

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MAGISTRA DARBS

RĪGA 2016

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
BIOLOĢIJAS FAKULTĀTE
CILVĒKA UN DZĪVNIEKU FIZIOLOĢIJAS KATEDRA

**KOPĒJO AUGŠSTILBA ARTĒRIJU HEMODINAMISKO
PARAMETRU MAIŅAS UNILATERĀLAS PĒC-OKLŪZIJAS
HIPERĒMIJAS LAIKĀ**

MAĢISTRA DARBS

Darba autors: **Evelīna Urtāne**

Stud. apl. Nr. eo11028

Darba vadītājs: Dr.biol., asoc.prof. Zbigņevs Marcinkevičs

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

RĪGA 2016

ANOTĀCIJA

Pēc pēdējiem literatūras datiem ir zināms, ka pastāv būtiskas atšķirības augšējo un apakšējo ekstremitāšu artēriju reakcijās. Neskatoties uz to, joprojām ir maz pētījumu par hemodinamisko parametru maiņām kāju maģistrālajās artērijās. Īpaši aktuāls ir jautājums par asins plūsmas lineārā ātruma profila komponentiem un to maiņām dažādos apstākļos. Tāpat joprojām nav vienota priekšstata par plūsmas-izraisītās dilatācijas (FMD) reakcijām un to regulācijas mehānismiem kopējās augšstilba artērijās (CFA), kā arī par lokālā stinguma maiņām pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā.

Darba mērķis ir novērtēt kopējo augšstilba artēriju hemodinamisko parametru maiņas unilaterālas distālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas (RH) laikā.

Pētījumā kopumā piedalījās 25 veselas, jaunas sievietes, kuru vidējais vecums bija 23 ± 2 gadi, vidējais auguma garums bija 172 ± 6 cm, vidējā ķermeņa masa bija 60 ± 9 kg un vidējais ķermeņa masas indekss bija 20 ± 2 kg/m².

Pētījuma dalībniecēm tika reģistrēti un aprēķināti sekojoši CFA hemodinamiskie parametri: asins plūsmas tilpumātrums, asins plūsmas lineārais ātrums (anterogrādaiss un retrogrādaiss komponents), diametrs, diametra svārstību amplitūda, stinguma indekss β , kā arī sistēmiskie asinsrites parametri – sirdsdarbības frekvence un vidējais arteriālais asinsspiediens.

Secināts, ka:

1. Pēc-oklūzijas hiperēmijas fenomenu ietekmējošākais oklūzijas parametrs ir oklūzijas ilgums, no kura atkarīga ir gan pēc-oklūzijas hiperēmijas intensitāte un retrogrādā komponenta samazinājums, gan cirpes ātruma AUC pieaugums hiperēmijas sākuma fāzē, un pat attālinātu reģionu hemodinamikas parametri, piemēram, kontralaterālās maģistrālās artērijas plūsmas retrogrādā komponenta pieaugums.
2. Reģionāla pēc-oklūzijas hiperēmija rada ne tikai vietējas, bet arī attālinātas hemodinamikas reakcijas, tai skaitā – kontralaterālās ekstremitātes artēriju gultnē.
3. Pētījumā ir pirmreizēji novērots un pierādīts fenomens – artērijas stinguma īslaicīgs pieaugums pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā, bet fenomena skaidrojums pagaidām ir pētījumu stadijā.

Atslēgas vārdi: kopējā augšstilba artērija, pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija, plūsmas lineārā ātruma profils, plūsmas-izraisītā dilatācija, stinguma indekss β , kontralaterālā artērija

ABSTRACT

Recent literature data shows that there is significant difference between arterial reactivity in upper and lower extremities. Still there are few studies about hemodynamic parameters changes in leg arteries. Current issue is about blood flow linear velocity profile components and their changes in different conditions. Also there is no joint opinion about flow-mediated dilation (FMD) reactions and their regulation mechanisms in common femoral arteries (CFA) and local stiffness changes during post-occlusive reactive hyperemia.

The aim of this study is to evaluate common femoral arteries hemodynamic parameter changes during unilateral distal occlusion and post-occlusive reactive hyperemia (RH).

In this study participated 25 young, healthy women with average age 23 ± 2 years, average height 172 ± 6 cm, average body mass 60 ± 9 kg and average body mass index 20 ± 2 kg/m².

Following CFA hemodynamic parameters were registered: blood flow, blood flow linear velocity (anterograde and retrograde component), diameter, diameter amplitude, stiffness index β and systemic hemodynamic parameters – heart rate and mean arterial blood pressure.

Conclusions:

1. Post-occlusive hyperemia is mainly dependent on occlusion duration which affects magnitude of post-occlusive hyperemia, decrease of retrograde component, increase of shear rate AUC in hyperemia and even the parameters of distant regions hemodynamic, for example, increase of flow retrograde component in contralateral conduit artery.
2. Regional post-occlusive hyperemia affects not only local but also distant hemodynamic reactions which includes arteries in contralateral extremity.
3. This study for the first time showed short-term increase of arterial stiffness during post-occlusive hyperemia but explanation of this phenomenon is still in research.

Key words: common femoral artery, post-occlusive hyperemia, flow linear velocity profile, flow-mediated dilation, stiffness index β , contralateral artery

SATURS

ANOTĀCIJA	2
ABSTRACT	3
SATURS	4
IEVADS	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Skeleta muskuļu asinsrite.....	8
1.1.1. Asins plūsmas regulācijas mehānismi.....	9
1.2. Pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija	10
1.2.1. Reaktīvo hiperēmiju ietekmējošie mehānismi	10
1.2.2. Endotēlijs un plūsmas-izraisītā dilatācija.....	12
1.3. Asins plūsmas lineārā ātruma profils	14
1.3.1. Asins plūsmas retrogrādā komponenta ģenēze	15
1.3.2. Asins plūsmas lineārā ātruma saistība ar endotēlija funkcijām	17
1.4. Artēriju stingums.....	17
1.4.1. Artēriju stingumu noteicošie faktori	17
1.4.2. Simpatiskās nervu sistēmas aktivācijas ietekme uz maģistrālo artēriju stingumu	18
1.4.3. Ar pēc-oklūzijas reaktīvo hiperēmiju saistītas artēriju stinguma izmaiņas...20	
1.4.4. Metodes artēriju stinguma novērtējumam.....	21
1.4.5. Artēriju stinguma indekss β	23
2. MATERIĀLI UN METODEDES	24
2.1. Izmantotā aparatūra.....	24
2.1.1. Ultrasonogrāfijas iekārta TITAN	24
2.1.2. Ultrasonogrāfijas iekārta LOGIQ e.....	24
2.1.3. Finometer® MIDI (Finometer® Model-2)	25

2.1.4. Hokanson E20/AG101 sistēma	26
2.2. Pētījuma protokols	27
2.2.1. Pirmās eksperimentu sērijas protokols.....	27
2.2.2. Otrās eksperimentu sērijas protokols	28
2.3. Datu apstrāde un analīze	29
2.3.1. TITAN (SonoSite Inc.) ultrasonogrāfijas datu analīze	29
2.3.2. LOGIQe (GE Healthcare) ultrasonogrāfijas datu analīze	30
2.3.3. Daudzparametru datu analīze	31
2.4. Aprēķini un statistikas analīze	32
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	34
3.1. Asins plūsmas maiņas distālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā	34
3.1.1. Asins plūsmas lineārā ātruma profila maiņas distālas oklūzijas laikā un pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā	36
3.2. Kontralaterālās CFA hemodinamisko parametru maiņas unilaterālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā	38
3.3. Plūsmas-izraisītā dilatācija kopējā augšstilba artērijā.....	40
3.4. Oklūzijas kājas CFA stinguma maiņa pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā	45
3.4.1. Kontralaterālās CFA stinguma maiņas pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā	48
SECINĀJUMI.....	49
PATEICĪBAS.....	50
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	51

IEVADS

Pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija (RH) ir jau vairākus gadus bieži izmantota provokācijas metode hemodinamisko parametru regulācijas mehānismu novērtēšanai. Lielākā daļa maģistrālo artēriju pētījumu ir veikta uz roku artērijām, bet kāju artērijas (īpaši kopējā augšstilba artērija) ir samērā maz pētītas, neskatoties uz to, ka augšējo un apakšējo ekstremitātēm ir atšķirīgas atbildes reakcijas uz endotēlija-atkarīgiem un endotēlija-neatkarīgiem vazodilatorajiem aģentiem (Newcomer *et al* 2004), un tās ir vairāk pakļautas aterosklerozes attīstības riskam. Patāv uzskats, ka tieši maģistrālo artēriju lokālie hemodinamiskie parametri (cirpes spēki) nosaka aterosklerozes attīstības prevalenci, kas ir vērojama tieši virspusējā augšstilba artērijā. Sevišķi aterogēns faktors, kas izraisa endotēlija funkcionālos traucējumus, ir retrogrādā cirpe, kas dominē tieši apakšējo ekstremitāšu artērijās. Tapēc svarīgs un joprojām diskutabls jautājums ir maģistrālo artēriju asins plūsmas lineārā ātruma profili (signāla forma) un to izmaiņas distālas oklūzijas un RH laikā.

Nozīmīgs ir arī jautājums par kontralaterālās ekstremitātes artēriju reakcijām unilaterālas oklūzijas un RH laikā, jo šīm reakcijām joprojām nav viennozīmīga skaidrojuma (Yoshizawa *et al* 2008).

Plūsmas-izraisītā dilatācija (FMD), kas joprojām ir populāra endotēlija funkciju novērtēšanas metode *in vivo* (Green 2005), kāju artērijās tradicionāli netiek veikta. Pazeminātas endotēlija funkcijas, kam raksturīga samazināta NO bioaktivitāte, ir būtisks riska faktors aterosklerozes patoģenēzē (Widlansky *et al* 2003). Neskatoties uz to, šāds tests netiek veikts kāju maģistrālām artērijām, kas pakļautas lielākam aterosklerozes riskam. Daļēji tas ir saistīts ar to, ka FMD kāju artērijās ir pētīta samērā maz, tāpēc ir nepieciešami pētījumi šajā jomā (Kooijman *et al* 2008). No literatūras nav datu par FMD reakcijām kopējā augšstilba artērijā, kā arī joprojām nav skaidrs arī tas, kā atšķiras FMD mehānismi pēc dažādu ilgumu distālas arteriālās oklūzijas (Pyke & Tschakovsky 2005).

Ir zināms, ka arī artēriju stinguma maiņas ir saistītas ar endotēlija disfunkciju un ar to saistītām hroniskām saslimšanām. Tomēr nav daudz pētījumu, kuros būtu aprakstīts, kā maģistrālo artēriju stingums mainās RH laikā. Tāpat nav zināms, vai RH laikā novērojamas kādas izmaiņas kontralaterālās ekstremitātes artērijas stingumā.

Darba mērķis ir novērtēt kopējo augšstilba artēriju (CFA) hemodinamisko parametru maiņas unilaterālas distālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā.

Pētījumā tika izvirzītas sekojošas hipotēzes:

1. Maģistrālās artērijas oklūzijas ilgums būtiski ietekmē pēc-oklūzijas plūsmas raksturu un, līdz ar to, artērijas sienas endotēlija stimulācijas apstākļus un artērijas sienas biofizikālās īpašības.
2. Reģionāla pēc-oklūzijas hiperēmija rada ne tikai vietējas, bet arī attālinātas hemodinamikas reakcijas.

Darba uzdevumi:

1. Noskaidrot plūsmas radīto cirpes spēku, kas ir endotēlija funkcionālo aktivitāti galvenais ietekmējošais faktors, pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā.
2. Noskaidrot artērijas sienas stinguma dinamiku pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā.
3. Noskaidrot reģionālas pēc-oklūzijas hiperēmijas izraisītu attālinātu hemodinamisko reakciju esamību.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Skeleta muskuļu asinsrite

Skeleta muskuļi ir lielākais orgāns cilvēka ķermenī. Muskuļu kontrakcijas, tērējot lielu daudzumu enerģijas, aktivizē vairākus metabolisma ceļus, tādā veidā mēģinot muskuļus nodrošināt ar pieaugošo pieprasījumu pēc enerģijas (Casey *et al* 2008). Asins plūsma skeleta muskuļos ir ļoti dinamiska un ievērojami palielinās slodzes laikā, atkarībā no skābekļa pieprasījuma muskuļos (Hellsten *et al* 2012).

Miera apstākļos skābekļa patēriņš skeleta muskuļos ir zems, līdz ar to asins plūsmas tilpumātrums muskuļos ir daudz mazāks nekā vairumā citu orgānu, tas ir robežās no 5 līdz 10 mL/min/100g (Saltin *et al* 1998). Lai arī tas ir daudz mazāks nekā orgānos ar augstu metabolismu, piemēram, sirdī un smadzenēs, skeleta muskuļu asins plūsmas pieaugums, palielinoties muskuļu aktivitātei, ir daudz ievērojamāks, sasniedzot pat 80 līdz 100 mL/min/100g maksimālas slodzes laikā (Korthuis 2011).

Zemais asins plūsmas tilpumātrums muskuļos ir tādēļ, ka miera apstākļos ir relatīvi augsts bazālais vaskulārais tonuss vai daļēja pretestības artēriju un arteriolu vazokonstrikcija skeleta muskuļos. Tas rodas no raksturīgā asinsvadu gludo muskuļu miogēnā tonusa skeleta muskuļu asinsvados, kā arī no augstas simpātiskās inervācijas tajos (VanBavel *et al* 2002), (Melikian *et al* 2009).

Kopumā muskuļu asins plūsmu regulē līdzsvars starp simpātisko aktivitāti un vazokonstriktoriem no vienas puses un vazodilatoriem, kā arī savienojumiem, kas modulē simpātiskās aktivitātes efektu, no otras puses. Vazodilatāciju izraisošie savienojumi tiek veidoti lokāli skeleta muskuļu audos un izdalīti no endotēlija šūnām, sarkanajām asins šūnām un skeleta muskuļu šūnām, kā atbilde uz signālu, kas primāri saistīts ar skābekļa piegādes un pieprasījuma līdzsvaru (Hellsten *et al* 2012).

Skeleta muskuļu asinsrite dažādās ķermeņa daļās atšķiras. Lai arī bieži vien pētījumos iegūtie rezultāti par augšdelma asins plūsmu tiek ekstrapolēti uz augšstilba asins plūsmu, tas nav korekti (Thijssen *et al* 2011). Ņemot vērā vertikālo pozīciju, cilvēka kājas ir daudz vairāk pakļautas hidrostatiskajam spiedienam, salīdzinot ar rokām. Kā arī fakts, ka kāju muskuļi tiek izmantoti, lai pārvietotos, nodrošina šo muskuļu audu lielāku aktivitāti, nekā tā ir roku muskuļiem, pat mazkustīgiem cilvēkiem. Tādēļ šķiet saprotams, ka pastāv atšķirības asinsvadu funkcijās un plūsmas regulācijā roku un kāju muskuļos (Hellsten *et al* 2012).

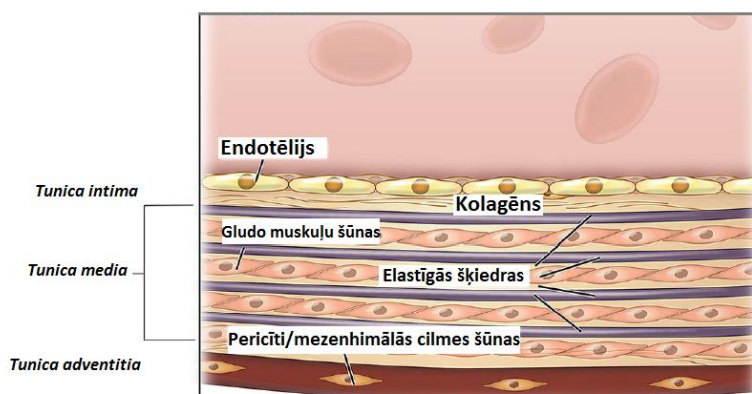
Pētījumos, kuros ir tikušas salīdzinātas rokas un kājas tiek ziņotas atšķirības vazodilatorajā atbildes reakcijā uz endotēlij-atkarīgiem un endotēlij-neatkarīgiem

savienojumiem (Newcomer *et al* 2004), kā arī α_1 -adrenergiskās atbildes reakcijas (Pawelczyk & Levine 2002). Arī novecošanas procesiem ir lielāka ietekme uz kāju artēriju endotēlija funkcijām, nekā tas ir roku artērijām (Thijssen *et al* 2011).

1.1.1. Asins plūsmas regulācijas mehānismi

Asins plūsmas regulācija tiek panākta kombinējot vairākus efektus, kam ir savstarpēja mijiedarbība (Secomb 2008). Regulācijas mehānismus var iedalīt centrālajos un lokālajos mehānismos. Pie centrālajiem mehānismiem pieskaitāma neirālā un humorālā regulācija, bet pie lokālajiem mehānismiem pieder miogēnā regulācija, metabolā kontrole, plūsmas/cirpes-inducētā vazodilatācija un mehāniskās ietekmes uz audiem (Korthuis 2011).

Plūsmas regulācijā galvenie efektori ir arteriolas un mazās artērijas, kas atrodas netālu no audu reģioniem, ko tās apgādā (Secomb 2008). Vazomotorā tonusa regulācijā piedalās visi šūnu tipi asinsvadu sienīnā.



1.1. attēls. Artērijas sienīņas šķērsriezuma shematiskais attēlojums (Van Varik *et al* 2012.)

Figure 1.1. Cross sectional schematic view of the arterial wall (Van Varik *et al* 2012.)

Ārējais šūnu slānis sastāv no perivaskulārajiem nerviem un ārpusšūnas matricsa, kas satur proteīnus, kam ir nozīmīga loma asinsvadu gludās muskulatūras funkcijās. Vidējais slānis satur asinsvadu gludās muskulatūras šūnas, kas izkārtotas perpendikulāri asinsvada lūmenam, tādējādi nodrošinot cirkulāro saspringumu. Iekšējais slānis sastāv no endotēlija šūnām, kas orientētas garenvirzienā (1.1. attēls). Tas piešķir šīm šūnām jutību pret cirpi, ko rada asins plūsma (Clifford 2011).

Reģionālā asins plūsma var tikt efektīvi regulēta lokālā līmenī, izmantojot asinsvadu spēju atbildēt uz dažādiem mehāniskiem spēkiem (piemēram, cirpes spēku), kā arī ķīmiskiem

stimuliem (piemēram, audu metabolītiem) (Thomas 2011). Tomēr pāri šai lokālajai kontroles sistēmai, ir vēl viens regulācijas līmenis, ko nodrošina centrālā neirālā aktivitāte, kas pielāgo kardiovaskulārās funkcijas, lai nodrošinātu ķermeņa, kā veseluma, funkcijas (Clifford 2011).

1.2. Pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija

Reaktīvā hiperēmija (RH) ir pārejošs asins plūsmas palielinājums, kas novērojams pēc īslaicīga oklūzijas perioda (Addor *et al* 2008). Tas var tikt uzskatīts par aizsargmehānismu, kas nodrošina strauju asins plūsmas un metabolisma atjaunošanu brīžos, kad pirms tam ir radusies oklūzija un asins plūsma ir tikusi pārtraukta (Protogerou *et al* 2002). RH apjoms atšķiras dažādos audos, piemēram, aknās un nierēs RH ir ļoti niecīga, bet miokardā un skeleta muskuļos tā ir ļoti izteikta (Koller & Bagi 2002).

Pēc-oklūzijas RH var tikt izmantota, lai sekotu līdzi dažādu slimību attīstības gaitai, un lai novērtētu kardiovaskulāro saslimšanu risku (Addor *et al* 2008). RH kā testu endotēlija funkciju novērtēšanai ieviesa Celermajer *et al* (1992). Šobrīd šī metode uzskatāma par populārāko neinvazīvo metodi, kas tiek lietota cilvēka endotēlija funkciju novērtēšanai (Pyke & Tschakovsky 2007). Arī pētnieku vidū šī metode guvusi lielu popularitāti, jo tā sniedz plašas iespējas asins plūsmas regulācijas mehānismu pētīšanā (Tikhonova *et al* 2010).

