fonda atbalsta projekta "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē" (Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004; ESS2009/77) ietvaros.

Vēlos vislielāko paldies pateikt promocijas darba vadītājam Latvijas Universitātes, Bioloģijas fakultātes, Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedras asociētajai profesorei Līgai Plakanei par ieguldīto darbu un sniegtajām konsultācijām darba sagatavošanas un tā izstrādes laikā.

Tāpat, gribētu pateikt vislielāko paldies darba konsultantam profesoram Jurim Imantam Aivaram par sniegtajām zinātniskajām idejām darba tapšanas laikā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Allen P. D., Hillier V. F., Moor T., Anderson M. E., Taylor C. J., Herrick A. L. (2003). Computer based system for acquisition and analysis of nailfold capillary images. Medical Image Understanding and Analysis BMVA Press.
2. Antonios T. F. T., Singer D. R. J., Markandu N. D., Mortimer P. S., MacGregor G. A. (1999). Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension*, 33, 998–1001.
3. Bagher P., Segal S. S. (2011). Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation. *Acta Physiol.*, 202, 271–284.
4. Barrett K. E., Barman S. M., Boitano S., Brooks H. L. (2012). *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th edition, McGraw-Hill education, Singapore, 752 pp.
5. Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G., Intaglietta M. (1991). Hypoxia or hyperoxia induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 260, H362–H372.
6. Bertuglia S., Giusti A. (2005). Role of nitric oxide in capillary perfusion and oxygen delivery regulation during systemic hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288 (2), H525–H531.
7. Bobyleva O. V., Gazachev O. S. (2008). Microcirculation characteristics in apparently healthy subjects during acute hypoxia and intermittent hypoxic training. *Human Physiology*, 34 (6), 735–741.
8. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2012). *Medical Physiology: a cellular and molecular approach*, 2nd edition, Saunders, Philadelphia, 1337 pp.
9. Boutin A. T., Weidemann A., Fu Z., Mesropian L., Gradin K., Jamora C., Wiesener M., Eckardt K. U., Koch C. J., Ellies L. G., Haddad G., Haase V. H., Simon M. C., Poellinger L., Powell F. L., Johnson R. S. (2008). Epidermal sensing of oxygen is essential for systemic hypoxic response. *Cell*, 133, 223–234.
10. Braverman I. M. (1998). The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization. *Microcirculation*, 4, 3, 329–340.
11. Braverman I. M. (2000). The cutaneous microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 5, 3–9.
12. Chapman R. F., Stray-Gundersen S., Levine B. D. (1998). Individual variation in response to altitude training. – *Journal of Applied Physiology*, 85, 4, 1448–1456.

13. Charkoudian N. (2010). Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J. Appl. Physiol.*, 109, 1221–1228.
14. Chrobak I, Lenna S, Stawski L, Trojanowska M. (2013). Interferon- γ promotes vascular remodeling in human microvascular endothelial cells by upregulating endothelin (ET)-1 and transforming growth factor (TGF) β 2. *J Cell Physiol.*, 228(8),1774-1783.
15. Clifford P. S. (2011). Local control of blood flow. *Adv. Physiol. Educ.*, 35, 5–15.
16. Cooper V. L., Pearson S. B., Bowker C. M., Elliott M. W., Hainsworth R. (2005). Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia — a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J. Physiol.*, 568, 677–687.
17. Costanzo L. S. (2006). *Physiology*, 3rd edition, Saunders, Philadelphia, 490 pp.
18. Cracowski J. L., Minson C. T., Salvat-Melis M., Halliwill J. R. (2006). Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27 (9), 503–508.
19. Cross M.,J., Cllaesson-Welsh L. (2001). FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological esponses and therapeutic inhibition. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22 (4), 201–207.
20. Curtis S. E., Vallet B., Winn M. J., Caulfield J. B., King C. E., Chapler C. K., Cain S. M. (1995). Role of the vascular endothelium in O₂ extraction during progressive ischemia in canine skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 79, 1351–1360.
21. Davis M. J. (1988). Microvascular control of capillary pressure during increases in local arterial and venous pressure. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 254 (4), H772–H784.
22. Detmar M., Brown L. F., Berse B., Jackman R. W., Elicker B. M., Dvorak H. F., Claffey K. P. (1997). Hypoxia regulates the expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptors in human skin, *J Invest Dermatol* 108, 263–268.
23. Dinunno F. A., Joyner M. J., Halliwill J. R. (2003). Failure of systematic hypoxia to blunt α -adrenergic vasoconstriction in the human forearm. *J. Physiol.*, 549 (3), 985–994.
24. Drummond H. A., Grifoni S. C., Jernigan N. L. (2008). A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology*, 23, 23–31.
25. Durand S., Zhang R., Cui J., Wilson T. E., Crandall C. G. (2004). Evidence of myogenic response in vasomotor control of forearm and palm cutaneous microcirculations. *J. Appl. Physiol.*, 97, 535–539.