Šo testu ir samērā viegli veikt, jo gan augšdelmā, gan augšstilbā ir viegli izraisīt oklūziju, uzliekot manšeti un to uzsūknējot virs sistoliskā asinsspiediena (Addor *et al* 2008). Nav noteikts, cik ilgam jābūt oklūzijas laikam, taču parasti izvēlētais laiks ir vismaz 1 minūte (Tee *et al* 2004).

Lai gan daži autori ziņo, ka, veicot atkārtotus RH mērījumus, ja tie veikti viens pēc otra, var iegūt atšķirīgus rezultātus, jo šī procedūra var ietekmēt endotēlija vazodilatatorās atbildes reakcijas jutīgumu, tomēr, Harris *et al* (2006) un Padilla *et al* (2008) pētījumu rezultāti rāda, ka atkārtotu mērījumu veikšana rezultātus neietekmē.

1.2.1. Reaktīvo hiperēmiju ietekmējošie mehānismi

RH ir atkarīga no daudziem, savā starpā cieši saistītiem, faktoriem. Šo faktoru vidū ir miogēnie, neirogēnie, lokālie metabolie faktori, kā arī asinsvadu endotēlijs (Protogerou *et al* 2002). Visbiežāk kā nozīmīgākie tiek minēti tieši metabolie faktori. Tā kā RH apjoms (to raksturo gan relatīvais asins plūsmas pieaugums, gan RH ilgums) ir atkarīgs no oklūzijas ilguma, tiek pieņemts, ka audu izcelsmes metabolie faktori ir primārais veids, kā uzturēt

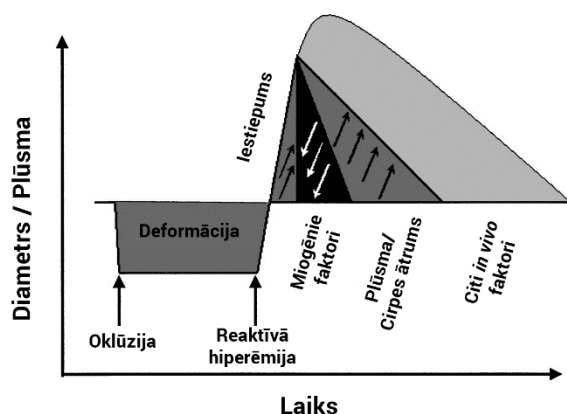
arteriolu dilatāciju pēc ilgākas oklūzijas izbeigšanas. Ir neskaitāmi metabolie faktori, kuri, kā tiek uzskatīts, izraisa RH, piemēram, adenoziņš, ATP-jutīgie kālija kanāli, prostaglandīni, NO (Koller & Bagi 2002). Adenoziņa lomu parāda, piemēram, Addor *et al* (2008) iegūtie rezultāti, ka RH ir iespējams daļēji inhibēt, farmakoloģiski bloķējot adenoziņa receptorus. Vairāki autori ir aprakstījuši RH samazinājumu NO sintāzes inhibitora L-NMMA klātbūtnē, no kā var spriest par NO lomu šajā procesā, tomēr ne visi pētījumi to apstiprina (Philpott & Anderson 2007).

Eikens & Wilcken (1973) savā eksperimentā parādīja, ka pat ekstrēmi īsi oklūzijas periodi izraisa RH. Šādos apstākļos ir maz ticams, ka metabolajiem faktoriem ir izšķirošā loma, norādot uz to, ka tur iesaistīti mehanosensitīvie mehānismi. Pēc oklūzijas izbeigšanas pēkšņais plūsmas palielinājums var aktivēt arī cirpes spēka-jutīgos mehānismus, izraisot endotēlija izcelsmes dilatoro faktoru, piemēram NO, izdalīšanos, kas var ierobežot miogēno konstrikciju un modificēt RH ilgumu. Kā arī iespējams, ka asinsvadu šūnu formas izmaiņas, kas rodas diametra izmaiņu dēļ, var izraisīt vazoaktīvu vielu atbrīvošanu.

Jaunākie pētījumu rezultāti liecina, ka papildus metabolajiem un miogēnajiem mehānismiem, endotēlija izcelsmes, plūsmas/cirpes spēka-jutīgās atbildes reakcijas arī ir iesaistītas RH attīstībā. Tomēr nav pārliecinošu pierādījumu par mehanosensitīvo mehānismu lomu RH. Iemesls tam ir tāds, ka visi pētījumi ir veikti *in vivo* apstākļos, kur nav iespējams izslēgt neirālos, humorālos, audu metabolos un citus *in vivo* faktorus (Koller & Bagi 2002).

Ir daudz faktoru, kas ietekmē RH norisi, bet ne visi šie faktori darbojas vienlaicīgi. Pēc Protogerou *et al* (2002) RH var iedalīt divās fāzēs, balstoties uz fizioloģiskajiem mehānismiem: agrīnajā fāzē un vēlīnajā fāzē. Agrīnā fāze ir aptuveni pirmās 5 sekundes pēc oklūzijas izbeigšanas. Tiek domāts, ka miogēnie mehānismi un lokālie metabolīti, kas tiek producēti oklūzijas laikā, izraisa vazodilatāciju agrīnajā RH fāzē. Šajā fāzē novērojama lielākā iespējamā asins plūsma un mazākā iespējamā asinsvadu pretestība. Endotēlija loma, visticamāk caur NO produkciju, ir svarīgāka reaktīvās hiperēmijas vēlīnajā fāzē. Asins plūsmas palielinājums izraisa mehānisku stimulāciju endotēlijam, kas savukārt veicina NO produkciju, palielinātā cirpes spēka dēļ. Vēlīnā fāze parasti tiek raksturota ar tās ilgumu.

Koller & Bagi (2002) piedāvā iespējamo modeli, kas parāda notikumu un mehānismu secību, kas atbildīgi par RH attīstību, nesadalot RH divās fāzēs (1.2. attēls) Tas parāda, ka oklūzijas laikā endotēlija šūnu deformācija aktivizē NO sintēzi caur tirozīnkināzes atkarīgajiem un neatkarīgajiem ceļiem, veicinot RH pīķa izveidošanos. Pēc oklūzijas izbeigšanas spiediena inducētais iestiepums izraisa NO atbrīvošanu no endotēlija, bet vienlaikus arī aktivizē miogēnos konstrikcijas mehānismus, stimulējot iestiepuma-aktivētos katjonu kanālus endotēlijā un gludajā muskulatūrā. Tad, kad palielinās plūsmas cirpes spēks, NO sintēze tiek aktivizēta caur tirozīna kināzes ceļu, kas arī primāri nosaka RH ilgumu.



1.2. attēls. Secīgās un paralēlās reaktīvās dilatācijas-hiperēmijas fāzes, ko izraisa deformācija, spiediens-iestiepums, plūsmas-cirpes spēks, audu metabolie faktori un citi *in vivo* faktori (Koller & Bagi 2002)

Figure 1.2. Sequential and parallel phases of reactive dilation-hyperemia elicited by deformation, pressure-stretch, flow-shear stress, and tissue-derived metabolic, and other *in vivo* factors (Koller & Bagi 2002)

Bez visa iepriekš minētā Krishnan *et al* (2011) izceļ arī RH laikā vērojamo asins plūsmas pieauguma saistību ar hidrostatisko spiedienu ekstremitātē. Tiek norādīts, ka liela nozīme ir pozai, kādā atrodas cilvēks brīdī, kad tiek veikts RH tests. Pētījumu rezultāti rāda, ka maksimālā RH asins plūsma visaugstākā ir tad, ja ekstremitāte atrodas horizontāli vai zem sirds līmeņa, bet viszemākā tad, ja ekstremitāte pacelta augšā. Bet asins plūsmas atjaunošanās laiks mazākais bija gadījumā, ja ekstremitāte atradās uz leju, bet lielākais – ja uz augšu.

1.2.2. Endotēlijs un plūsmas-izraisītā dilatācija

Endotēlijs izklāj asinsvadu iekšējo virsmu un veido strukturālo barjeru starp asinīm un asinsvadu sienīņu, novēršot plātnīšu un leikocītu adhēziju un agregāciju, kontrolējot plazmas komponentu caurlaidību, kā arī modulējot asins plūsmu (Marti *et al* 2012).

Vesels endotēlijs ir dinamisks orgāns, kas regulē asinsvadu tonusu, kā atbildi uz dažādiem stimuliem, producējot vazodilatatorus un vazokonstriktorus (Davignon & Ganz 2004). Šādi stimuli ir, piemēram, bradikinīns, acetilholīns, katecholamīni, išēmija, temperatūras izmaiņas, mehāniska stimulācija, tai skaitā cirpes spēks (Tousoulis *et al* 2012).

Palielinoties asins plūsmai asinsvadā, kā tas ir, piemēram, RH gadījumā, ir vērojama asinsvada dilatācija. Šī parādība tiek saukta par plūsmas-izraisīto dilatāciju (FMD). Schretzenmayer (Schretzenmayer 1933) bija pirmais, kas aprakstīja šo fizioloģisko atbildes

reakciju. FMD reakcija ir atkarīga ne tikai no cirpes spēka absolūtā līmeņa, bet arī no tā gradienta, ar to saprotot izmaiņas laika vienība un amplitūdas izmaiņu frekvenci (Kelm 2002).

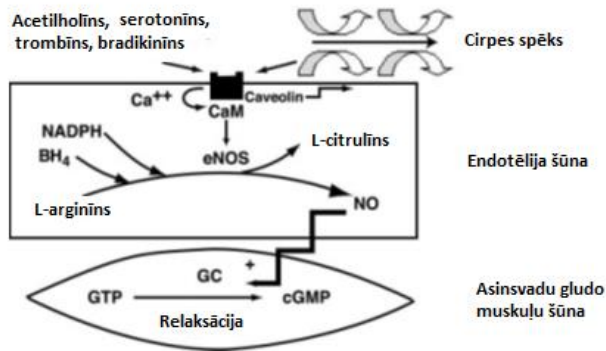
Endotēlijam ir izšķiroša loma FMD maģistrālajās artērijās (Kelm 2002). Ir vairāki mediatori, kas ir iesaistīti FMD: prostaglandīni, ATP un NO (Green *et al* 2014). Galvenais vazodilatorais aģents no šiem ir NO. Tas difundē asinsvada sienā un izraisa gludo muskuļu dilatāciju un miofibrillu relaksāciju. (Tousoulis *et al* 2012) (1.3. attēls). Johannides *et al* (1995) un Mullen *et al* (2001) pētījumu rezultāti rāda, ka NO izraisa dilatāciju, kas vērojama pēc īslaicīgas oklūzijas un tas ir tikai gadījumos, kad tiek veikta no mērījuma vietas distāla oklūzija. Gadījumā, ja oklūzijas manšete atrodas proksimāli no mērījuma vietas vai arī ir ilgstoša oklūzija, tam sekojošā FMD nav saistīta ar NO (Doshi *et al* 2001).

Līdz 2008. gadam NO-izraisīta FMD bija pierādīta vienīgi augšdelma un spieķa kaula artērijā. Tā kā augšējo un apakšējo ekstremitāšu artērijas ir ļoti atšķirīgas, bija nepieciešams apstiprināt, ka šāds fenomens vērojams arī kāju artērijās. Kooijman *et al* (2008) pierādīja, ka virspusējā augšstilba artērijā pēc 5 minūšu distālas oklūzijas, vērojama NO-izraisīta FMD. No šiem datiem var secināt, ka īsa (5 minūtes un mazāk) distāla oklūzija roku un kāju artērijās izraisa FMD, ko primāri izraisa NO.

Joprojām nav skaidri mehānismi, kā un pēc cik ilga laika NO-izraisīta FMD pārslēdzas uz ne-NO-izraisītu FMD. Mullen *et al* (2001) izsaka hipotēzi, ka ilgi palielināta cirpes spēka gadījumā būtiski ir endotēlija-neatkarīgie ceļi.

Ir daudz faktoru, kas akūti ietekmē FMD: mentāls stress (visticamāk saistībā ar kateholamīniem) (Ghiadoni *et al* 2000), cirkulējošā estrogēna un progesterona līmenis, smēķēšana, akūtas glikozes līmeņa izmaiņas, kā arī nātrijs un kalcija izmaiņas (Kelm 2002). FMD reakcijā būtisks ir arī artērijas sākotnējais diametrs. Pyke & Tschakovsky (2005) rakstā ziņo, ka mazāka izmēra maģistrālajām artērijām ir lielāka FMD reakcija pēc RH, salīdzinot ar lielajām artērijām. Tas skaidrojams ar to, ka mazākām artērijām ir lielāks cirpes ātrums.

Dažādi autori savos pētījumos uzrāda atšķirīgas FMD vērtības, jo ir izmantoti atšķirīgi protokoli (spiediens manšetē, oklūzijas ilgums, manšetes novietojums, izmeklējamās personas poza).



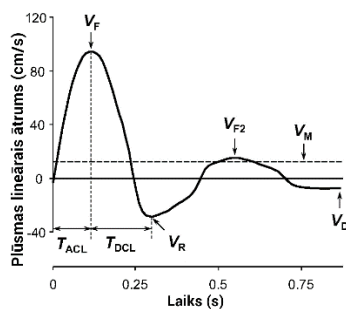
1.3. attēls. Endotēlija šūnu NO produkcija (Davignon & Ganz 2004)

Figure 1.3. Production of NO by endothelial cells (Davignon & Ganz 2004)

1.3. Asins plūsmas lineārā ātruma profils

Asins plūsmas lineārajam ātrumam artērijās var būt dažādi profili (formas). Tas atkarīgs no tā, kas tā ir par artēriju, kā arī no tā, kādā stāvoklī konkrētajā brīdī ir šī artērija (Donnelly & Hinwood 2000). Liela nozīme, ir, piemēram, cilvēka pozai, hidrostatiskajam gradientam, fiziskajai slodzei un citām hemodinamiskajām manipulācijām (Halliwill & Minson 2010). Osada & Radegran (2006) apgalvo, ka plūsmas ātruma profils nav konstants kardiovaskulārās sistēmas parametrs. Plūsmas ātruma profils visnestabilākais ir mazajās artērijās vai dažādu fizioloģisko stresu ietekmē.

Visbiežāk tiek runāts par normālu trīsfāzu plūsmu, kuras profilam ir trīs komponenti un katrs no tiem atbilst atšķirīgai arteriālās plūsmas fāzei (Donnelly & Hinwood 2000) (1.4. attēls). Anterogrādaiss komponents satur informāciju par strauju anterogrādo plūsmu, kas savu maksimumu sasniedz sistoles laikā. Retrogrādās fāzes laikā, kas notiek agrīnajā diastolē, vērojama īslaicīga plūsmas virziena maiņa. Trešajā fāzē, kas vērojama vēlīnās diastoles laikā, plūsma atkal ir anterogrāda, taču tā ir lēna, ja salīdzina ar pirmo fāzi (Padilla *et al* 2010). Augšstilba artērijā miera apstākļos vidējā, anterogrādā un retrogrādā lineārā asins plūsmas ātruma profils ir paraboliskas formas (Totossy de Zepetnek *et al* 2014).



1.4. attēls. Parametri, kas atvasināti no augšstilba artērijas asins plūsmas lineārā ātruma viļņa formas. V_F – maksimālais sistoliskais anterogrālais ātrums, V_R – maksimālais retrogrālais ātrums, V_{F2} – maksimālais diastoliskais anterogrālais ātrums, V_M – vidējais ātrums, V_D – beigu diastoles ātrums, T_{ACL} – paātrinājuma laiks, T_{DCL} – ātruma samazināšanās laiks (Hashimoto & Ito 2010)

Figure 1.4. Parameters derived from the ensemble-averaged femoral velocity waveform. V_F – systolic forward peak velocity, V_R – reverse peak velocity, V_{F2} – diastolic forward peak velocity, V_M – time-averaged mean velocity, V_D – end-diastolic velocity, T_{ACL} – acceleration time, T_{DCL} – deceleration time (Hashimoto & Ito 2010)

Šāds, trīsfāzisks, ir, piemēram, augšstilba artērijas un augšdelma artērijas asins plūsmas profils, atrodoties miera stāvoklī. Tajā pašā laikā ir arī gadījumi, kad plūsma ir divfāziska, jo nesatur otro retrogrādo komponentu vai vienfāziska jeb pilnīgi anterogrāda (Hashimoto & Ito 2010). Pilnīgi anterogrāds lineārā ātruma profils ir, piemēram, miega un smadzeņu artērijās (Halliwill & Minson 2010). Arī pēc-oklūzijas RH laikā asins plūsmas profils var izmainīties no trīsfāziska uz pilnīgi anterogrādu jeb vienfāzisku un tiek uzskatīts, ka galvenie faktori, kas to nosaka, ir artērijas gultnes perifērā pretestība, un arī pati gultnes ģeometrija (Padilla *et al* 2010).

1.3.1. Asins plūsmas retrogrādā komponenta ģenēze

Lai arī asins plūsmas profili ir ļoti plaši pētīti, joprojām nav pilnīgas skaidrības un zinātnieku vienprātības par to, kādi faktori nosaka plūsmas retrogrādā komponenta ģenēzi (Ade *et al* 2012) un tā lielumu ietekmējošiem faktoriem. Tomēr ir vairāki pieņēmumi, kas šo fenomenu mēģina izskaidrot.

Tā kā pulsa spiediena amplifikācija pēc definīcijas nozīmē augstāku sistolisko un pulsa spiedienu perifērajās, piemēram, augšstilba artērijās, nekā centrālajā aortā, tas dabiski ģenerē apgrieztu (perifēri-centrālo) spiediena gradientu vēlīnās sistoles un agrīnās diastoles laikā, kas seko centrāli-perifērajam spiediena gradientam, kas rodas no izgrūšanas fāzes agrīnajā sistolē. Rezultāti rāda, ka šis apgrieztais spiediena gradients ir atbildīgs par retrogrādo plūsmu augšstilba artērijā (Hashimoto & Ito 2010).

Padilla *et al* (2010) norāda, ka akūti palielināts asinsspiediens samazina retrogrādo plūsmu un tas varētu būt saistīts ar izmaiņām spiediena gradientā artērijā. Ideja, ka spiediena gradients var ietekmēt oscilējošas plūsmas profilu perifērajās artērijās, tika aprakstīta jau 20. gs. vidū, to darīja McDonald (1955). Viņa eksperiments parādīja, ka ir iespējams paredzēt

retrogrādo plūsmu katrā sirdsdarbības ciklā, nelielu brīdi radot pārejošu negatīvu spiediena gradientu starp vienu augšupejošu un vienu lejupejošu punktu.

Casey *et al* (2012) ziņo, ka jauniem cilvēkiem akūts muskuļu simpātisko nervu aktivitātes (MSNA) palielinājums ir saistīts ar palielinātu retrogrādo plūsmu. Tiek apgalvots, ka simpātiskā nervu sistēma ir noteicošais faktors, kas ietekmē artēriju asins plūsmas profilu. Autori izdara secinājumus, ka, cilvēkam novecojot, pieaug plūsmas retrogrāda komponents, jo, pirmkārt, ir palielināta α -adrenerģiskā vazokonstrikcija, otrkārt, ir samazināta NO biopieejamība lejupejošajos pretestības asinsvados un, treškārt, līdz ar vecumu samazinās β -adrenerģiskā vazodilatācija. Arī Thijssen *et al* (2009) norāda, ka retrogrādā plūsma rodas no palielināta tonusa lejupejošajās pretestības asinsvadu gultnēs, kā arī piebilst, ka, tā kā novecošanās, hipertensija un aptaukošanās ir stāvokļi, kuriem raksturīgs paaugstināts perifērais vaskulārais tonuss, to sekas var būt paaugstināts retrogrāda ātrums augšupejošajās perifērajās artērijās.

Arī Padilla *et al* (2010) pētījumi rāda, ka akūts MSNA palielinājums izraisa retrogrādā komponenta palielināšanos. Kā arī, tiek norādīts, ka slodzes laikā simpātiskajai nervu sistēmai ir būtiska loma tajā, ka nenodarbinātajā ekstremitātē pieaug asins plūsmas retrogrādā daļa. Tomēr Thijssen *et al* (2009) pētījumi rāda, ka kontralaterālajā ekstremitātē nekādas izmaiņas nav vērojamas un tādēļ secina, ka tas nav sistēmisks efekts. Totosy de Zepetnek *et al* (2014) pētījums liecina, ka virspusējā augšstilba artērijā pēc-oklūzijas RH laikā, kontralaterālajā ekstremitātē nav novērojamas asins plūsmas profila izmaiņas.

Hashimoto & Ito (2010) apgalvo, ka trīsfāziskas plūsmas gadījumā (kāda ir augšstilba artērijā) diastoliskai jeb otrajai anterogrādai plūsmai ir tie paši noteicošie faktori, kas retrogrādai plūsmai, ieskaitot pulsa amplifikāciju, aortas stingumu un perifēro viļņa atstarošanos. Rezultāti liecina, ka augšstilba artērijas diastoliskā anterogrādā plūsma, vismaz daļēji, rodas no retrogrādās plūsmas. Citiem vārdiem sakot, asinis vispirms, retrogrādās plūsmas dēļ, vēlīnās sistoles un agrīnās diastoles laikā, uzkrājas elastīgajā aortā un tad, aortas elastīguma dēļ, diastoles vidusdaļā, izplūst no aortas. To sauc par Windkessel efektu, kuru aprakstījis vācu fiziologs Otto Franks (Frank 1899). Šāda pāreja no retrogrādās uz anterogrādo plūsmu var notikt arī atstarotā spiediena viļņa sekundārās atstarošanās dēļ. Tādēļ, ka augšstilba artērijā retrogrādā plūsma parasti ir lielāka, nekā diastoliskā anterogrādā plūsma, šķiet pareizi pieņemt, ka daļa retrogrādās plūsmas kļūst par anterogrādo plūsmu iekšējos orgānos, bet pārējā plūst uz apakšējām ekstremitātēm.

1.3.2. Asins plūsmas lineārā ātruma saistība ar endotēlija funkcijām

Asins plūsmas profilu pētījumi ir nozīmīgi, jo asins plūsmas lineārā ātruma komponenti ir cieši saistīti ar endotēlija funkcijām, savukārt endotēlija disfunkcija tiek saistīta ar aterosklerozes attīstību (Totasy de Zepetnek 2014). Ir pierādīts, ka hroniski palielināta anterogrādā asins plūsma un cirpes spēks, kas, piemēram, sasniegts fiziskas slodzes laikā, caur FMD uzlabo endotēlija funkcijas. Un pretēji – retrogrādā un oscilatorā cirpe ir saistīta ar pro-aterosklerotisku stāvokli un pavājinātām endotēlija funkcijām (Ade *et al* 2012).

Retrogrādās plūsmas ietekme uz endotēlija funkcijām var atšķirties dažādās artērijās. Piemēram, augšdelma artērija nav pakļauta izteiktam aterosklerozes riskam, savukārt augšstilba artērijām ir bieži vērojamas ar aterosklerozi saistītas komplikācijas (Schreuder *et al* 2014). Totasy de Zepetnek (2014) ziņo, ka, lai gan tieši apakšējo ekstremitāšu artērijas ir daudz jutīgākas pret aterosklerozes attīstību, lielākā daļa pētījumu ir veikta saistībā ar augšdelma artērijām, kas neļauj pētījumos iegūtos rezultātus korekti interpretēt. Tiek pieminēts arī tas, ka virspusējā augšstilba artērijā ir daudz lielāks retrogrādais lineārais ātrums, nekā tas ir augšdelma artērijā. Tas, kopā ar turbulenci, kas veidojas anatomiskās struktūras dēļ, pakļauj virspusējo augšstilba artēriju lielākam aterosklerozes attīstības riskam.

1.4. Artēriju stingums

Artērijas stingums ir termins, ko izmanto, lai aprakstītu artērijas spēju palielināt un samazināt lūmena diametru sirdsdarbības cikla laikā. Citi termini, piemēram, artērijas compliance un elastīgums ir artērijas stinguma dažādi aspekti. Lai gan šie termini savā starpā ir saistīti, tie nav sinonīmi (O'Rourke & Stassen 2002). Cavalcente *et al* (2011) raksta, ka ar terminu stingums jāsaprot artēriju sieniņu spēja pretoties deformācijai.

Artēriju stingums dod norādi par kardiovaskulārajām saslimšanās un mirstību, kā arī tiek uzskatīts, ka tam ir nozīmīga loma kardiovaskulāro slimību attīstībā (Bianchini *et al* 2007). Tas atkarīgs no asinsvadu sieniņu struktūras un funkcijām (Catalano *et al* 2013).

1.4.1. Artēriju stingumu noteicošie faktori

Lielajās un vairāk elastīgajās artērijās, piemēram, aortā un tās lielajos zaros, stingumu, pirmkārt, nosaka ārpusšūnas matricsa proteīni – elastīns un kolagēns (Marti *et al* 2012).

Elastīna un kolagēna proporciju artēriju sienīnās regulē lēns veidošanās un noārdīšanās process. Izjaukts līdzsvars parasti noved pie augstāka kolagēna sastāva un samazināta elastīna daudzuma, līdz ar to samazinās artērijas elastība (Zieman *et al* 2005). Elastīgums noteiktā artērijas segmentā nav konstants, bet tas ir atkarīgs no spiediena. Palielinoties spiedienam, palielinās relatīvi neelastīgo kolagēna šķiedru rekrutācija, kam seko elastības samazināšanās (Avolio *et al* 1998). Virzienā uz perifēriju elastīna-kolagēna attiecība samazinās, līdz ar to artēriju stingums ir lielāks (Marti *et al* 2012).

Ārpusšūnas matriksa proteīni artērijas sienīnā nav vienīgais faktors, kas ietekmē sienīnas elastīgumu. Būtiska nozīme ir arī endotēlijam un artēriju sienīņu gludās muskulatūras apjomam un tonusam (Janic *et al* 2014). Īpaši liela hipertrofijas un gludās muskulatūras tonusa loma ir mazajās artērijās un arteriolās (Marti *et al* 2012).

Artēriju tonusu ietekmē virkne faktoru, piemēram, cirpes spēks, parakrīnie mediatori (angiotenzīns II, endotelīns, NO) (Vane *et al* 1990). Piemēram, samazināta NO biopieejamība pavājina asinsvadu gludās muskulatūras relaksāciju un tādā veidā izraisa funkcionālu artēriju stinguma palielināšanos. Arī pats artēriju stingums var izjaukt endotēlija funkcijas un NO atbrīvošanu, tādā veidā tikai paātrinot stinguma palielināšanās procesu (McEniery *et al* 2006).

Bez iepriekš minētajiem faktoriem ir identificētas arī vairākas ģenētiskās ietekmes uz artēriju stingumu. Piemēram, polimorfisms fibrillīna-1, angiotenzīna II 1. tipa receptoru un endotelīna receptoru gēnos ir saistīts ar stingumu. Arī angiotenzīnkonvertējošā enzīma I/D polimorfisms netieši tiek saistīts ar artēriju stingumu (Medley *et al* 2002).

Artēriju stingums palielinās arī līdz ar vecumu, kā arī cilvēkiem, kam ir hipertensija (Cecelja & Chowienzyk 2012) un smēķētājiem (Mahmud & Feely 2003). Tiek minēts, ka arī metabolais sindroms ietekmē artēriju stingumu, (Oliveira Alvim *et al* 2013) kā arī tas, ka izturības treniņi palielina artēriju stingumu un paaugstina pulsa spiedienu, bet aerobā slodze veicina pretēju efektu (Bertovic *et al* 1999).

1.4.2. Simpatiskās nervu sistēmas aktivācijas ietekme uz maģistrālo artēriju stingumu

Simpatiskā nervu sistēma (SNS) ir asinsvadu tonusa neiroģenās kontroles efektors, inducējot galvenokārt mazo pretestības artēriju vazokonstrikciju (Wallin & Charkoudian 2007). Šobrīd ir zināms, ka SNS var tiešā veidā modulēt arī lielo jeb maģistrālo artēriju funkcionālās

un mehāniskās īpašības (Bruno *et al* 2012). Artēriju stingums ir viens no parametriem, ko lieto, lai raksturotu artēriju sienīņu mehāniskās īpašības.

Artēriju stingumu ietekmē ne tikai asinsvadu sienīņu strukturālās izmaiņas (izmaiņas elastīna un kolagēna attiecībā), bet to lielā mērā ietekmē arī asinsvadu gludo muskuļu šūnu tonuss, ko regulē gan endotēlija šūnu signalizācija, gan SNS (Wilkinson & McEniery 2004). SNS var ietekmēt artēriju sienīņu mehāniskās īpašības gan netieši – pasīvi palielinot arteriālo spiedienu, gan tieši – mainot gludo muskuļu šūnu tonusu. Ne tikai akūtas SNS aktivitātes izmaiņas ietekmē artēriju stingumu. Hroniskām izmaiņām ir vērojams trofisks efekts uz artēriju sienīņām, tādējādi palielinot artēriju stingumu (Brujins *et al* 1998).

Casey *et al* (2011) raksta, ka joprojām nav zināms, vai SNS aktivitātei ir noteicošā loma centrālo artēriju elastīgo īpašību modulēšanā. Šajā jomā ir bijuši daudzi pētījumi, taču pētnieku vidū joprojām nav vienprātības šajā jautājumā.

Mangoni *et al* (1997), salīdzinot datus par kopējo miega artēriju un augšstilba artēriju, secina, ka stinguma palielināšanās SNS aktivitātes ietekmē ir novērojama gan lielajās elastīgā tipa artērijās, gan muskuļu tipa artērijās. Veicot pētījumu par spieķa kaula artēriju un miega artēriju, pie šāda secinājuma nonākuši arī Casey *et al* (2011). Turpretim Lydakis *et al* (2008) izdara secinājumus, ka maģistrālajās artērijās elastīgās īpašības modulē galvenokārt asinsspiediens un tam nav saistības ar SNS aktivitāti.

Sonesson *et al* (1997) pētījumā tika izdarīti secinājumi, ka palielināta SNS aktivitāte neizmaina abdominālās aortas sienīņas mehāniskās īpašības, līdz ar to nemainās artērijas stingums.

Dati par miega artērijas stingumu vairākos pētījumos nedaudz atšķiras. Kosch *et al* (2002) secina, ka miega artērijas stingums nav atkarīgs no SNS aktivitātes, taču ir vairāki citi pētnieki, kas pierāda, ka SNS aktivitāte palielina miega artērijas stingumu (Mangoni *et al* 1997, Swierblewska *et al* 2010, Casey *et al* 2011, Hering *et al* 2011).

Saistībā ar augšdelma artēriju, dati ir ļoti pretrunīgi. Kosch *et al* (2002) uzskata, ka SNS aktivitāte nav saistīta ar stingumu šajā artērijā, tomēr Swierblewska *et al* (2010) ziņo par pretējiem rezultātiem. Bjarnegard *et al* (2004) pētījuma secinājumi sniedz iespējamo šo atšķirību izskaidrojumu. Rezultāti rāda, ka palielināta SNS aktivitāte nemaina proksimālās augšdelma artērijas mehāniskās īpašības, pretēji iepriekšējiem ziņojumiem par muskuļu tipa distālo augšdelma artēriju. Tas norāda, ka artērijas reakcijas visā artērijas garumā nav vienādas, tās atšķiras elastīgā tipa daļā un muskuļu tipa daļā. Tas nozīmē, ka nākotnes pētījumos būtu nepieciešams šīs abas daļas nodalīt vienu no otras. Tomēr šis secinājums nesakrīt ar Casey *et al* (2011) vispārīgā secinājumu, ka stinguma palielināšanās SNS aktivitātes ietekmē ir novērojama gan lielajās elastīgā tipa artērijās, gan muskuļu tipa artērijās.

Ir daudz pētījumu par spieķa kaula artēriju. Rezultātos ir diezgan liela līdzība. Boutouyrie *et al* (1994), Giannattasio (1994), Casey *et al* (2011), Prodel *et al* (2015) dati rāda, ka SNS aktivitātes ietekmē palielinās spieķa kaula artērijas stingums. Tomēr ir arī dati, kas ir pretēji. Boutouyrie *et al* (1994) ziņo par stinguma palielināšanos aukstuma testa ietekmē, tomēr Joannides *et al* (1995) secināja, ka aukstuma testa laikā spieķa kaula artērijas stingums samazinājās jeb pieauga artērijas sienīgas elastība.

1.4.3. Ar pēc-oklūzijas reaktīvo hiperēmiju saistītas artēriju stinguma izmaiņas

Artēriju stinguma izmaiņas un to mehānisms RH laikā nav daudz pētīts (Kamran *et al* 2010). Pētījumi ir veikti galvenokārt saistībā ar augšējo ekstremitāšu artērijām. Tas, kādā veidā artēriju stingums ir saistīts ar maģistrālo artēriju un mikrocirkulācijas vazoreaktivitāti, joprojām nav pilnībā skaidrs.

Lai arī artēriju stingumu ietekmē galvenokārt ārpusšūnas matricsa proteīnu strukturālās izmaiņas, endotēlija un gludo muskuļu šūnas var ietekmēt artēriju sienīgu viskoelastīgās īpašības un tādējādi ietekmēt artēriju stingumu (Malik *et al* 2008). Ar endotēliju saistītie faktori, ieskaitot NO, ietekmē dažādus bioloģiskos procesus artēriju sienīgās, tai skaitā, gludo muskuļu reaktivitāti un tie var gan īstermiņā, gan ilgtermiņā ietekmēt artēriju stingumu (Vallance & Chan 2001). Asinsvadu gludā muskulatūra lielā mērā nosaka artēriju stingumu tieši muskuļu tipa artērijās (Davidson *et al* 2005).

Kamran *et al* (2010) pētījuma rezultāti parāda, ka pēc-oklūzijas RH radītās asinsvadu tonusa izmaiņas un endotēlija atbrīvotais NO akūti ietekmē miega artērijas – radiālo pulsa viļņa izplatīšanās ātrumu (PWV). Normotensīviem cilvēkiem bija vērojams būtisks PWV samazinājums pirmajā RH minūtē (-16%), kam sekoja pakāpeniska atjaunošanās līdz sākotnējam līmenim. Arī Naka *et al* (2006) pētījumā vērojams līdzīgs rezultāts – PWV samazinājums RH sākumā bija 14%.

Davidson *et al* (2005) pētījums, kurā tika mērīts augšdelma artērijas – radiālais PWV pēc-oklūzijas RH laikā, parādīja, ka pēc 2, 5 un 13 minūšu ilgas augšdelma arteriālās oklūzijas nav vērojams būtisks PWV samazinājums, tomēr pēc 20 minūšu ilgas augšdelma arteriālās oklūzijas PWV samazinājums ir būtisks. Tiek secināts, ka augšdelma oklūzija samazina PWV, kas savukārt, norāda uz palielinātu elastību (samazināts stingums). No šiem rezultātiem secināms, ka tas, cik liels būs PWV samazinājums tiešā mērā atkarīgs no oklūzijas ilguma.

Giannattasio *et al* (2001) arī norāda, ka fiziskai slodzei var būt lokāls efekts uz artēriju mehāniskajām īpašībām. Pētījuma rezultāti parāda, ka sportistiem, kam ir asimetriska augšējo ekstremitāšu slodze, vadošajai rokai augšdelma artērijas stingums ir būtiski mazāks, nekā netrenēta cilvēka vadošajai rokai. Tomēr otrai rokai šādas atšķirības nav vērojamas. Kā arī abām personu grupām vērojams būtisks artēriju stinguma samazinājums pēc-oklūzijas RH laikā abās rokās, tomēr artēriju stinguma samazinājums trenēto cilvēku vadošajā rokā ir ievērojami lielāks, nekā netrenēto cilvēku vadošajā rokā.

Ramsey *et al* (1995) atzīmē, ka asins plūsmas izraisīts palielinājums artēriju elastīgumā veicina vispārējo kardiovaskulāro efektivitāti, piemēram, lielas slodzes gadījumā.

1.4.4. Metodes artēriju stinguma novērtējumam

Artēriju stinguma neinvazīvam novērtējumam var izmantot kādu no trim galvenajām pieejām, kas ir, pirmkārt, pulsa viļņa izplatīšanās ātruma (PWV) mērīšana, otrkārt, pulsa viļņa formas analīze (PWA), treškārt, mērījumi, kas iekļauj arteriālo spiedienu un artērijas diametru (McVeigh *et al* 2002).

Ir liels daudzums dažādu indeksu (1. tabula), kurus var izmantot, lai aprakstītu artēriju stingumu. Kā tas parasti ir gadījumos, kad pastāv vairāki indeksi, arī šajā gadījumā nav pierādīts, ka kāds no šiem indeksiem būtu pārāks par citiem, kā arī tiem visiem ir kādas problēmas, kas saistītas ar mērījumiem un datu interpretāciju (Mackenzie *et al* 2002).

1. tabula

Artēriju stinguma indeksi (Mackenzie *et al* 2002)

Table 1

Indices of arterial stiffness (Mackenzie *et al* 2002)

Nosaukums	Definīcija	Mērījumu metodes
Elastības modulis	Spiediena izmaiņas, kas nepieciešamas, lai teorētiski palielinātu diametru par 100% no miera diametra $(\Delta P \times D)/\Delta D$ (mmHg)	Ultrasonogrāfija, MRI
Junga modulis	Elastības modulis uz laukuma vienību $(\Delta P \times D)/(\Delta D \times h)$ (mmHg/cm) (<i>h</i> – artērijas sienas biezums)	Ultrasonogrāfija, MRI
Artērijas elastība	Relatīvās diametra izmaiņas pie dotajām spiediena izmaiņām $\Delta D/(\Delta P \times D)$ (mmHg ⁻¹)	Ultrasonogrāfija, MRI

Artērijas compliance	Absolūtās diametra (vai laukuma) izmaiņas pie dotajām spiediena izmaiņām $\Delta D/\Delta P$ (cm/mmHg) vai (cm ² /mmHg)	Ultrasonogrāfija, MRI
PWV	Pulsa viļņa izplatīšanās ātrums noteiktā artērijas segmentā $Distance/\Delta t$ (cm/s)	Spiediena viļņa forma, Ultrasonogrāfija, MRI
Augmentācijas indekss	Otrā un pirmā sistoliskā pīķa starpības attiecība pret pulsa spiedienu, kas izteikta procentos	Spiediena viļņa forma
β stinguma indekss	$\ln(\text{sistoliskais/diastoliskais spiediens})$ attiecība pret relatīvajām diametra izmaiņām $\beta = \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) \cdot \frac{D}{\Delta D}$	Ultrasonogrāfija

Mēģinot aprakstīt artēriju stingumu, pastāv vairākas fundamentālas problēmas. Artēriju vidējais apvalks (*Tunica media*) sastāv no kolagēna un elastīna sajaukuma, līdz ar to pastāv nelineāra sakarība starp spiedienu un diametru. Tādēļ stingums var tikt vienīgi kvantificēts pie noteikta spiediena līmeņa kā līknes tangenss. Turklāt kolagēns un elastīns ir saistīti ar gludajiem muskuļiem, kuru aktivitāte modulē katra ietekmi uz artēriju stingumu. Turklāt izmērītais stingums mainās līdz ar gludo muskuļu tonusu – ko ietekmē neirālā aktivitāte, hormoni vai lokāli producētas vazomotoras vielas, tai skaitā, endotēlija izdalītais NO. Un visbeidzot, muskuļu tipa artērijām piemīt spontāna vazomotora aktivitāte, kas izmaina diametru un sienas stingumu (O'Rourke & Staessen 2002).