26. Dziurla R., Gaber T., Fangradt M., Hahne M., Tripmacher R., Kolar P., Spies C. M., Burmester G. R., Buttgerit F. (2010). Effects of hypoxia and/or lack of glucose on cellular energy metabolism and cytokine production in stimulated human CD4+ T lymphocytes. *Immunology Letters*, 131 (1), 97–105.
27. Eringa E. C., Bakker W., van Hinsbergh V. W. M. (2012). Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue, *Vascular Pharmacology*, 56, 204–209.
28. Essop M. F. (2007). Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia. – *J.Physiol.*, 584, 3, 715–726.
29. Favret F., Richalet J. P. (2007). Exercise and hypoxia: The role of the autonomic nervous system. – *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158, 280–286.
30. Fichtlscherer S., Breuer S., Heeschen C., Dimmeler S., Zeiher A. M. (2004). Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Journal of American College of Cardiology*, 44 (1), 44–49.
31. Freinkel R. K., Woodley D. T. (2001). *The Biology of Skin*, the Parthenon, New York, 433 pp.
32. Fritzenwanger M., Jung C., Goebel B., Lauten A., Figulla H. R. (2011). Impact of Short Term Systemic Hypoxia on Phagocytosis, Cytokine Production, and Transcription Factor Activation in Peripheral Blood Cells. *Mediators of Inflammation*, 2011, 1–9.
33. Ghezzi P., Dinarello C. A., Bianchi M., Rosandich M. E., Repine J. E., White C. W. (1991). Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumour necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine*, 3 (3), 189–194.
34. Glazachev O. S., Dudnik E. N. (2013). Microcirculatory reactivity features in apparently healthy individuals during acute moderate hypoxia and hyperoxia modeling. *Human Physiology*, 39 (4), 400–406.
35. Gothgen I. H. Siggaard-Andersen O., Kokholm G. (1990). Variations in the hemoglobin-oxygen dissociation curve in 10,079 arterial blood samples. *Scand. J. Clin. Invest.*, 50 (203), 87–90.
36. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall text book of medical physiology*, 12th editions, Saunders, Philadelphia, 1091 pp.
37. Hainsworth R., Drinkhill M. J., River-Chira M. (2007). The autonomic nervous system at high altitude. – *Clin.Auton. Res.*, 17, 13–19.
38. Halliwill J. R. (2003). Hypoxic regulation of blood flow in humans: skeletal muscle circulation and the role of epinephrine. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 543, 223–236.