PWV no miega artērijas līdz augšstilba artērijai sniedz reģionālu asinsvadu elastības novērtējumu un var tikt uzskatīts par “zelta standarta” metodi artēriju stinguma novērtēšanā (Bianchini *et al* 2007). Šī ir arī klīniski visbiežāk izmantotā metode, tomēr šī metode sniedz informāciju par vidējo artēriju stingumu relatīvi garā artēriju posmā, taču, kā zināms, artēriju mehāniskās īpašības ļoti atšķiras dažādās artēriju vietās. Turklāt vairākas patoloģijas saistītas tieši ar lokālām artēriju stinguma izmaiņām un, izmantojot PWV metodi, lokālas izmaiņas pamanīt dažkārt var būt grūti (Huang *et al* 2016).

PWV metodei ir arī vairāki citi trūkumi, piemēram, tas, ka nav pieejas centrālajām artērijām un ir jāizmanto tuvāk ķermeņa virsmai esošās artērijas. Kā arī ir grūti noteikt patieso attālumu starp divām artērijām, jo attālums tiek mērīts uz ķermeņa virsmas. Mērījumi kļūst neprecīzi, ja mērāmie punkti atrodas tuvu viens otram, tādēļ mērījumiem var izmantot tikai lielās artērijas (Mackenzie *et al* 2002).

1.4.5. Artēriju stinguma indekss β

1980. gadā Hayashi *et al* (1980) piedāvāja artēriju stingumu novērtējumam izmantot stinguma indeksu β , kas tiek aprēķināts sekojoši:

$$\beta = \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) \cdot \frac{D}{\Delta D},$$
 kur P_s – sistoliskais spiediens, P_d – diastoliskais spiediens, D – artērijas diametrs, ΔD – artērijas diametra izmaiņas, atkarībā no asinsspiediena starpības.

Stinguma indekss β ir viens no marķieriem, kas klīniski tiek bieži lietots. Šim indeksam ir priekšrocība, ka tas tiek atvasināts no lokālā artērijas diametra un asinsspiediena izmaiņām (Jurasic *et al* 2009).

Lai arī šī parametra aprēķināšanai nepieciešams izmantot sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena vērtības, tas ir relatīvi neatkarīgs no īslaicīgām asinsspiediena izmaiņām, jo tiek izmantota logaritmiska sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena attiecības pārvēršana (Rhee *et al* 2008). Stinguma indeksa β ierobežojums ir tāds, ka tas ir izmantojams tikai lokālam artērijas segmentam (Shirai *et al* 2013). Tomēr atsevišķos gadījumos tā var tikt uzskatīta par svarīgu priekšrocību, attiecībā pret citām metodēm.

Artērijas diametra noteikšanai parasti tiek lietota ultrasonogrāfijas metode. Artēriju sieniņu attēli tiek ierakstīti un tiek reģistrēts minimālais un maksimālais artērijas diametrs (Bianchini *et al* 2007). Šīs metodes būtiska priekšrocība ir tā, ka tā ir neinvazīva, tomēr ir arī trūkumi, piemēram, nepieciešamais aprīkojums ir salīdzinoši dārgs, kā arī operatoram nepieciešamas zināšanas un iemaņas, jo šī metode ir ļoti atkarīga no lietotāja. Tādēļ iegūtos rezultātus ir ļoti grūti vai pat neiespējami atkārtot (Oliver & Webb 2003). Kā arī sliktas kvalitātes ultrasonogrāfijas attēls nevar tikt izmantots, lai noteiktu artērijas diametra izmaiņas (Bianchini *et al* 2007).

Lai arī iepriekš tika minēts, ka stinguma indeksa β vērtības ir relatīvi neatkarīgas no īslaicīgām asinsspiediena izmaiņām, daži autori tomēr uzsver, ka tā ir problēma, ka šī indeksa aprēķināšanai nepieciešams izmantot asinsspiediena vērtības. Vairums pētījumu izmanto augšdelma artērijas asinsspiedienu, kad novērtē aortas un miega artērijas stingumu. Tomēr tad tiek pieņemts, ka asinsspiediens aortā un miega artērijā ir līdzīgs tam, kas ir augšdelma artērijā. Taču pulsa spiediens nav konstants visās artērijās (Mackenzie *et al* 2002). Sistoliskais pulsa spiediens perifērajās muskuļu tipa artērijās ir lielāks, nekā centrālajās elastīgajās artērijās, piemēram, aortā un miega artērijās. Jautājums, vai lokāli izmērīts artērijas stingums var atspoguļot stingumu citās artērijās, joprojām paliek neatbildēts (Rhee *et al* 2008).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījums tika veikts Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedrā laikā no 2014. gada septembra līdz 2016. gada aprīlim. Pētījumā kopumā piedalījās 25 sievietes.

Pētījumā izmantotās metodes apstiprināja LU Ētikas izpētes komisija, pētījuma dalībnieces tika iepazīstinātas ar pētījuma protokolu un apliecināja savu brīvprātīgo piekrišanu piedalīties pētījumā.

2.1. Izmantotā aparatūra

2.1.1. Ultrasonogrāfijas iekārta TITAN

Lai reģistrētu artērijas diametra un asins plūsmas lineārā ātruma izmaiņas (1. mērījuma protokols – oklūzijas kāja), tika izmantota ultrasonogrāfijas iekārta – TITAN (SonoSite, Inc., Bothell WA, USA) (2.1. attēls). Pētījumā tika izmantota L38/5-10 MHz 38 mm lineārā zonde, kurai maksimālais skaņas iespiešanās dziļums ir 6.5 cm. Ar šo zondi iespējams iegūt krūšu, asinsvadu, nervu un muskuļu attēlus.

Mērījuma laikā tika pārmaiņus izmantoti ultrasonogrāfijas B-režīms un Doplera režīms.



2.1.attēls. Ultrasonogrāfs TITAN (SonoSite, Inc., Bothell WA, USA)

Figure 2.1. Ultrasound Doppler TITAN (SonoSite, Inc., Bothell WA, USA)

2.1.2. Ultrasonogrāfijas iekārta LOGIQ e

Artērijas diametra un asins plūsmas lineārā ātruma izmaiņas (1. mērījuma protokols – kontralaterālā kāja; 2. mērījuma protokols – oklūzijas kāja) tika reģistrētas ar ultrasonogrāfijas iekārtu GE LOGIQ e (GE Healthcare, USA) (2.2. attēls).

Pētījumā tika izmantota 12L-RS 5.0-13.0 MHz 12.7 x 47.1 mm lineārā zonde, kurai maksimālais skaņas iespiešanās dziļums ir 10 cm. Ar šo zondi iespējams iegūt vairogdziedzera, asinsvadu, nervu un muskuļu attēlus.

Iekārtai iespējams Duplex režīms, kurš dod iespēju visa mērījuma laikā vienlaicīgi un nepārtraukti pierakstīt gan artēriju B-režīmā, gan asins plūsmas lineāro ātrumu Doplera režīmā.

Doplera ultrasonogrāfijas pamatā ir fizikāla parādība – Doplera efekts (Boote 2003). Ar šo metodi tiek fiksētas frekvences izmaiņas atstarotajiem viļņiem no kustīga ķermeņa. Lai reģistrētu kustību, ultrasonogrāfijas iekārta raida ultraskaņas impulsu sēriju.

Doplera frekvenci aprēķina pēc vienādojuma:

$$f_{Dop} = \frac{2V \cdot F}{3 \cdot 10^8} \cdot \cos\theta, \text{ kur } V - \text{asins plūsmas ātrums, } F - \text{ultraskaņas viļņu frekvence (Hz), } \theta -$$

leņķis starp asins plūsmas virzienu un skaņas viļņiem. Izejot no šī vienādojuma, redzams, ka ar Doplera ultraskaņas metodi iespējams aprēķināt asins plūsmas ātrumu (Deane 2002).



2.2.attēls. Ultrasonogrāfs LOGIQ e (GE Healthcare, USA)

Figure 2.2. Ultrasound LOGIQ e (GE Healthcare, USA)

2.1.3. Finometer® MIDI (Finometer® Model-2)

Abos eksperimenta protokolos nepārtraukts sistēmisko asinsrites parametru pieraksts tika veikts ar iekārtu Finometer® Model-2 (FMS, Finapres Medical Systems B.V., The Netherlands) (2.3. attēls).

Finometer® MIDI ir mērierīce neinvazīvai, nepārtrauktai asinsspiediena mērīšanai, ko izmanto, lai reģistrētu brahiālās artērijas spiedienu, izmantojot pirksta arteriālā spiediena mērījumus.

Pirksta manšetē ir iebūvēts infrasarkanā starojuma pletizmogrāfs, kas sastāv no infrasarkanā starojuma avota un detektora. Asinis absorbē infrasarkanā starojumu, un artēriju diametra pulsācijas sirdsdarbības cikla laikā izraisa pulsācijas detektora signālā (Imholz *et al.*

1998). Manšetes dinamiska pulsēšana nodrošina to, ka spiediens manšetē un intra-arteriālais spiediens ir vienāds, bet transmurālais spiediens – nulle (Langewouters *et al* 1998).

Asinsspiediena izmaiņas eksperimenta laikā tika reģistrētas programmā BeatScope® Easy (FMS, Finapres Medical Systems). No asinsspiediena pirkstā un cilvēka antropometriskajiem parametriem pēc īpašas funkcijas tika aprēķināts sistoliskais, diastoliskais un vidējais brahiālais arteriālais asinsspiediens, sirds minūtes tilpums un sirdsdarbības frekvence.

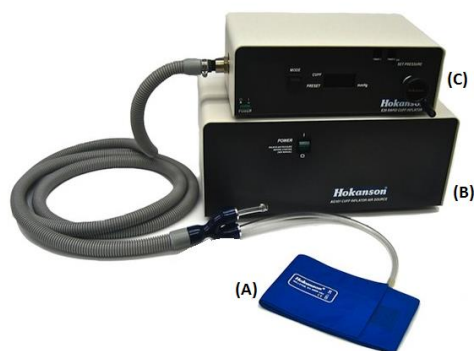


2.3.attēls. Finometer® Model-2 (FMS, Finapres Medical Systems B.V., The Netherlands)

Figure 2.3. Finometer® Model-2 (FMS, Finapres Medical Systems B.V., The Netherlands)

2.1.4. Hokanson E20/AG101 sistēma

Abos pētījuma protokolos, lai izraisītu apakšējās ekstremitātes arteriālo oklūziju, tika izmantota Hokanson E20/AG101 manšetes uzsūkņēšanas sistēma (D.E. Hokanson, Inc., USA) (2.4. attēls). Tā sastāv no manšetes (katrai izmeklējamai personai tika izvēlēta atbilstoša izmēra un formas manšete, atkarībā no kājas anatomiskajām īpatnībām), AG101 gaisa kompresora un E20 manšetes uzsūkņētāja, kuram iespējams izvēlēties nepieciešamo spiedienu.

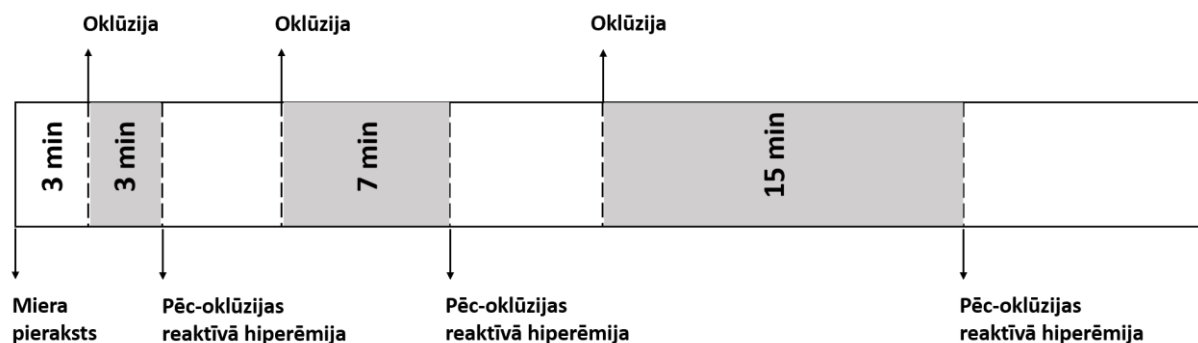


2.4. attēls. Hokanson E20/AG101 manšetes uzsūkņēšanas sistēma; (A) – manšete, (B) – AG101 gaisa kompresors, (C) – E20 manšetes uzsūkņētājs (D.E. Hokanson, Inc., USA)

Figure 2.4. Hokanson E20/AG101 Rapid Cuff Inflation System; (A) – cuff, (B) – AG101 air compressor, (C) – E20 rapid cuff inflator (D.E. Hokanson, Inc., USA)

2.2. Pētījuma protokols

Pētījums sastāvēja no divām eksperimentu sērijām, kas savā starpā atšķīrās ar iekārtu izvietojumu. Veikto manipulāciju secība un ilgums abās sērijās bija vienāds (2.5. attēls).



2.5. attēls. Eksperimentā veikto manipulāciju secība un ilgums

Figure 2.5. An order and a duration of manipulations which were performed during experiment

2.2.1. Pirmās eksperimentu sērijas protokols

Darba gaita:

1. Pirms eksperimenta iepazīstina pētījuma dalībnieku ar mērījuma gaitu, paskaidro, kas dalībniekam būs jā dara, kā arī tiek izstāstīts, kāds ir pētījuma mērķis un kādi fizioloģiskie parametri tiks reģistrēti.

2. Tiek pierakstīts dalībnieka pilnais vecums, ķermeņa masa un auguma garums.

3. Persona tiek aicināta atkailināt augšstilbus un cirkšņu apvidu, lai nodrošinātu piekļuvi mērījuma zonām. Pēc tam persona tiek aicināta ieņemt horizontālu stāvokli uz speciāli šim nolūkam izveidotas ergonomiskas gultas. Ķermeņa kailās vietas, uz kurām netiek novietotas ultrasonogrāfijas zondes, tiek apsegtas ar segu.

4. Personas kājas tiek nedaudz ieliektas ceļos un izvērstas, kā arī zem tām tiek palikti mīksti atbalsti, lai dalībnieks varētu ieņemt pēc iespējas ērtāku un dabiskāku ķermeņa pozu, nesaprinzīnot muskuļus un nenošpiežot asinsvadus.

5. Uz labās kājas augšstilba tiek uzlikta manšete. Nepieciešams nostiprināt manšeti tā, lai tā pēc iespējas vienmērīgi pieguļ kājai (2.6. attēls).

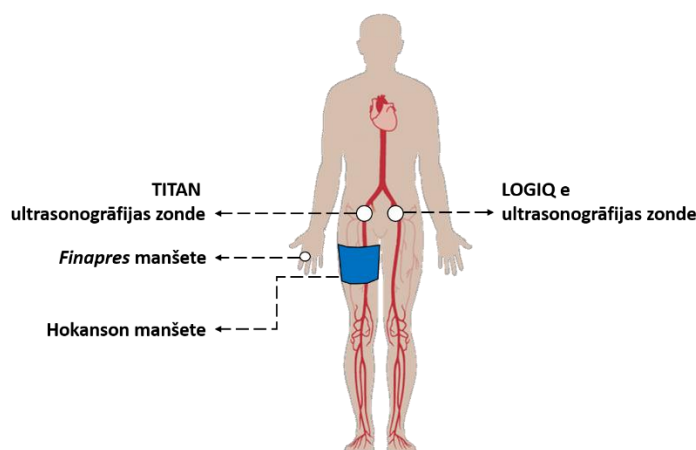
6. Uz labās rokas vidējā pirksta vai zeltneša tiek uzlikta *Finapres* manšete (2.6. attēls).

7. Ar LOGIQ e ultrasonogrāfijas iekārtas zondi tiek atrasta kreisās kājas kopējā augšstilba artērija (CFA), pēc tam zonde tiek nostiprināta statīvā. Artērijas attēls sākotnēji tiek atrasts B-režīmā, bet pēc tam tas tiek nomainīts uz Duplex režīmu (2.6. attēls).

8. Ar TITAN ultrasonogrāfijas iekārtas zondi tiek atrasta labās kājas CFA, pēc tam zonde tiek nostiprināta statīvā. Sākumā attēls tiek atrasts B-režīmā, pēc tam tiek pārslēgts Doplera režīms. Mērījuma laikā tiek manuāli mainīti abi šie režīmi (2.6. attēls).

9. Kad dalībnieks ir aklimatizējies mērījuma apstākļiem un viņa sistēmisko parametru rādītāji ir stabilizējušies, tiek sākts mērījums.

Mērījums noris pēc 2.5. attēlā rādītās shēmas. Visu mērījuma laiku tiek reģistrēts datu pieraksts no LOGIQ e ultrasonogrāfijas iekārtas, TITAN ultrasonogrāfijas iekārtas un *Finapres*. Spiediens manšetē oklūzijas laikā ir aptuveni 50mmHg virs sistoliskā asinsspiediena. Laiks, cik ilgi tiek pierakstīti dati par atjaunošanās periodu, kas seko pēc-oklūzijas reaktīvai hiperēmijai, katram dalībniekam ir individuāls. Tas tiek noteikts pēc tā, kad asins plūsmas lineārā ātruma profils atgriežas savā sākotnējā (pirms oklūzijas) stāvoklī.



2.6. attēls. Iekārtu novietojums pirmās eksperimentu sērijas laikā.

Figure 2.6. The position of devices during the first experimental session.

2.2.2. Otrās eksperimentu sērijas protokols

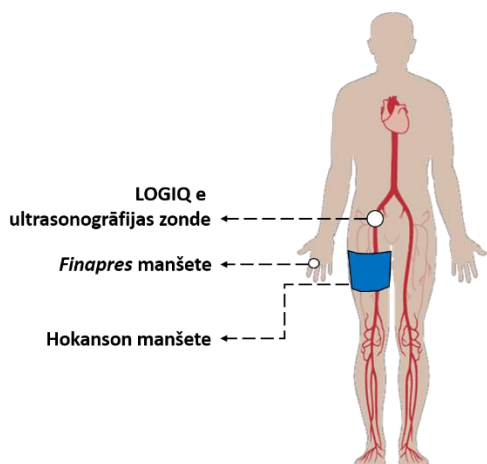
Darba gaita:

1.-6. Tās pašas darbības, kas aprakstītas 2.2.1. nodaļas 1.-6. punktā.

7. Ar LOGIQ e ultrasonogrāfijas iekārtas zondi tiek atrasta labās kājas kopējā augšstilba artērija (CFA), pēc tam zonde tiek nostiprināta statīvā. Artērijas attēls sākotnēji tiek atrasts B-režīmā, bet pēc tam tas tiek nomainīts uz Duplex režīmu (2.7. attēls)

8. Kad dalībnieks ir aklimatizējies mērījuma apstākļiem un viņa sistēmisko parametru rādītāji ir stabilizējušies, tiek sākts mērījums.

Mērījums noris pēc 2.5. attēlā rādītās shēmas. Visu mērījuma laiku tiek reģistrēts datu pieraksts no LOGIQ e ultrasonogrāfijas iekārtas un *Finapres*. Spiediens manšetē oklūzijas laikā ir aptuveni 50mmHg virs sistoliskā asinsspiediena. Laiks, cik ilgi tiek pierakstīti dati par atjaunošanās periodu, kas seko pēc-oklūzijas reaktīvai hiperēmijai, katram dalībniekam ir individuāls. Tas tiek noteikts pēc tā, kad asins plūsmas lineārā ātruma profils atgriežas savā sākotnējā (pirms oklūzijas) stāvoklī.



2.7. attēls. Iekārtu novietojums otrās eksperimentu sērijas laikā.

Figure 2.7. The position of devices during the second experimental session.

2.3. Datu apstrāde un analīze

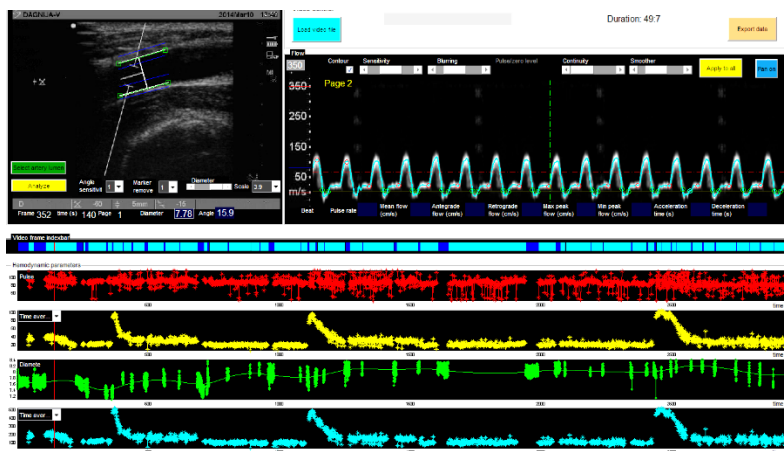
Attēli no abām ultrasonogrāfijas iekārtām tika ierakstīti datorā kā videofaili (.avi), izmantojot Epiphan DVI2USB (Epiphan Systems Inc., Canada).

2.3.1. TITAN (SonoSite Inc.) ultrasonogrāfijas datu analīze

Video, kas tika iegūti no ultrasonogrāfijas iekārtas TITAN (SonoSite, Inc., USA) bija: vidēji 55 minūtes gari, ar kadru nomaiņas ātrumu 25 kadri/sekundē, ar izšķirtspēju – 640x480 punkti. Tie sastāvēja no kadriem ultrasonogrāfijas B-režīmā un Doplera režīmā. Visu ieraksta laiku šie abi režīmi tika secīgi mainīti.

Tālāka videoanalīze notika speciāli šim nolūkam MATLAB vidē izveidotā analīzes programmā (2.8. attēls) No kadriem, kas tika pierakstīti B-režīmā, tika iegūtas artērijas lūmena diametra (mm) izmaiņas, bet no kadriem, kas tika pierakstīti Doplera režīmā, tika iegūts asins plūsmas lineārā ātruma profils. Doplera signāla uzlabošana tika veikta ar “Gaussian blur” filtru un baltās krāsas līmeņu regulāciju. Plūsmas profils tika sadalīts pa sirdsdarbības cikliem un tam tika apviktas robežas, kuras bija iespējams uzlabot ar funkcijām “Smoothing” un “Continuing”

un katrā no cikliem tika aprēķināti artērijas hemodinamiskie parametri (Rubins *et al* 2012). Programmā tika izņemti visi artefakti, kas bija radušies ieraksta laikā. Dati no programmas tika eksportēti .xlsx formātā.



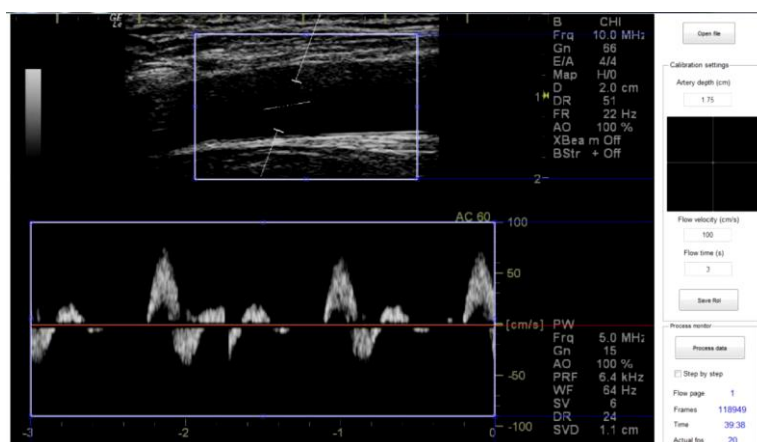
2.8. attēls. Ultrasonogrāfijas datu analīzes programma

Figure 2.8. Software for artery ultrasound data analysis

2.3.2. LOGIQe (GE Healthcare) ultrasonogrāfijas datu analīze

Video, kas tika iegūti no ultrasonogrāfijas iekārtas LOGIQe (GE Healthcare, USA) bija: vidēji 55 minūtes gari, ar kadru nomaiņas ātrumu 50 kadri/sekundē, ar izšķirtspēju – 824x560 punkti. Tie bija reģistrēti izmantojot ultrasonogrāfijas Duplex režīmu, kas nozīmē, ka visu videoieraksta laiku bija vienlaicīgi redzams, gan artērijas garengriezuma attēls B-režīmā, gan asins plūsmas lineārais ātrums Doplera režīmā.

Tālākā videoanalīze notika divās speciāli šim nolūkam MATLAB vidē izveidotās programmās. Pirmajā no programmām video tika atzīmēts interesējošais reģions (*angl.* Region of Interest) un aprēķināts tā lielums, kā arī veikta video pirmsapstrāde (2.9. attēls).



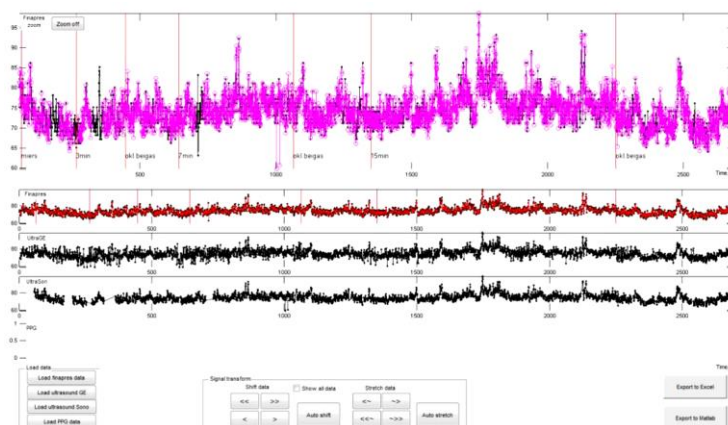
2.9. attēls. Programma ultrasonogrāfijas datu pirmsapstrādei

Figure 2.9. Software for ultrasound data preliminary processing

Analīzes otrā fāze tika veikta tajā pašā programmā, kas tika izmantota TITAN (SonoSite, Inc., USA) datu analīzei (2.8. attēls).

2.3.3. Daudzparametru datu analīze

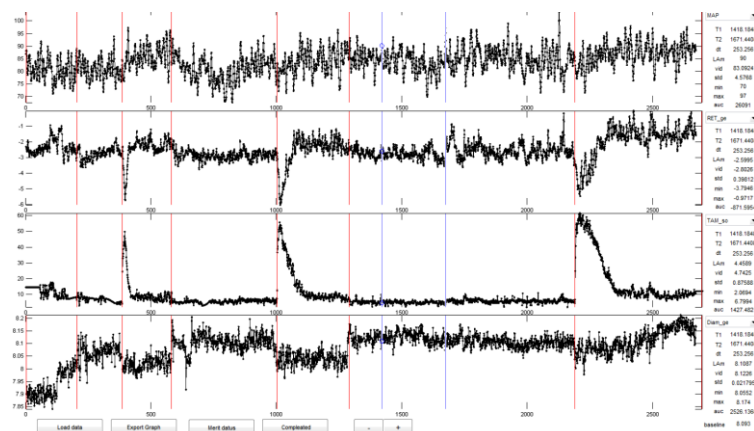
Dati, kas tika eksportēti no video apstrādes programmas, pēc tam tika apvienoti ar Finapres (Finometer® MIDI) datiem, izmantojot MATLAB vidē veidotu programmu (2.10. attēls). Šajā programmā bija iespēja apvienot datus, kas iegūti no vienas ultrasonogrāfijas iekārtas vai no abām (atkarībā no mērījuma protokola) ar datiem, kas reģistrēti ar Finapres. Dati tiek sinhronizēti izmantojot parametru, ko reģistrē visas iekārtas – sirdsdarbības frekvenci. Dati pēc tam tika eksportēti .mat formātā.



2.10. attēls. Programma ultrasonogrāfijas un Finapres datu sinhronizācijai

Figure 2.10. Software for ultrasound and Finapres data synchronization

Eksportētie daudzparametru dati pēc tam tiek ielasīti MATLAB vidē veidotā programmā – Multidata View (2.11. attēls).



2.11. attēls. Daudzparametru datu analīzes programma

Figure 2.11. Multidata View software

Šajā programmā bija iespējams vienlaicīgi apskatīt četrus izvēlētos parametrus (gan no ultrasonogrāfijas datiem, gan no Finapres datiem), kā arī iezīmēt nepieciešamos intervālus un tos saglabāt. Izvēlētajiem intervāliem bija iespēja redzēt dažādas parametru vērtības, piemēram, vidējā vērtība, standartnovirze, minimālā un maksimālā vērtība, un citus.

2.4. Aprēķini un statistikas analīze

Rezultātos par miera periodu tika pieņemts aptuveni 30 sekundes garš fragments mērījuma sākumā, pirms oklūzijas, kura laikā hemodinamiskie parametri bija stabilizējušies un būtiski nemainījās. Arī parametru vērtības oklūzijas laikā tika mērītas aptuveni 30 sekunžu garā fragmentā oklūzijas laikā, kad parametri bija stabili un būtiskas izmaiņas netika novērotas.

Par pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas periodu tika pieņemts laika intervāls tūlīt pēc oklūzijas pārtraukšanas, līdz brīdim, kamēr asins plūsmas tilpumātrums atjaunojās sākotnējā (miera stāvokļa) līmenī. Katram no šiem intervāliem (miera periods, oklūzija, pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija) tika aprēķināta vidējā vērtība, kas tālāk tika izmantota aprēķinos. Par pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas maksimumu tika pieņemtas 5-7 sirdsdarbības ciklu vidējās vērtības, tūlīt pēc oklūzijas pārtraukšanas.

Parametru izmaiņas % (salīdzinot ar miera vērtībām vai oklūzijas vērtībām) tika aprēķinātas pēc sekojošas formulas:

$$\frac{\text{vidējā vērtība RH laikā} - \text{vidējā vērtība oklūzijas laikā}}{\text{vidējā vērtība oklūzijas laikā}} \cdot 100\% \text{ (Fronek et al 1973). (Kā}$$

piemērs minēts gadījums, kad nepieciešams aprēķināt parametra izmaiņas (%) pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā, salīdzinot ar parametra vērtībām oklūzijas laikā.)

Maksimālā plūsmas-izraisītā artērijas dilatācija (%FMD) tika aprēķināta pēc sekojošas formulas:

$$FMD = \frac{\text{maksimālais diametrs} - \text{sākotnējais diametrs}}{\text{sākotnējais diametrs}} \cdot 100\% \text{ (Padilla et al 2008).}$$

Maksimālais artērijas diametrs tika nolasīts brīdī, kad FMD sasniedza savas pīķa vērtības un no diametra vērtībām 5-7 sirdsdarbības ciklos tika aprēķināta vidējā vērtība. Par sākotnējo diametra vērtību tika pieņemta vidējā diametra vērtība (no aptuveni 30 sekunžu gara fragmenta) oklūzijas laikā, kas bija pirms attiecīgās FMD (Pyke & Tschakovsky 2007).

FMD normalizācija pret cirpes ātruma laukumu tika veikta pēc sekojošas formulas:

$$FMD(norm.) = \frac{FMD}{SR_{AUC}} \text{ (Pyke \& Tschakovsky 2005), kur FMD ir v\u0113rt\u012bb\u012ba, kas}$$

apr\u0113\u0137in\u0101ta p\u0113c iepriek\u0161 min\u0113t\u0101s formulas, bet SR_{AUC} ir cirpes \u0101truma laukums, s\u0101kot no okl\u016bzijas p\u0101rtrauk\u0161anas br\u012b\u017ea l\u012bdz FMD s\u0101kumam.

Stinguma indekss β tika apr\u0113\u0137in\u0101ts p\u0113c sekojo\u0161as formulas:

$$\beta = \frac{\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)}{(D_s - D_d)/D_d}, \text{ kur } P_s \text{ -- sistoliskais asinsspiediens, } P_d \text{ -- diastoliskais asinsspiediens,}$$

D_s -- art\u0113rijas diametrs sistoles laik\u0101, D_d -- art\u0113rijas diametrs diastoles laik\u0101.

Datu statistikas anal\u012bz\u0113 tika veikta, izmantojot programmu RStudio\u2122 (RStudio, Inc.). Visos gad\u012bjumos b\u016btiskuma l\u012bmenis tika pie\u0113emts 0.05.

Gad\u012bjumos, kur tika sal\u012bdzin\u0101tas k\u0101da parametra v\u0113rt\u012bb\u012bas okl\u016bzijas laik\u0101 un mier\u0101 vai p\u0113c-okl\u016bzijas reakt\u012bv\u0101s hiper\u0113mijas laik\u0101 un okl\u016bzijas laik\u0101, tika izmantots saist\u012btu-paraugkopu t-tests. Tajos gad\u012bjumos, kad tika sal\u012bdzin\u0101ts k\u0101ds parametrs p\u0113c 3 da\u017e\u0101du ilgumu okl\u016bzij\u0101m, tika izmantota atk\u0101rtotu-m\u0113r\u012bjumu ANOVA.

Korel\u0101cija starp diviem parametriem tika r\u0113\u0137in\u0101ta, izmantojot P\u012brsona (Pearson's) korel\u0101cijas metodi.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Pētījumā piedalījās 25 jaunas, veselas sievietes. Pētāmā grupa tika sadalīta divās daļās (2. tabula): 16 sievietēm tika veikts pirmais pētījuma protokols (1. grupa), bet 9 sievietēm – otrs pētījuma protokols (2. grupa). Katras grupas dati tika izmantoti atšķirīgu hemodinamisko parametru novērtēšanai, bet dažu parametru novērtējumam tika izmantoti dati no abām grupām. Rezultātos ir norādīts, no cik personu datiem rēķinātas grupas vidējās vērtības.

2. tabula

Izmeklējamo personu parametru vidējās vērtības miera apstākļos ± standartnovirzes

Table 2

Characteristics of the subjects during the rest state. Means values ± standard deviations (SD)

<i>Parametrs</i>	<i>1. grupa</i>	<i>2. grupa</i>
<i>n</i>	16	9
<i>Vecums</i>	22 ± 2	23 ± 2
<i>Auguma garums, cm</i>	171 ± 6	172 ± 6
<i>Ķermeņa masa, kg</i>	59 ± 8	60 ± 9
<i>Ķermeņa masas indekss, kg/m²</i>	20 ± 2	20 ± 2
<i>Vidējais arteriālais spiediens mierā, mmHg</i>	89 ± 7	90 ± 10
<i>Sirdsdarbības frekvence, sit/min</i>	68 ± 8	70 ± 15

*norādītas vidējās vērtības ± standartnovirze

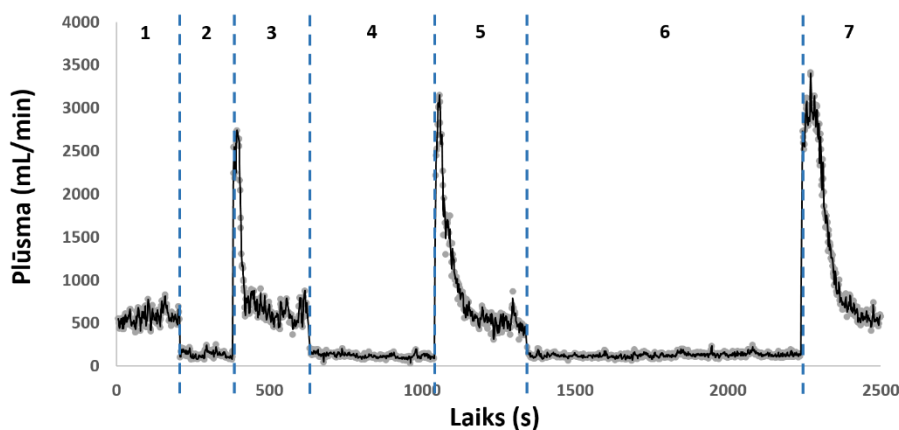
*values are mean ± SD

3.1. Asins plūsmas maiņas distālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā

Miera apstākļos asins plūsma kopējā augšstilba artērijā (CFA) dažādām personām bija atšķirīga. Grupas vidējā vērtība (n=25) bija 429 ± 184 mL/min, minimālā vērtība – 197 mL/min, bet maksimālā vērtība – 950 mL/min. Tik liela atšķirība bija tādēļ, ka izmeklējamām personām bija atšķirīgi kājas izmēri, atšķirīgas dažādu audu proporcijas, atšķirīgi CFA diametri, kā arī atšķirīga ikdienas fiziskā aktivitāte, kas būtiski ietekmē plūsmu miera apstākļos.

Arī literatūrā dažādi autori min atšķirīgas CFA plūsmas vērtības miera apstākļos. Piemēram, Hussain (1997) pētījumā tas ir 314 ± 79 mL/min, Wray *et al* (2005) pētījumā – 157 ± 31 mL/min, bet Silber *et al* (2007) pētījumā – 729 ± 210 mL/min.

Distālas augšstilba arteriālās oklūzijas laikā oklūzijas kājas CFA bija vērojams būtisks ($p < 0.05$) plūsmas samazinājums, salīdzinot ar asins plūsmu miera apstākļos pirms oklūzijas (3.1. attēls). Asins plūsmas samazinājums (% no miera vērtībām) indivīda robežās neatšķīrās, salīdzinot 3, 7 un 15 minūšu oklūzijas periodus, taču plūsmas samazinājums, salīdzinot personas savā starpā, bija atšķirīgs. Grupas vidējā vērtība ($n=25$) bija $-43.6 \pm 17.1\%$, mazākā vērtība bija -14.6% , bet lielākā -84.1% . Tik liela atšķirība starp personām bija novērojama tādēļ, ka atšķīrās izmantotās manšetes platums un manšetes atrašanās augstums (tas tika pielāgots katras personas individuālajām anatomiskajām īpatnībām), okludētās gultnes lielums, mērījuma vieta (cik tuvu pie artērijas zarojuma tika mērīts), kā arī kājas audu proporcijas.

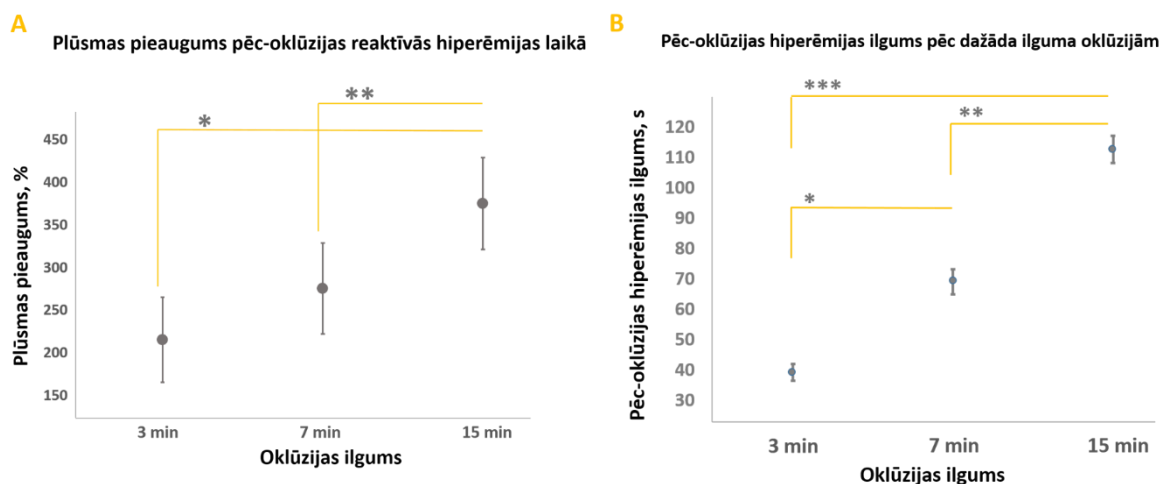


3.1. attēls. Vienas izmeklējamās personas dati, kuros parādītas asins plūsmas maiņas visa mērījuma laikā. 1 – miera apstākļi, 2 – oklūzija (3 minūtes), 3 – pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija un atjaunošanās, 4 – oklūzija (7 minūtes), 5 – pēc-oklūzijas hiperēmija un atjaunošanās, 6 – oklūzija (15 minūtes), 7 – pēc-oklūzijas hiperēmija un atjaunošanās.