39. Hamilton N. B., Attwell D., Hall C. N. (2010). Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2 (5), 1–14.
40. Haymond S. (2006). Oxygen saturation; a guide to laboratory assessment. *Clinical Laboratory News*, 10–12.
41. Herrick A. L. (2005). Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*, 44, 587–596.
42. Higashi Y., Youshizumi M. (2003). New methods to evaluate endothelial function: method for assessing endothelial function in humans using a strain-gauge plethysmography: nitric oxide-dependent and -independent vasodilation. *J. Pharmacol.*, 93, 399–404.
43. Higashiyama, S., Iwabuki H, Morimoto C, Hieda M, Inoue H, Matsushita N. (2008). Membrane-anchored growth factors, the epidermal growth factor family: beyond receptor ligands. *Cancer Sci.*, 99, 214–220.
44. Hodges G. J., Del Pozzi A. T. (2014). Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation. *Microvascular Research*, 93, 87–91.
45. Hodges G. J., Johnson J. M. (2009). Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Applied Physiology: Nutrition and Metabolism*, 34, 829–839.
46. Hoppeler H., Vogt M., Weibel E. R., Fluck M. (2003). Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. – *Exp. Physiol.*, 88, 1, 109–119.
47. Huang S. C., Wong M. K., Wang J. S. (2009). Systemic hypoxia affects cardiac autonomic activity and vascular hemodynamic control modulated by physical stimulation. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 106, 31–40.
48. Jeong J. H., Sugii Y., Minamiyama M., Okamoto K. (2006). Measurement of RBC deformation and velocity in capillaries in vivo. *Microvasc. Res.*, 71, 212–217.
49. Joannides R., Costentin A., Iacob M., Compagnon P., Lahary A., Thuillez C. (2002). Influence of vascular dimension on gender difference in flow-dependent of peripheral conduit arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 282, H1216–H1269.
50. Johnson J. M., Kellogg Jr. D. L. (2010). Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J. Appl. Physiol.*, 109, 1229–1238.
51. Johnson P. C. (1995). Active and passive determinants of capillary density: a historical perspective. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 15 (5), 218–222.
52. Johnson P. C. (2011). Overview of microcirculation. *Handbook of Physiology: Microcirculation*, 2nd edition, Academic Press, San Diego, 1000 pp.

53. Johnson P. C., Vandegriff K., Tsai A. G., Intaglietta M. (2005). Effect of acute hypoxia on microcirculatory and tissue oxygen levels in rat cremaster muscle. *J. Appl. Physiol.*, 98, 1177–1184.
54. Joyner M. J., Halliwill J. R. (2000). Sympathetic vasodilation in human limbs. *Journal of Physiology*, 526.3, 471–480.
55. Jung F., Mrowietz C., Labarrere C. (2001). Primary cutaneous microangiopathy in heart recipients. *Microvasc. Res.*, 62, 154–163.
56. Kastrup J., Buhlow J., Lassen N. A. (1989). Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 8, 205–215.
57. Katayama K., Fujiya O., Iemitsu M., Kawano H., Iwamoto E., Saito M., Ishida K. (2013). The effect of acute exercise in hypoxia on flow-mediated vasodilation. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 113 (2), 349–357.
58. Kellogg Jr. D. L. (2006). In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J. Appl. Physiol.*, 100, 1709–1718.
59. Kellogg Jr. D. L., Zhao J. L., Coey U., Green J. V. (2005). Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in skin. *J. Appl. Physiol.*, 98, 629–632.
60. Kent B.D., Mitchell P.D., McNicholas W.T. (2011). Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 6, 199–208.
61. Kimura H., Esumi H. (2003). Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Biochimica Polonica*, 50 (1), 49–59.
62. Klonizakis M., Yeung J. M. C., Lingam K., Nash J. R., Manning G., Donnelly R. (2006). Contrasting effects of varicose vein surgery on endothelium-dependent and -independent cutaneous vasodilation in the perimalleolar region. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 31, 434–438.
63. Koelwyn G. J., Wong L. E., Kennedy M. D., Eves N. D. (2013). The effect of hypoxia and exercise on heart rate variability, immune response, and orthostatic stress. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 23, e1–e8.
64. Kolarsick P. A. J., Kolarisck M. A., Goodwin C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3 (4), 203–213.
65. Kolesnikova E. E. (2004). Molecular Mechanisms Underlying Oxygen Reception. – *Neurophysiology*, 36, 4, 330–347.