Figure 3.1. One subject's blood flow changes during the measurement. 1 – rest state, 2 – occlusion (3 minutes), 3 – post-occlusive hyperemia and recovery, 4 – occlusion (7 minutes), 5 – post-occlusive reactive hyperemia and recovery, 6 – occlusion (15 minutes), 7 – post-occlusive hyperemia and recovery.

Pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas (RH) laikā oklūzijas kājas CFA bija vērojams būtisks ($p < 0.05$) plūsmas palielinājums, salīdzinot ar plūsmu mierā un oklūzijas laikā (3.1. attēls). Plūsmas pieaugums bija atkarīgs no oklūzijas ilguma. Pieaugot oklūzijas ilgumam, pieauga arī plūsmas maksimālās vērtības RH laikā, kā arī palielinājās RH ilgums (3.2. attēls). Arī Tee *et al*

(2004) savā pētījumā apstiprina, ka RH lielums (maksimālā amplitūda un ilgums) ir atkarīgs no oklūzijas ilguma. Tas, visticamāk, primāri ir saistīts ar lokālo vazodilatoro metabolītu uzkrāšanos oklūzijas laikā (Protogerou *et al* (2002). Līdz ar to ilgāks oklūzijas laiks izraisīja lielāku lokālo metabolītu uzkrāšanos un lielāku vazodilatoro reakciju RH laikā, kam sekoja arī lielāks asins plūsmas pieaugums.

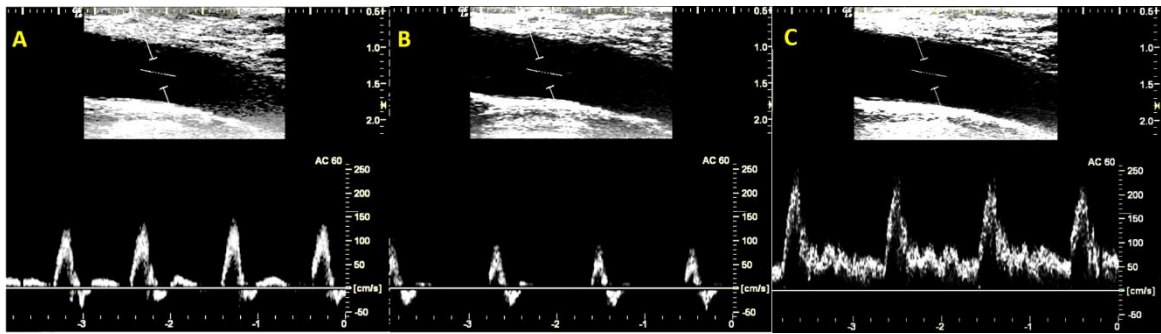


3.2. attēls. Pēc-oklūzijas reaktīvā hiperēmija pēc dažāda ilguma oklūzijām. **A** – plūsmas pieaugums (%), salīdzinot ar plūsmu oklūzijas laikā; **B** – pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas ilgums (s) pēc dažāda ilguma oklūzijām. Norādītas grupas vidējās vērtības (n=25) ar standartklūdām. Ar zvaigznītēm atzīmētas statistiski būtiskas atšķirības (p<0.05)

Figure 3.2. Post-occlusive reactive hyperemia after various occlusion durations. **A** – blood flow increase (%) related with occlusion; **B** – duration (s) of post-occlusive reactive hyperemia after different occlusion durations. Mean values of group (n=25) with SEM. Asterisks indicate significant differences (p<0.05)

3.1.1. Asins plūsmas lineārā ātruma profila maiņas distālas oklūzijas laikā un pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā

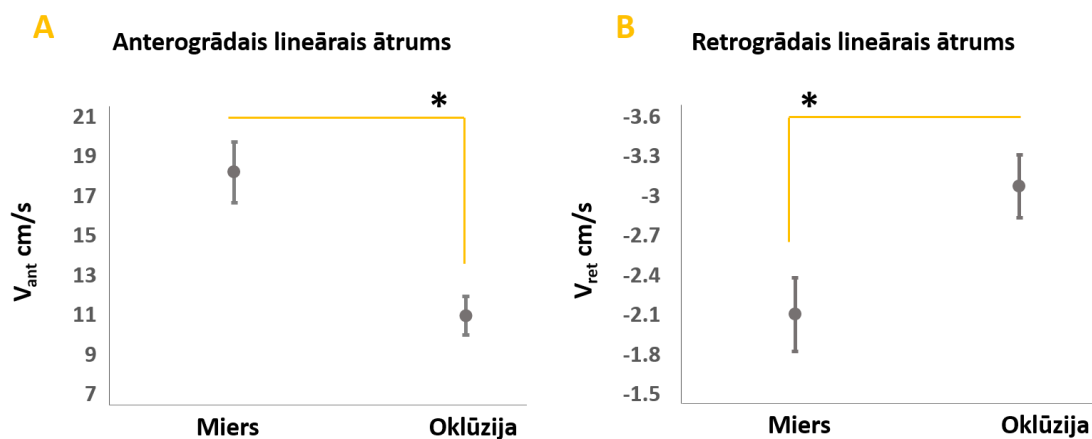
Distālas oklūzijas laikā oklūzijas kājas CFA bija novērojamas ne tikai asins plūsmas tilpumātruma izmaiņas, bet arī asins plūsmas lineārā ātruma profila izmaiņas (3.3. attēls, B).



3.3. attēls. Kopējās augšstilba artērijas ultrasonogrāfijas attēli Duplex režīmā. A – miera apstākļos; B – distālas oklūzijas laikā; C – pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā.

Figure 3.3. Common femoral artery ultrasound images in Duplex mode. A – rest state; B – distal arterial occlusion; C – post-occlusive reactive hyperemia.

Salīdzinot ar miera apstākļiem, distālas oklūzijas laikā oklūzijas kājas CFA vērojams asins plūsmas lineārā ātruma anterogrādā komponenta samazinājums ($p < 0.05$) un retrogrādā komponenta palielinājums ($p < 0.05$) (3.4. attēls). Arī citi autori savos pētījumos novērojuši šādu plūsmas lineārā ātruma komponentu maiņas tendenci distālas oklūzijas laikā (Rakobowchuk *et al* 2013), (Jenkins *et al* 2013). Šāda asins plūsmas lineārā ātruma profila maiņa saistāma ar to, ka arteriālās oklūzijas laikā tiek izmainīta artēriju perifērā pretestība (Padilla *et al* 2010), līdz ar to palielinās atstarošanās distāli no oklūzijas vietas (Baksi *et al* 2016).



3.4. attēls. Asins plūsmas lineārā ātruma komponentu maiņas kopējās femorālās artērijas distālas oklūzijas laikā. A – anterogrādais lineārais ātrums (cm/s); B – retrogrādais lineārais ātrums (cm/s). Norādītas grupas vidējās vērtības ($n=25$) ar standartklūdām. Ar zvaigznīti atzīmētas statistiski būtiskas atšķirības ($p < 0.05$)

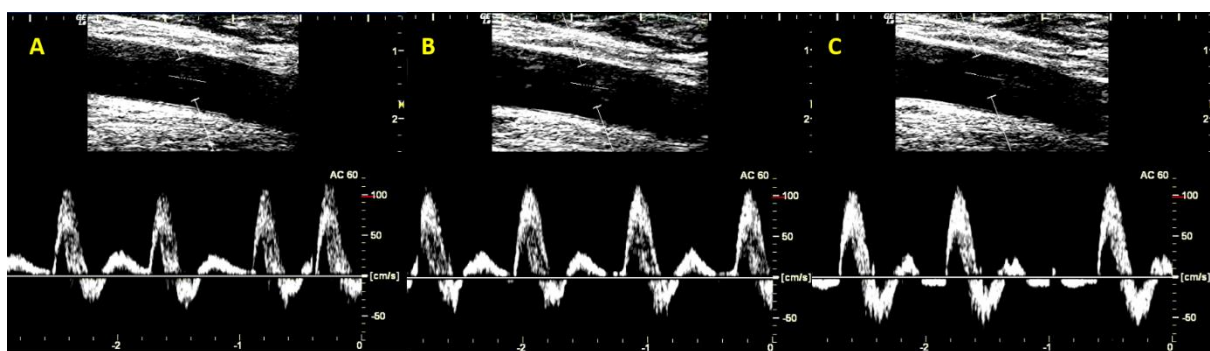
Figure 3.4. Changes of blood flow linear velocity components in common femoral artery during distal arterial occlusion. A – antegrade linear velocity (cm/s); B – retrograde

linear velocity (cm/s). Mean values of group (n=25) with SEM. Asterisk indicates significant differences (p<0.05)

RH laikā bija novērojamas asins plūsmas lineārā profila izmaiņas, gan salīdzinot ar miera apstākļiem, gan salīdzinot ar oklūziju (3.3. attēls, C). Asins plūsma no trīsfāziskas kļuva vienfāziska – pilnīgi anterogrāda. Padilla *et al* (2010) rakstā kā iemesls šādai izteiktai profila maiņai tiek minēts tas, ka retrogrādā plūsma pilnībā izzūd, selektīvi samazinot lejupejošo asinsvadu pretestību.

3.2. Kontralaterālās CFA hemodinamisko parametru maiņas unilaterālas oklūzijas un pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā

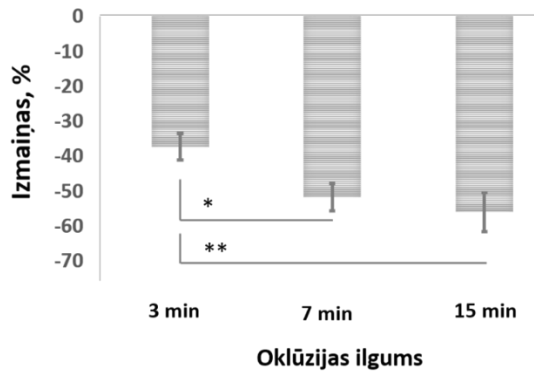
Unilaterālas arteriālās oklūzijas laikā kontralaterālās kājas CFA nebija vērojama būtiskas asins plūsmas tilpumātruma vai lineārā ātruma maiņas (p>0.05) (3.5. attēls, B).



3.5. attēls. Kontralaterālās kājas kopējās augšstilba artērijas ultrasonogrāfijas attēli Duplex režīmā. A – miera apstākļos; B – unilaterālas oklūzijas laikā; C – pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā.

Figure 3.5. Contralateral common femoral artery ultrasound images in Duplex mode. A – rest state; B – unilateral occlusion; C – post-occlusive reactive hyperemia.

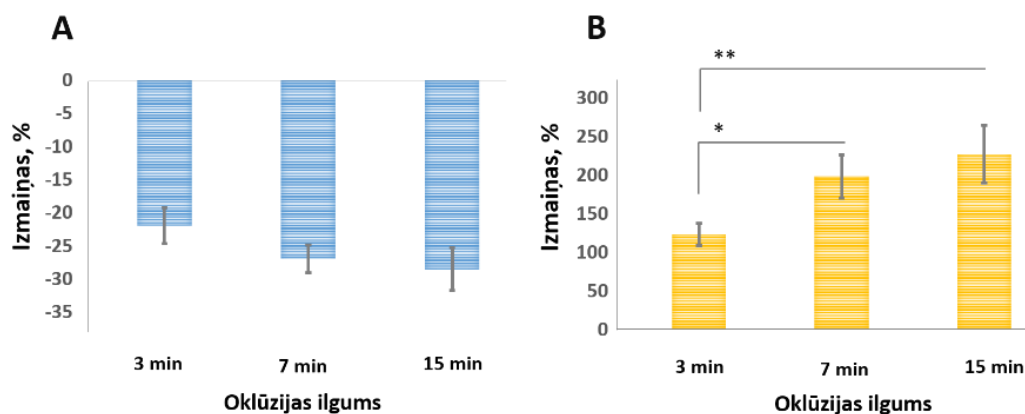
RH laikā tika novērots būtisks plūsmas tilpumātruma samazinājums (p<0.05), salīdzinot ar miera apstākļiem. Oklūzijas ilgumam bija būtiska ietekme uz plūsmas izmaiņām RH laikā, salīdzinot ar miera apstākļiem, pieaugot oklūzijas ilgumam, pieauga arī plūsmas tilpumātruma izmaiņas, salīdzinot ar miera apstākļiem (3.6. attēls).



3.6. attēls. Kontralaterālās CFA plūsmas tilpumātruma izmaiņas, salīdzinot ar miera apstākļiem, pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā, pēc dažādu ilgumu oklūzijām. Norādītas grupas vidējās vērtības (n=16) ar standartklūdām. Ar zvaigznītēm atzīmētas statistiski būtiskas atšķirības (p<0.05)

Figure 3.6. Contralateral CFA flow changes related with rest state during post-occlusive reactive hyperemia after different occlusion durations. Mean values of group (n=16) with SEM. Asterisks indicate significant differences (p<0.05)

Kontralaterālajā CFA RH laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām bija vērojams būtisks anterogrādā lineārā ātruma samazinājums, salīdzinot ar miera apstākļiem (13.38 ± 4.96 cm/s, 11.67 ± 3.81 cm/s, 11.19 ± 3.43 cm/s pret 54.43 ± 22.95 cm/s, p<0.05), tomēr oklūzijas ilgumam nebija būtiskas ietekmes uz izmaiņu lielumu un samazinājums pēc dažādu ilgumu oklūzijām savā starpā neatšķīrās (p>0.05) (3.7. attēls, A).



3.7. attēls. Kontralaterālās CFA hemodinamisko parametru izmaiņas (% pret miera vērtībām) pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā pēc dažāda ilguma oklūzijām. A – anterogrādais lineārais ātrums; B – retrogrādais lineārais ātrums. Grupas vidējās vērtības (n=16) ar standartklūdām. Ar zvaigznītēm atzīmētas statistiski būtiskas atšķirības (p<0.05)

Figure 3.7. Changes in contralateral CFA hemodynamic parameters (% from rest state) during various duration post-occlusive reactive hyperemia. A – antegrade linear velocity; B – retrograde linear velocity. Group mean values (n=16) with SEM. Asterisks indicate significant differences (p<0.05)

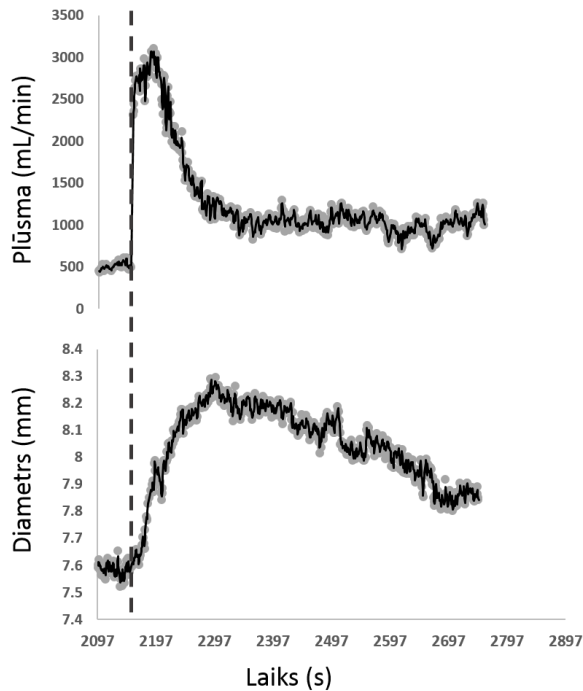
Kontralaterālajā CFA RH laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām bija vērojams arī būtisks retrogrādā lineārā ātruma palielinājums, salīdzinot ar miera apstākļiem (4.16 ± 1.54 cm/s, 5.36 ± 1.66 cm/s, 5.88 ± 1.91 cm/s pret 1.89 ± 0.92 cm/s, $p < 0.05$). Oklūzijas ilgums būtiski ietekmēja plūsmas lineārā ātruma retrogrādā komponenta palielinājumu, palielinoties oklūzijas laikam, būtiski pieauga arī retrogrāda lineārais ātrums ($p < 0.05$) (3.7. attēls, B).

Pēdējie literatūras dati aizvien vairāk apstiprina hipotēzi, ka augšstilba artērijā retrogrādo asins plūsmu rada apgriezts spiediena gradients (Hashimoto & Ito 2010). Vairāku pētnieku novērojumi arī liecina, ka retrogrādās plūsmas palielinājumu izraisa palielināta perifērā pretestība un simpatiskā eferentācija (Thijssen *et al* 2009), (Casey *et al* 2012). Padilla *et al* (2010) pētījuma rezultāti rāda, ka tieši simpatiskās aktivitātes akūts pieaugums ir noteicošais faktors kontralaterālās artērijas retrogrādās plūsmas palielinājumam RH laikā. Tāpat arī tiek parādīts, ka retrogrādo plūsmu samazina apgrieztā spiediena gradienta samazinājums, ko rada arteriālā spiediena pieaugums (Halliwill & Minson 2010).

Iespējams, ka šajā pētījumā novērotais kontralaterālās CFA retrogrādās plūsmas pieaugums RH laikā arī ir tieši saistīts ar īslaicīgu arteriālā spiediena kritumu un īslaicīgi palielinātu simpatisko aktivitāti, jo tika novērots būtisks ($p < 0.05$) īslaicīgs vidējā arteriālā asinsspiediena samazinājums RH laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām, salīdzinot ar miera apstākļiem (82 ± 7 mmHg, 78 ± 7 mmHg, 78 ± 5 mmHg pret 89 ± 7 mmHg), kā arī sirdsdarbības frekvence būtiski ($p < 0.05$) īslaicīgi palielinājās RH laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām, salīdzinot ar miera apstākļiem (81 ± 9 bpm, 82 ± 10 bpm, 83 ± 8 bpm, pret 68 ± 8 bpm). Sirdsdarbības frekvences palielinājums var norādīt uz simpatiskās aktivitātes īslaicīgu palielinājumu (Vaseghi & Shivkumar 2008).

3.3. Plūsmas-izraisītā dilatācija kopējā augšstilba artērijā

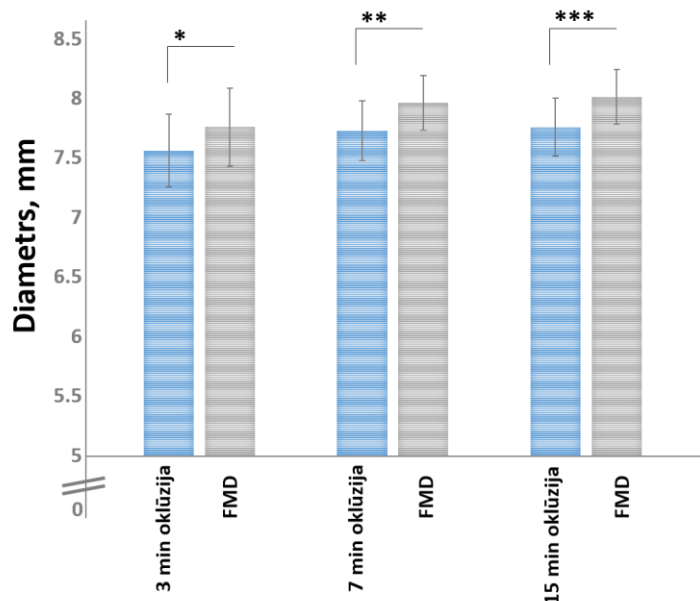
CFA plūsmas-izraisītā dilatācija (FMD) (3.8. attēls) pēc 3 minūšu distālas oklūzijas tika novērota 6 no 9 izmeklējamām personām, bet pēc 7 un 15 minūšu oklūzijas FMD tika novērota visām izmeklējamām personām (n=9).