66. Kourembanas S., Morita T., Christou H., Liu Y., Koike H., Brodsky D., Arthur V., Mitsial S. A. (1998). Hypoxic responses of vascular cells. *Chest*, 114 (1 Suppl.), 25S–28S.
67. Krupatkin A. I. (2005). Evaluation of the parameters of total, nutritive, and shunt blood flows in the skin microvasculature using laser Doppler flowmetry. *Human Physiology*, 31 (1), 98–102.
68. Krupatkin A. I. (2007). Dynamic oscillatory circuit of regulation of capillary hemodynamics. *Hum. Physiol.*, 33 (5), 595–602.
69. Kunder C. A., St. John A. L., Abraham S. N. (2011). Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium *Blood*, 118 (20), 5383–5393.
70. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M., Kvermmo H. D., Kirkeboen K. A. (2003). Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins. *Microvasc. Res.*, 65, 160–171.
71. Kvarstein G., Barstad M., Mirtaheri P., Tønnessen T. I. (2003). Tissue carbon dioxide tension: a putative specific indicator of ischemia in porcine latissimus dorsi flaps. *Plast. Reconstr. Surg.*, 112 (7), 1825–1831.
72. Kvermmo H. D., Stefanovska A., Bracic M., Kirkeboen K. A., Kvernebo K. (1998). Spectral analysis of laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. *Microvasc. Res.*, 56, 173–182.
73. Lahiri M. K., Kannankeril P. J., Goldberger J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51, 1725–1733.
74. Lamah M., Mortimer P. S., Dormandy J. A. (2001). Study of temporal and perfusion physiology of skin capillaries in the dorsum of the foot. *J. Vasc. Res.*, 38, 59–63.
75. Larsen J., Linnet N., Vesterager P. (1993). Transcutaneous devices for the measurements of pO₂ and pCO₂. State-of-the-art, especially emphasizing a pCO₂ sensor based on a solid-state glass pH sensor. *Ann Biol Clin.*, 51 (10-11), 899–902.
76. Lenasi H. (2011). Assessment of human skin microcirculation and its endothelial function using laser Doppler flowmetry. *Medical Imaging, InTech, Rijeca*, 412 pp.
77. Leuenberger U. A., Gray K., Herr M. D. (1999). Adenosine contributes to hypoxia-induced forearm vasodilation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 87 (6), 2218–2224.
78. Luksha L., Agewall S., Kublickiene K. (2009). Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 202 (2), 330–344.

79. MacLean D. A., Sinoway L. I., Leuenberger U. A. (1998). Systemic hypoxia elevates skeletal muscle interstitial adenosine levels in humans. *Circulation*, 98, 1990–1992.
80. Markos F., O'Hora T. R., Noble M. I. M. (2013). What is the mechanism of flow-mediated arterial dilatation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40, 489–494.
81. Markwald R. R., Kirby B. S., Crecelius A. R., Carlson R. E., Voyles W. F., Dinunno F. A. (2011). Combined inhibition of nitric oxide and vasodilating prostaglandins abolishes forearm vasodilatation to systemic hypoxia in healthy humans. *J. Physiol.*, 589 (8), 1979–1990.
82. Marshall J. M. (1998). Chemoreceptors and cardiovascular control in acute and chronic systemic hypoxia. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 31, 863–888.
83. Marshall J. M., Davies W. R. (1999). The effects of acute and chronic systemic hypoxia on muscle oxygen supply and oxygen consumption in the rat. *Exp. Physiol.*, 84, 57–68.
84. Maxwell P. H. (2005). Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. – *Exp. Physiol.*, 90, 6, 791–797.
85. Mazzeo R. S., Wolfel E. E., Butterfield G. E., Reeves J. T. (1994). Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism*, 43 (10), 1226–1232.
86. Mazzeo R., Swenson E. R. (2014). *High Altitude: Human Adaptation to Hypoxia*, Springer Science Business Media, New York, 271–284.
87. McCord G. R., Cracowski J.L., Minson C. T. (2006). Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 291(3), R596–R602.
88. Mills R., Bhatt D. L. (2004). The yin and yang of arterial inflammation. *Journal of American College of Cardiology*, 44 (1), 50–52.
89. Minson C. T. (2003). Hypoxic regulation of blood flow in humans: skin blood flow and temperature regulation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 543, 249–262.
90. Moak J. P., Goldstein D. S., Eldadah B. A., Saleem A., Holmes C., Pechnik S., Sharabi Y. (2007). Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart rhythm*, 4, 1523–1529.
91. Morrison S. F. (2001). Differential control of sympathetic outflow. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 281, R683–R698.
92. Mounier R., Pialoux V., Schmitt L., Richalet J. P., Robach P., Coudert J., Clottes E., Fellmann N. (2009). Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 106 (5), 713–720.