3.8. attēls. Vienas izmeklējamās personas dati, kuros parādīta asins plūsmas un artērijas diametra maiņa pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā pēc 15 minūšu oklūzijas. Ar pārtraukto līniju atzīmētas oklūzijas beigas.

Figure 3.8. Data shows post-occlusive reactive hyperemia-related changes in one subject's blood flow and arterial diameter after 15 minutes of arterial occlusion. Dashed line represents end of the occlusion.

FMD laikā bija vērojams būtisks ($p < 0.05$) CFA diametra palielinājums, salīdzinot ar CFA diametru oklūzijas laikā (3.9. attēls). Oklūzijas ilgumam nebija būtiskas ietekmes uz FMD lielumu, ne skatoties diametra izmaiņas absolūtajās vērtībās (3.9. attēls), ne procentuālajās izmaiņās (FMD%) (3. tabula). Dažādi autori pētījumos par augšdelma artēriju ir ieguvuši atšķirīgus rezultātus. Corretti *et al* (2002) rezultāti rāda, ka, salīdzinot datus pēc 5 un 10 minūšu oklūzijām, maksimālā FMD nav lielāka, palielinot oklūzijas ilgumu. Tomēr Harris *et al* (2009) rezultāti parāda, ka pēc 10 minūšu oklūzijas FMD ir lielāka, nekā pēc 5 minūšu oklūzijas.



3.9. attēls. Kopējās augšstilba artērijas diametrs (mm) dažāda ilguma distālas oklūzijas laikā un FMD laikā. Attēlotas grupas vidējās vērtības (n=9) ar standartklūdām. Ar zvaigznītēm parādītas statistiski būtiskas atšķirības (p<0.05)

Figure 3.9. Common femoral artery diameter (mm) during different duration distal occlusion and FMD. Group mean values (n=9) with SEM. Asterisks indicate significant differences (p<0.05)

Laiks no oklūzijas pārtraukšanas (plūsmas maksimālās vērtības) līdz FMD sākumam (diametra maksimālās vērtības) pēc dažāda ilguma oklūzijām bija atšķirīgs (3. tabula), taču atšķirība nebija statistiski būtiska (p>0.05). Harris *et al* (2009) pētījuma rezultāti par augšdelma artēriju rāda, ka, palielinot oklūzijas ilgumu, palielinās arī laiks no oklūzijas pārtraukšanas līdz FMD sākumam. Pēc 5 minūšu oklūzijas tas bija 53 ± 8 sekundes, bet pēc 10 minūšu oklūzijas -68 ± 7 sekundes

3. tabula

Kopējās augšstilba artērijas FMD reakcija (laiks no oklūzijas pārtraukšanas līdz FMD; %FMD) pēc dažāda ilguma distālas oklūzijas.

Table 3

Common femoral artery FMD response (time from post-occlusive reactive hyperemia till FMD; %FMD) following different durations distal occlusion.

Oklūzijas ilgums	n	Δt no RH līdz FMD (s)	FMD (%)
3 minūtes	6	66.16 ± 18.03	2.59 ± 1.83

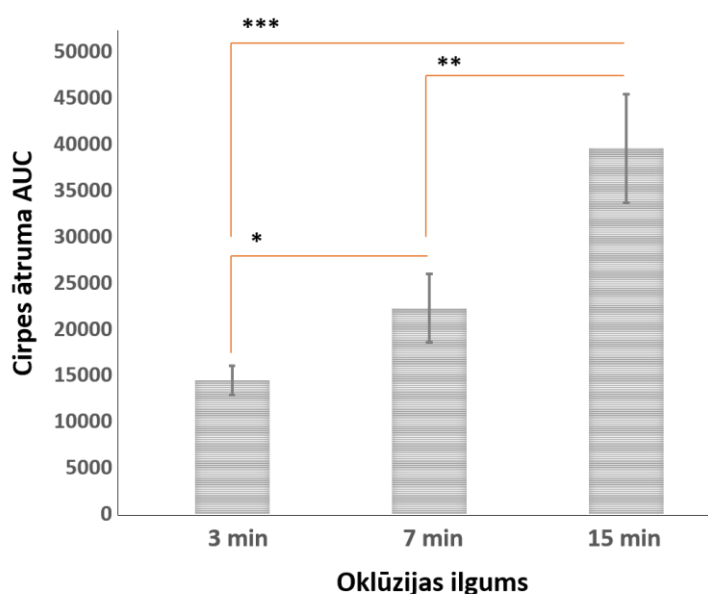
7 minūtes	9	68.77 ± 18.29	3.14 ± 2.64
15 minūtes	9	80.89 ± 25.01	3.37 ± 2.16

**norādītas grupas vidējās vērtības ± standartnovirze*

**mean values of the group ± SD*

FMD lielums sniedz ne tikai endotēlija funkciju novērtējumu, bet arī atspoguļo to, cik liels ir bijis stimulants, kas izraisīja FMD reakciju. FMD lielumu lielā mērā nosaka cirpes spēka (cirpes ātruma) profils – laukums (AUC) no oklūzijas pārtraukšanas līdz FMD sākumam (Pyke & Tschakovsky 2005).

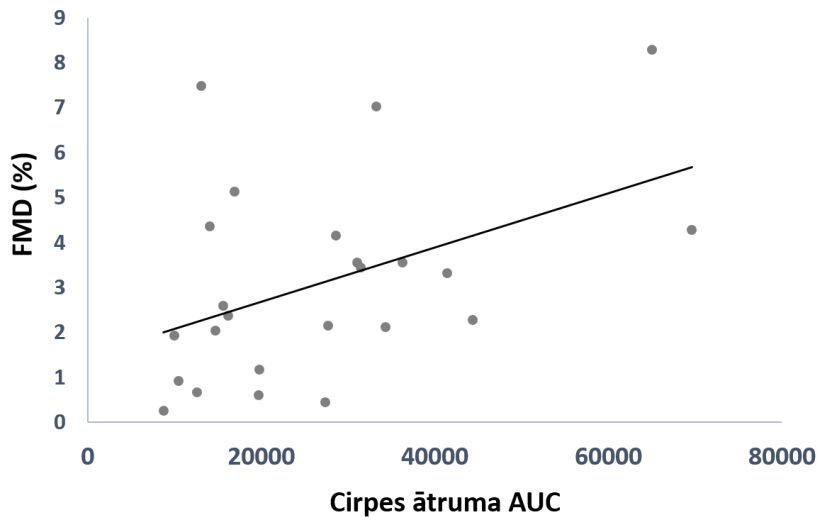
RH laikā tika novērots būtisks ($p < 0.05$) cirpes ātruma AUC pieaugums, salīdzinot ar miera apstākļiem un oklūzijas laiku. Oklūzijas ilgumam bija būtiska ietekme ($p < 0.05$) uz cirpes ātruma AUC pieaugumu laikā no RH sākuma līdz FMD sākumam (3.10. attēls).



3.10. attēls. Cirpes ātruma laukums (AUC) pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā pēc dažāda ilguma oklūzijām. Attēlotas grupas vidējās vērtības (n=9) ar standartklūdām. Ar zvaigznītēm parādītas statistiski būtiskas atšķirības ($p < 0.05$)

Figure 3.10. Shear rate area under the curve (AUC) during post-occlusive reactive hyperemia after different occlusion durations. Group mean values (n=9) with SEM. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$)

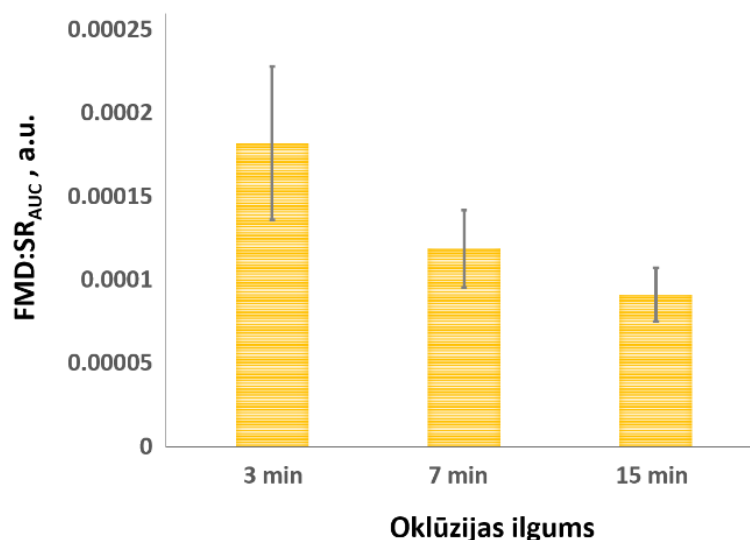
Tika aprēķināts, ka pastāv statistiski būtiska pozitīva korelācija ($r^2 = 0.44$, $p = 0.02$) starp CFA cirpes ātruma AUC un FMD (%) (3.11. attēls). Pyke & Tschakovsky (2007) pētījumā par augšdelma artēriju tika iegūti līdzīgi rezultāti – $r^2 = 0.56$, $p < 0.001$.



3.11. attēls. Cirpes ātruma AUC un FMD (%) sakarība ($r^2=0.44$, $p=0.02$). Izmantoti visu personu dati pēc visu ilgumu oklūzijām, kuros bija vērojama FMD reakcija ($n=24$).

Figure 3.11. Shear rate AUC and FMD (%) relationship ($r^2=0.44$, $p=0.02$). Data from all subjects after all occlusions, where FMD reaction was observed ($n=24$).

Tā kā cirpes spēka (cirpes ātruma) profilam ir būtiska ietekme uz FMD (%), dati tika normalizēti pret cirpes ātruma AUC (3.12. attēls), lai izslēgtu šo ietekmi. Pēc datu normalizēšanas, palielinoties oklūzijas ilgumam, FMD samazinājās, tomēr atšķirība, salīdzinot datus pēc dažādu ilgumu oklūzijām, nebija būtiska ($p>0.05$).



3.12. attēls. FMD (%) normalizētas pret cirpes ātruma AUC. Attēlotas grupas vidējās vērtības ($n=9$) ar standartklūdām

Figure 3.12. FMD (%) normalized to shear rate AUC. Group mean values (n=9) with SEM

Dažādu autoru pētījumuos pēc datu normalizēšanas tika iegūti atšķirīgi rezultāti. Padilla *et al* (2008), Pyke & Tschakovsky (2007) pētījumi rāda, ka augšdelma artērijas FMD (%), palielinot oklūzijas laiku, pieaug, bet pēc normalizācijas šī starpība izzūd. Harris *et al* (2009) pētījums arī parāda pozitīvu saistību starp oklūzijas ilgumu un FMD (%), tomēr šajā pētījumā arī pēc normalizācijas šī sakarība saglabājas.

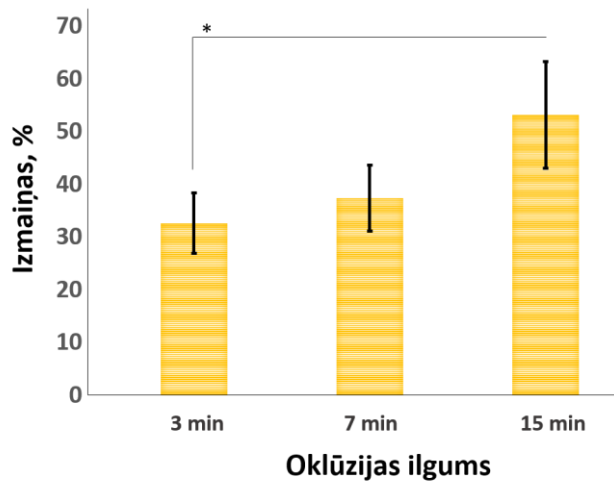
Šādām atšķirībām varētu būt vairāki izskaidrojumi. Pirmkārt, visi pieejamie pētījumi ir veikti roku artērijām, bet FMD reakcijas CFA vispār nav pētītas, tādēļ nav citu autoru rezultātu, ar ko salīdzināt.

Otrkārt, rezultātus varēja ietekmēt tas, ka laiks starp oklūzijām bija ļoti neliels. Harris *et al* (2006) pētījuma rezultāti liecina, ka atkārtotu oklūziju gadījumā nepieciešamas vismaz 30 minūšu pārtraukums starp oklūzijām. Turpmākajos pētījumos būtu nepieciešams oklūziju ilgumus randomizēti mainīt dažādiem pētījuma dalībniekiem, tad būtu iespējams novērtēt, vai tas ir oklūzijas ilguma efekts, vai arī rezultātu iemesls ir pārāk mazais laiks starp oklūzijām.

Treškārt, visos pieejamos pētījumos izvēlētais oklūzijas ilgums bija līdz 5 minūtēm. Tas varētu ietekmēt rezultātus, jo mehānismi FMD, kas seko 5 minūšu oklūzijai atšķirās no tiem, kas ir FMD, kas seko ilgākai oklūzijai (Pyke & Tschakovsky 2005). Iespējams, tādēļ šos datus savā starpā nav iespējams salīdzināt.

3.4. Oklūzijas kājas CFA stinguma maiņa pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā

RH laikā CFA tika novērotas būtiskas ($p < 0.05$) īslaicīgas artērijas lokālā stinguma izmaiņas. Bija redzama stinguma indeksa β īslaicīga palielināšanās, kas norāda uz artērijas lokālā stinguma palielināšanos. Oklūzijas ilgumam bija būtiska ietekme uz izmaiņu lielumu, jo pēc 15 minūšu oklūzijas stinguma indeksa β pieaugums bija būtiski ($p < 0.05$) lielāks, nekā pēc 3 minūšu oklūzijas (3.13. attēls).

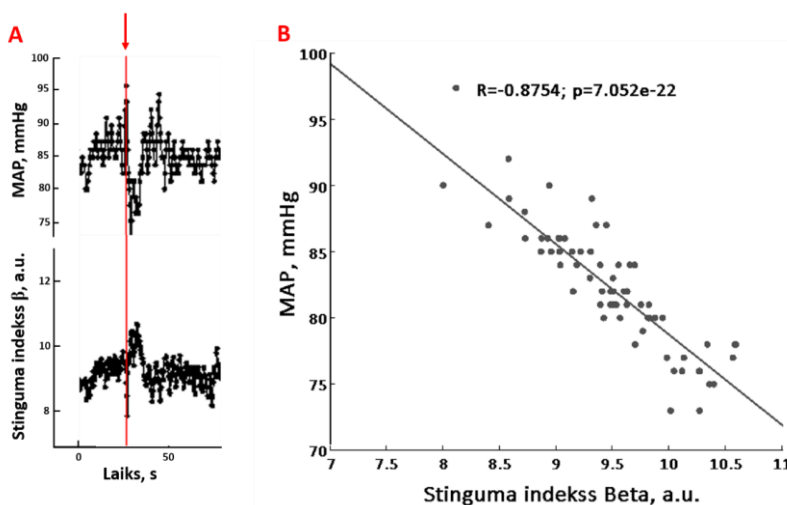


3.13. attēls. CFA stinguma indeksa β izmaiņas pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām, salīdzinot ar oklūziju. Attēlotas grupas vidējās vērtības ($n=9$) ar standartklūdām. Ar zvaigznīti parādītas statistiski būtiskas atšķirības ($p<0.05$)

Figure 3.13. CFA stiffness index β changes during post-occlusive reactive hyperemia after different occlusion durations compared with occlusion. Group mean values ($n=9$) with SEM. Asterisk indicates significant differences ($p<0.05$)

RH laikā pēc dažādu ilgumu oklūzijām (3 min, 7 min, 15 min) tika novērots arī būtisks ($p<0.05$) īslaicīgs vidējā arteriālā asinsspiediena (MAP) samazinājums ($-7.93 \pm 5.05\%$, $-7.34 \pm 3.99\%$, $-5.88 \pm 5.55\%$), salīdzinot ar MAP oklūzijas laikā, tomēr šis samazinājums nebija atkarīgs no oklūzijas ilguma, jo dati pēc atšķirīgu ilgumu oklūzijām būtiski neatšķīrās ($p>0.05$).

Tā kā īslaicīgās MAP un stinguma indeksa β izmaiņas RH laikā tika novērotas vienlaicīgi (3.14. attēls, A), tika aprēķināta abu šo parametru korelācija (3.14. attēls, B).



3.14. A – vienas izmeklējamās personas dati, kuros parādītas vidējā arteriālā asinsspiediena un CFA stinguma indeksa β vienlaicīgas izmaiņas pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā. Ar bultiņu norādīts oklūzijas pārtraukšanas brīdis. B – iepriekšējā attēlā (A) parādīto datu korelācijas grafiks

Figure 3.14. A – data from one subject, which shows simultaneous mean arterial pressure and stiffness index β changes during post-occlusive reactive hyperemia. Arrow indicates cuff deflation. B – correlation scatter plot for data that are shown in picture A

Rezultāti uzrādīja statistiski būtisku ($p < 0.05$) negatīvu korelāciju starp MAP un stinguma indeksu β RH laikā (4. tabula). Rezultāti pēc dažādu ilgumu oklūzijām būtiski neatšķīrās savā starpā ($p > 0.05$).

4. tabula

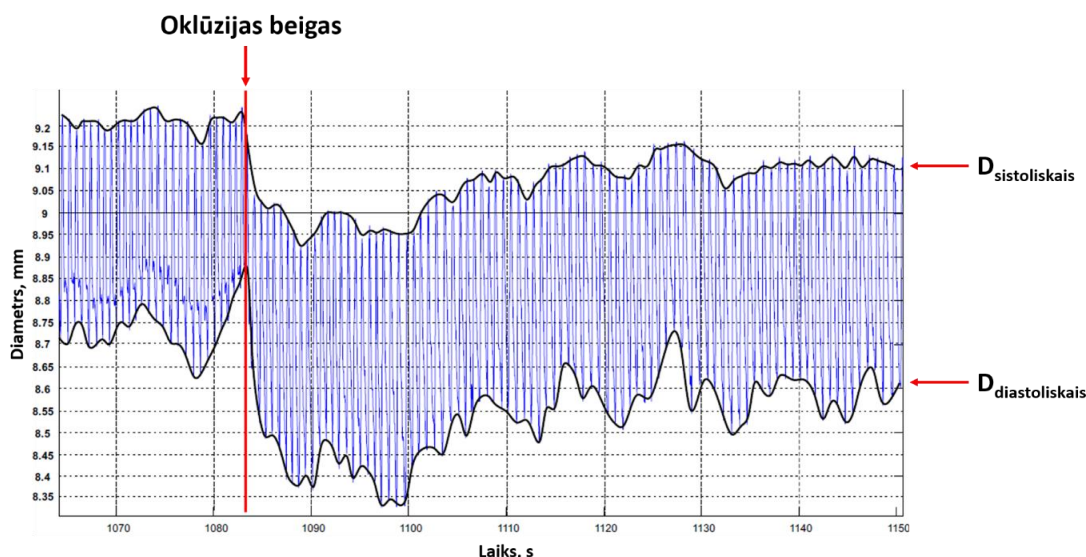
Vidējā arteriālā asinsspiediena un stinguma indeksa β korelācijas koeficienti pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā

Table 4

Mean arterial pressure and stiffness index β correlation coefficients during post-occlusive reactive hyperemia

<i>Oklūzijas ilgums</i>	<i>Vidējā vērtība \pm STD</i>	<i>Minimālā vērtība</i>	<i>Maksimālā vērtība</i>
<i>3 min</i>	<i>- 0.62 \pm 0.12</i>	<i>- 0.48</i>	<i>- 0.80</i>
<i>7 min</i>	<i>- 0.67 \pm 0.20</i>	<i>- 0.43</i>	<i>- 0.88</i>
<i>15 min</i>	<i>- 0.54 \pm 0.20</i>	<i>- 0.30</i>	<i>- 0.80</i>

Oklūzijas kājas CFA, pārtraucot oklūziju, tika novērots arī straujš artērijas diametra (sistoliskā, diastoliskā un vidējā diametra) samazinājums, kam sekoja pakāpeniska diametra atjaunošanās un vērtību palielināšanās (3.15. attēls).