93. Mugai P. T., Waypa G. B., Jairaman A., Prakriya M., Dokic D., Ball M. K., Schumacker P. T. (2011). Hypoxia Triggers AMPK Activation through Reactive Oxygen Species-Mediated Activation of Calcium Release-Activated Calcium Channels. *Mol Cell Biol.* 31(17), 3531–3545.
94. Nathan A. T., Singer M. (1999). The oxygen trail: tissue oxygenation. *British Medical Bulletin*, 55 (1), 96–108.
95. Nilsson H., Aalkjaer C. (2003). Vasomotion: mechanisms and physiological importance, *Mol. Interv.*, 3, 75–89.
96. Papatheofis A., Neringa-Martinsone K., Plakane L., Aivars J. I. (2014). Nail fold capillary diameter changes in acute systemic hypoxia. *Microvascular Research*, 93, 30–33.
97. Papatheofis A., Plakane L., Circenis K., Aivars J. I. (2015). Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvascular Research*, 102, 1–5.
98. Parola M., Vajro P. (2016). Nocturnal hypoxia in obese-related obstructive sleep apnea as a putative trigger of oxidative stress in pediatric NAFLD progression. *Journal of Hepatology*, 65, 3, 470–472.
99. Parrodo E., Garcia M. A., Ramos J., Cervantes J. C., Rodas G., Capdevila L. (2010). Comparison of omega wave system and polar S810i to detect R-R interval at rest. *Int. J. Sports Med.*, 31 (5), 336–341.
100. Parthasarathi K., Lipowsky H. H. (1999). Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.*, 277, H2145–H2157.
101. Pavlisa G., Pavlisa G., Kusec V., Kolonic S. O., Markovic A. S., Jaksic B. (2010). Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD. *Eur. Cytokine Netw.*, 21 (2), 92–98.
102. Peers C., Kemp P. L. (2001). Acute oxygen sensing: diverse but convergent mechanisms in airway and arterial chemoreceptors. *Respir. Res.*, 2, 145–149.
103. Penna G. L. A. P., Garbero R. F., Neves M. F., Oigman W., Bottino D. A., Bouskela E. (2008). Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction. *Clinics*, 63 (5), 613–618.
104. Pirkmajer S., Filipovic D., Mars T., Mis K., Grubic Z. (2010). HIF-1 α response to hypoxia is functionally separated from the glucocorticoid stress response in the in vitro regenerating human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 299, 6, 1693–1700.

105. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J., Nicolet G., Richalet J. P., Fouillot J. P. (2005). Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Alt.Med. Biol.*, 6 (3), 215–225.
106. Pyke K. E., Dwyer E. M., Tschakovsky M. E. (2004). Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilation responses in the brachial artery of humans. *J. Appl. Physiol.*, 97, 499–508.
107. Ramsay J. E., Ferrell W. R., Greer I. A., Sattar N. (2002). Factors critical to iontophoretic assessment of vascular reactivity: Implications for clinical studies of endothelial dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 39 (1), 9–17.
108. Rossi M., Capri A., Di Maria C., Franzoni F., Galetta F., Santoro G. (2009). Skin blood flowmotion and microvascular reactivity investigation in hypercholesteremic patients without clinically manifest arterial diseases. *Physiol. Res.*, 58, 39–47.
109. Rossi M., Carpi A., Di Maria C., Galetta F., Santoro G. (2006). Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc. Res.*, 72 (1-2), 34–41.
110. Rossi M., Carpi A., Galetta F., Franzoni F., Santoro G. (2008). Skin vasomotion investigation: a useful tool for clinical evaluation of microvascular endothelial function? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62, 541–545.
111. Rucker M., Strobel O., Vollmar B., Roesken F., Menger M. D. (2000). Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 279, H550–H558.
112. Sakai T., Hosoyamada T. (2013). Are the precapillary sphincters and metarterioles universal components of the microcirculation? An historical review. *J. Physiol. Sci.*, 63, 319–331.
113. Salman M., Glantzounis G. K., Yang W., Myint F., Hamilton G., Seifalian A. M. (2005). Measurement of critical lower limb tissue hypoxia by coupling chemical and optical techniques. *Clin. Sci.*, 108, 159–165.
114. Saltzman D. J., Toth A., Tsai A. G., Intaglietta M., Johnson P. C. (2003). Oxygen tension distribution in postcapillary venules in resting skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 285, H1980–H1985.
115. Sandow S.L. (2004). Factors, fiction and endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31(9), 563–570.
116. Sarkar S., Banerjee P. K., Selvamurthy W. (2003). High altitude hypoxia: An intricate interplay of oxygen responsive macroevents and micromolecules. – *Molecular and Cellular Biochemistry* 253, 287–305.

117. Sasahara T., Okamoto H., Ohkura N., Kobe A., Yayama K. (2015). Epidermal growth factor induces Ca²⁺ sensitization through Rho-kinase-dependent phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in vascular smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*, 762, 89–95.
118. Sawhney R. C., Malhotra A. S., Singh T. (1991). Glucoregulatory hormones in man at high altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*, 62 (4), 286–291.
119. Schober A., Zerneck A. (2007). Chemokines in vascular remodeling. *Thromb Haemost; 97: 730–737.*
120. Segal S. S. (2005). Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*, 12, 33–45.
121. Semenza G. L. (2008). Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*, 24, 97–106.
122. Serne E. H., Gans R. O. B., Maaten J. C., Tangelder G. J., Donker J. M., Stehouwer C. D. A. (2001). Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension*, 38, 238–242.
123. Serne E. H., Ijzerman R. G., Gans R. O. B., Nijveldt R., de Vries G., Evertz R., Donker A. J. M., Stehouwer C. D. A. (2002). Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes*, 51, 1515–1522.
124. Seynhaeve A.L., Vermeulen C.E., Eggermont A.M., Ten Hagen T.L. (2006). Cytokines and vascular permeability: an in vitro study on human endothelial cells in relation to tumor necrosis factor-alpha-primed peripheral blood mononuclear cells. *Cell Biochem. Biophys.*, 44 (1), 157–169.
125. Shamim-Uzzaman Q., Pfenninger D., Kehrer C. (2002). Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. *Clin. Sci.*, 103, 267–273.
126. Shibasaki M., Low D. A., Davis S. L., Crandall C. G. (2008). Nitric oxide inhibits cutaneous vasoconstriction to exogenous norepinephrine. *J. Appl. Physiol.*, 105, 1504–1508.
127. Simmons G. H., Minson C. T., Cracowski J. L., Halliwill J. R. (2007). Systemic hypoxia causes cutaneous vasodilation in healthy humans. *J. Appl. Physiol.*, 103, 608–615.
128. Somers V. K., Mark A. L., Zavala D. C., Abboud F. (1989). Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve response to hypoxia in normal humans. *J. Appl. Physiol.*, 67, 2095–2100.

129. Sprague A. H., Khalil R. A. (2009). Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem. Pharmacol.*, 78 (6), 539–552.
130. Spurling K. J., Zammit C., Lozewicz S. (2011). Mains-powered hypoxic gas generation: a cost-effective and safe method to evaluate patients at risk from hypoxia during air travel. *Thorax*, 66, 731–732.
131. Stücker M., Struk A., Altmeyer P., Herde M., Baumgärtl H., Lübbers D. W. (2002). The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis. *J. Physiol.*, 538 (3), 985–994.
132. Szolcsanyi S. (2013). Neuroregulation of cutaneous microcirculation: the shadow of Sir Thomas Lewis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34, 11, 591–592.
133. Taylor B.J., Kjaergaard J., Snyder E.M., Olson T.P., Johnson B.D. (2011). Pulmonary capillary recruitment in response to hypoxia in healthy humans: A possible role for hypoxic pulmonary vasoconstriction? *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 177, 2, 98–107.
134. Tibirica E., Rodrigues E., Cobas R., Gomes M. B. (2007). Impairment of skin capillary recruitment precedes chronic complication in patients with type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Study*, 4, 85–88.
135. Tibirica E., Rodrigues E., Cobas R., Gomes M. B. (2009). Increased functional and structural skin capillary density in type 1 diabetes patients with vascular complication. *Diabetol. Metabol. Syndr.*, 1, 24.
136. Tsai A. G., Johnson P. C., Intaglietta M. (2003). Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol. Rev.*, 83, 933–963.
137. Ubbink D. T., Reneman R. S., Jacobs M. J. (1999). Effects of venous pressure and posture on skin capillary perfusion. *Eur. J. Clin. Invest.*, 29 (9), 737–743.
138. Vila E., Salices M. (2005). Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288 (3), H1016–H1021.
139. Wang H. M., Huang S. C. (2012). SDNN/RMSSD as a Surrogate for LF/HF: A Revised Investigation. *Modelling and Simulation in Engineering*, 2012, 1–8.
140. Wang J. S., Chen L. Y., Fu L. L., Chen M. L., Wong M. K. (2007). Effects of moderate and severe intermittent hypoxia on vascular endothelial function and haemodynamic control in sedentary men. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 100, 127–135.
141. Wang W., Winlove C. P., Michel C. C. (2003). Oxygen partial pressure in outer layers of skin of human finger nail folds. *J. Physiol.*, 549.3, 855–863.
142. Ward M.E. (1999). Dilation of rat diaphragmatic arterioles by flow and hypoxia: roles of nitric oxide and prostaglandins. *J. Appl. Physiol.*, 86 (5), 1644–1650.

143. Weir E.K., Archer S.L. (1995). The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J.*, 9 (2),183–189.
144. Wiedeman M. P. (1976). Defining the precapillary sphincter. *Microvascular Research*, 12, 71–75.
145. Wray D. W., Donato A. J., Nishiyama S. K., Richardson R. S. (2007). Acute sympathetic vasoconstriction at rest and during dynamic exercise in cyclists and sedentary humans. *J. Appl. Physiol.*, 102 (2), 704–712.
146. Zhang H., Park Y., Wu J., Chen Xp., Lee S., Yang J., Dellsperger K.C., Zhang C. (2009). Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*.,116 (3), 219–230.
147. Zhang L., Vincent M. A., Richards S. M., Clerk L. H., Rattigan S., Clark M. G., Barrett E. J. (2004). Insulin sensitivity of muscle capillary recruitment in vivo. *Diabetes*, 53, 447–453.