3.15. attēls. Vienas izmeklējamās personas CFA diametra pieraksts oklūzijas laikā un oklūzijas pārtraukšanas brīdī. Ar bultiņām norādītas oklūzijas beigas, sistoliskais un diastoliskais artērijas diametrs

Figure 3.15. One subject's CFA diameter record during arterial occlusion and during the cuff deflation. Arrows indicate cuff deflation and systolic and diastolic arterial diameter

3.4.1. Kontralaterālās CFA stinguma maiņas pēc-oklūzijas reaktīvās hiperēmijas laikā

RH laikā kontralaterālās kājas CFA netika novērotas nekādas būtiskas (>0.05) lokālā stinguma (raksturots ar stinguma indeksu β) izmaiņas, salīdzinot gan ar miera apstākļiem, gan ar unilaterālas oklūzijas periodu. Tā kā šai kājai netika veikta oklūzija vai kādas citas manipulācijas, kāja bija pilnīgi nekustīga, līdz ar to iegūtie dati bija ļoti precīzi un tika izslēgta jebkāda kustību vai cita veida artefaktu iespējamība.

Visa mērījuma laikā tika novērotas spontānas artērijas stinguma fluktuācijas, tomēr tās bija relatīvi nelielas un nebija saistītas ar citu hemodinamisko parametru maiņām vai oklūzijas kājai veiktajām manipulācijām (oklūziju un RH).

SECINĀJUMI

1. Pēc-oklūzijas hiperēmijas fenomenu ietekmējošākais oklūzijas parametrs ir oklūzijas ilgums, no kura atkarīga ir gan pēc-oklūzijas hiperēmijas intensitāte un retrogrādā komponenta samazinājums, gan cirpes ātruma AUC pieaugums hiperēmijas sākuma fāzē, un pat attālinātu reģionu hemodinamikas parametri, piemēram, kontralaterālās maģistrālās artērijas plūsmas retrogrādā komponenta pieaugums.
2. Reģionāla pēc-oklūzijas hiperēmija rada ne tikai vietējas, bet arī attālinātas hemodinamikas reakcijas, tai skaitā – kontralaterālās ekstremitātes artēriju gultnē.
3. Pētījumā ir pirmreizēji novērots un pierādīts fenomens – artērijas stinguma īslaicīgs pieaugums pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā, bet fenomena skaidrojums pagaidām ir pētījumu stadijā.

PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību savam maģistra darba vadītājam Dr.biol., asoc.prof. Zbigņevam Marcinkevičam par darba vadīšanu un palīdzību darba izstrādes procesā.

Tāpat izsaku lielu pateicību arī savam maģistra darba konsultantam Dr.habil.biol., prof. Jurim Imantam Aivaram par palīdzību un vērtīgajām konsultācijām maģistra darba izstrādes laikā.

Liels paldies arī Dr.phys. Uldim Rubīnam par datu apstrādes un analīzes programmatūras izstrādi un pilnveidošanu.

Paldies visām pētījuma dalībniecēm par piedalīšanos pētījumā, kā arī par atsaucību un pacietību pētījuma laikā.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Ade C.J., Broxterman R.M., Wong B.J., Barstow T.J.** 2012. Anterograde and Retrograde Blood Velocity Profiles in the Intact Human Cardiovascular System. *Exp Physiol*, 97(7):849-860. [doi: 10.1113/expphysiol.2011.064212]
2. **Addor G., Delachaux A., Dischl B., Hayoz D., Liaudet L., Waeber B., Feihl F.** 2008. A Comparative Study of Reactive Hyperemia in Human Forearm Skin and Muscle. *Physiol Res*, 57(5):685-692.
3. **Avolio A., Jones D., Tafazzoli-Shadpour.** 1998. Quantification of Alterations in Structure and Function of Elastin in the Arterial Media. *Hypertension*, 32(1):170-175.
4. **Baksi A.J., Davies J.E., Hadjiloizou N., Baruah R., Unsworth B., Foale R.A., Korolkova O., Siggers J.H., Francis D.P., Mayet J., Parker K.H., Hughes A.D.** 2016. Attenuation of Reflected Waves in Man During Retrograde Propagation from Femoral Artery to Proximal Aorta. *Int J Cardiol* 202:441-445 [doi:10.1016/j.ijcard.2015.09.064]
5. **Bertovic D.A., Waddell T.K., Gatzka C.D., Cameron J.D., Dart A.M., Kingwell B.A.** 1999. Muscular Strength Training is Associated with Low Arterial Compliance and High Pulse Pressure. *Hypertension*, 33(6):1385-1391. [doi: 10.1161/01.HYP.33.6.1385]
6. **Bianchini E., Giannarelli C., Faita F., Raimo K., Gemignani V., Ghiadoni L., Demi M.** 2007. The Assessment of Local Arterial Stiffness from Ultrasound Images. *Computers in Cardiology*, Durham, NC, pp. 761-764. [doi: 10.1109/CIC.2007.4745597]
7. **Bjarnegard N., Ryden A., Sonesson B., Lanne T.** 2004. The Effect of Sympathetic Stimulation on Proximal Brachial Artery Mechanics in Humans – Differential Behaviour within the Length of the Brachial Artery? *Acta Physiol Scand*, 182(1):21-27.
8. **Boote E.J.**, 2003. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in US. Doppler US Techniques: Concepts of Blood Flow Detection and Flow Dynamics. *Radiographics*, 23(5): 1315-1327.
9. **Boutouyrie P., Lacolley P., Girerd X., Beck L., Safar M., Laurent S.** 1994. Sympathetic Activation Decreases Medium-sized Arterial Compliance in Humans. *Am J Physiol*, 267(4.2):H1368-1376.
10. **Brujins R.H., Kleef E.M., Smits J.F., De Mey J.G., Daemen M.J.** 1998. Effects of Chemical Sympathectomy on Angiotensin II-induced Neointimal Growth in the Balloon-injured Rat Carotid Artery. *J Vasc Res*, 35(2):124-33.

11. **Bruno R.M., Ghiadoni L., Seravalle G., Dell’Oro R., Taddei S., Grassi G.** 2012. Sympathetic Regulation of Vascular Function in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, 3:284. [doi: 10.3389/fphys.2012.00284]
12. **Casey D.P., Curry T.B., Joyner M.J.** 2008. Measuring Muscle Blood Flow a Key Link Between Systemic and Regional Metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(5):580-586. [doi: 10.1097/MCO.0b013e32830b5b34]
13. **Casey D.P., Curry T.B., Joyner M.J., Charkoudian N., Hart E.C.** 2011. Relationship Between Muscle Sympathetic Nerve Activity and Aortic Wave Reflection Characteristics in Young Men and Women. *J Hypertens*, 57(3):421-427. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164517]
14. **Casey D.P., Padilla J., Joyner M.J.** 2012. Alpha-Adrenergic Vasoconstriction Contributes to the Age-Related Increase in Conduit Artery Retrograde and Oscillatory Shear. *Hypertension*, 60(4):1016-1022. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200618]
15. **Catalano M., Scandale G., Dimitrov G.** 2013. Arterial Stiffness: A Review in Type 2 Diabetes, Type 2 Diabetes, Prof. Kazuko Masuo (Ed.), ISBN: 978-953-51-1171-9, InTech, DOI: 10.5772/56582. Available from: <http://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes/arterial-stiffness-a-review-in-type-2-diabetes>.
16. **Cavalcante J.L., Lima J.A.C., Redheuil A., Al-Mallah M.H.** 2011. Aortic Stiffness. Current Understanding and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(14):1511-1522. [doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017]
17. **Cecelja M., Chowienczyk P.** 2012. Role of Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease. *J R Soc Cardiovasc Dis*, 1(4): cvd.2012.012016. [doi: 10.1258/cvd.2012.012016]
18. **Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E.** 1992. Non-invasive Detection of Endothelial Dysfunction in Children and Adults at Risk of Atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828):1111-1115.
19. **Clifford P.S.** 2011. Local Control of Blood Flow. *Adv Physiol Educ*, 35(1):5-15. [doi: 10.1152/advan.00074.2010]
20. **Davidson E.H., Wallace S.M.L., Maki-Petaja K.M., Butlin M., Mceniery C.M., Avolio, Wilkinson I.B.** 2005. Large Artery Distensibility Assessed by Ischaemia Induced Reactive Hyperaemia. *Br J Clin Pharmacol*, 59(5):628.
21. **Davignon J., Ganz P.** 2004. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, 109 (23 Suppl 1):III27-32. [doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8]
22. **Deane C.** 2002. Doppler ultrasound: principles and practice. The Fetal Medicine Foundation.

23. **Donnelly R., Hinwood D., London N.J.M.** 2000. ABC of Arterial and Venous Disease. Non-invasive Methods of Arterial and Venous Assessment. *BMJ*, 320(7236):698-701. [doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7236.698>]
24. **Doshi S.N., Naka K.K., Payne N., Jones C.J., Ashton M., Lewis M.J., Goodfellow J.** 2001. Flow-mediated Dilation Following Wrist and Upper Arm Occlusion in Humans: The Contribution of Nitric Oxide. *Clin Sci (Lond)*, 101(6): 629-635.
25. **Eikens E., Wilcken D.E.** 1973. Myocardial Reactive Hyperemia and Coronary Vascular Reactivity in The Dog. *Circ Res* 33:267–274. [doi: 10.1161/01.RES.33.3.267]
26. **Frank O.** 1899. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z Biol*, 37:483–526.
27. **Fronek A., Johansen K., Dilley R.B., Bernstein E.F.** 1973. Ultrasonographically Monitored Postocclusive Reactive Hyperemia in the Diagnosis of Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 48(1):149-152.
28. **Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M., Mullen M.J., Oakley G., Taylor M., O'Connor G., Betteridge J., Klein N., Steptoe A., Deanfield J.E.** 2000. Mental Stress Induced Transient Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*, 102(20): 2473–2478.
29. **Giannattasio C., Failla M., Grappiolo A., Calchera I., Grieco N., Carugo S., Bigoni M., Randelli P., Peretti G., Mancina G.** 2001. Effects of Physical Training of the Dominant Arm on Ipsilateral Radial Artery Distensibility and Structure. *J Hypertens*, 19(1), 71-77.
30. **Giannattasio C., Mangoni A.A., Stella M.L., Carugo S., Grassi G., Mancina G.** 1994. Acute Effects of Smoking on Radial Artery Compliance in Humans. *J Hypertens*, 12(6):691-696.
31. **Green D.** 2005. Point: Flow-mediated Dilation Does Reflect Nitric Oxide-mediated Endothelial Function. *J Appl Physiol* 99(3):1233-1234, discussion 1237-1237.
32. **Green D.J., Dawson E.A., Groenewoud H.M.M., Jones H., Thijssen D.H.J.** 2014. Is Flow-Mediated Dilation Nitric Oxide Mediated? *Hypertension*, 63(2):376-382. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044].
33. **Halliwill J.R., Minson C.T.** 2010. Retrograde Shear: Backwards in the Future? *Am J Heart Circ Physiol*, 298(4):H1126-H1127. [doi: 10.1152/ajpheart.00174.2010]
34. **Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Tedjasaputra V., Bailey D.M., Richardson R.S.** 2009. The Effect of Oral Antioxidants on Brachial Artery Flow-mediated Dilation Following 5 and 10 min of Ischemia. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(4):445–453.
35. **Harris R.A., Padilla J., Rink L.D., Wallace J.P.** 2006. Variability of Flow-mediated Dilation Measurements with Repetitive Reactive Hyperemia. *Vascular Medicine*, 11(1):1-6. [doi: 10.1191/1358863x06vm641oa]

36. **Hashimoto J., Ito S.** 2010. Pulse Pressure Amplification, Arterial Stiffness, and Peripheral Wave Reflection Determine Pulsatile Flow Waveform of the Femoral Artery. *Hypertension*, 56(5):926-933. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159368]
37. **Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K.** 1980. Stiffness and Elastic Behavior of Human Intracranial and Extracranial Arteries. *J Biomech*, 13(2):175-184.
38. **Hellsten Y., Nyberg M., Jensen L.G., Mortensen S.P.** 2012. Vasodilator Interactions in Skeletal Muscle Blood Flow Regulation. *J Physiol*, 590(24):6297-6305. [doi: 10.1113/jphysiol.2012.240762]
39. **Hering D., Czechowicz K., Nowak R., Kucharska W., Brands P., Boutouyrie P., Laurent S., Narkiewicz K.** 2011. Common Carotid Artery Properties are Related to Sympathetic Outflow and Cardiovascular Variability. *J Artery Res*, 5(4):142. [doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artres.2011.10.219>]
40. **Huang C., Su Y., Zhang H., Qian L.X., Luo J.** 2016. Comparison of Different Pulse Waveforms for Local Pulse Wave Velocity Measurement in Healthy and Hypertensive Common Carotid Arteries *In Vivo*. *Ultrasound in Med&Biol*, S0301-5629(16)00006-5. [doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.12.021.]
41. **Hussain S.T.** 1997. Blood Flow Measurements in Lower Limb Arteries Using Duplex Ultrasound, *Ann R Coll Surg Engl*; 79(5): 323-330.
42. **Imholz B. P. M., Wieling W., van Montfrans G. A., Wesseling K. H.** 1998. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular Research* 38(3): 605-616.
43. **Janic M., Lunder M., Šabovič M.** 2014. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Research International*, Article ID 621437, 11 pages. [doi:10.1155/2014/621437]
44. **Jenkins N.T., Padilla J., Boyle L.J., Credeur D.P., Laughlin M.H., Fadel P.J.** 2013. Disturbed Blood Flow Acutely Induces Activation and Apoptosis of the Human Vascular Endothelium. *Hypertension*, 61(3):615-621. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00561]
45. **Joannides R., Haefeli W.E., Linder L., Richard V., Bakkali E.H., Thuillez C., Luscher T.F.** 1995. Nitric Oxide is Responsible for Flow-dependent Dilation of Human Peripheral Conduit Arteries in vivo. *Circulation*, 91(5):1314-1319.
46. **Joannides R., Richard V., Moore N., Godin M., Thuillez C.** 1995. Influence of Sympathetic Tone on Mechanical Properties of Muscular Arteries in Humans. *Am J Physiol*, 268(2.2):H794-801.

47. **Jurasic M.J., Josef-Golubic S., Sarac R., Lovrencic-Huzjan A., Demarin V.** 2009. Beta Stiffness – Setting Age Standards. *Acta Clin Croat*, 48(3):253-258.
48. **Kamran H., Saliccioli L., Hee Ko E., Qureshi G., Kazmi H., Kassotis J., Lazar J.** 2010. Effect of Reactive Hyperemia on Carotid-Radial Pulse Wave Velocity in Hypertensive Participants and Direct Comparison With Flow-Mediated Dilation: A Pilot Study. *Angiology*, 61(1):100-106. [doi: 10.1177/0003319709335028]
49. **Kelm M.** 2002. Flow-Mediated Dilation in Human Circulation: Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Am J Heart Circ Physiol*, 282(1):H1-5.
50. **Koller A., Bagi Z.** 2002. On the Role of Mechanosensitive Mechanisms Eliciting Reactive Hyperemia. *Am J Heart Circ Physiol*, 283(6):H2259-H2259.
51. **Kooijman M., Thijssen D.H.J., de Groot P.C., Bleeker M.W., van Kuppevelt D.H., Green D.J., Rongen G.A., Smits P., Hopman M.T.E.** 2008. Flow-mediated Dilation in the Superficial Femoral Artery is Nitric Oxide Mediated in Humans. *J Physiol* 586(4):1137-1145.
52. **Korthuis R.J.** 2011. Colloquium Series in Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. Skeletal Muscle Circulation. *Morgan & Claypool Life Sciences*, 3(4):1-144. [doi: 10.4199/C00035ED1V01Y201106ISP023]
53. **Kosch M., Barenbrock M., Kisters K., Rahn K.H., Hausberg M.** 2002. Relationship Between Muscle Sympathetic Nerve Activity and Large Artery Mechanical Vessel Wall Properties in Renal Transplant Patients. *J Hypertens*, 20(3):501-508.
54. **Krishnan A., Lucassen E.B., Hogeman C., Blaha C., Leuenberger U.A.** 2011. Effects of Limb Posture on Reactive Hyperemia. *Eur J Appl Physiol*, 111(7):1415-1420. [doi: 10.1007/s00421-010-1769-z]
55. **Langewouters G. J., Settels J. J., Roelandt R., Wesseling K. H.** 1998. Why Use Finapres or Portapres rather than intra-arterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *Journal of Medical Engineering & Technology*, 22(1): 37-43.
56. **Lydakis C., Momen A., Blaha C., Herr M., Leuenberger U.A., Sinoway L.I.** 2008. Changes of Elastic Properties of Central Arteries During Acute Static Exercise and Lower Body Negative Pressure. *Eur J Appl Physiol*, 102(6):633-631.
57. **Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R.** 2002. Assessment of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *Q J Med*, 95(2):67-74.
58. **Mahmud A., Feely J.** 2003. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension*, 41(1):183-187.

59. **Malik A.R., Kondragunta V., Kullo I.J.** 2008. Forearm Vascular Reactivity and Arterial Stiffness in Asymptomatic Adults from the Community. *Hypertension*, 51(6):1512-1518. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.106088]
60. **Mangoni A.A., Mircoli L., Giannattasio C., Mancina G., Ferrari A.U.** 1997. Effects of Sympathectomy on Mechanical Properties of Common Carotid and Femoral Arteries. *J Hypertens*, 30(5):1085-1088.
61. **Marti C.N., Gheorghide M., Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Quyyumi A.A., Butler J.** 2012. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16):1455-1469. [doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.082]
62. **McDonald D.A.** 1955. The Relation of Pulsatile Pressure to Flow in Arteries. *J Physiol*, 127(3):533-552.
63. **McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., McDonnell B., Yasmin, Newby D.E., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B.** 2006. Endothelial Function in Associated with Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension*, 48(4):602-608.
64. **McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R.** 2002. Evaluation of Mechanical Arterial Properties: Clinical, Experimental and Therapeutic Aspects. *Clinical Science*, 102(1):51-67.
65. **Melikian N., Seddon M.D., Casadei B., Chowienczyk P.J., Shah A.M.** 2009. Neuronal Nitric Oxide Synthase and Human Vascular Regulation. *Trends Cardiovasc Med*, 19(8):256-262. [doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.007]
66. **Mullen M.J., Kharbanda R.K., Cross J, Donald A.E., Taylor M, Vallance P, Deanfield J.E., MacAllister R.J.** 2001. Heterogenous Nature of Flow-mediated Dilation in Human Conduit Arteries in vivo Relevance to Endothelial Dysfunction in Hypercholesterolemia. *Circ Res* 88(2):145-151.
67. **Naka K.K., Tweddel A.C., Doshi S.N., Goodfellow J., Henderson A.H.** 2006. Flow-mediated Changes in Pulse Wave Velocity: A New Clinical Measure of Endothelial Function. *European Heart Journal* 27(3):302-309.
68. **Newcomer S.C., Leuenberger U.A., Hogeman C.S., Handly B.D., Proctor D.N.** 2004. Different Vasodilator Responses of Human Arms and Legs. *J Physiol* 556(3):1001-1011.
69. **Oliver J.J., Webb D.J.** 2003. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(4):554-566.
70. **Oliveira Alvim R., Santos P.C.J.L., Musso M.M., Sa Cunha R., Krieger J.E., Mill J.G., Pereira A.C.** 2013. Impact of Diabetes Mellitus on Arterial Stiffness in a Representative

- Sample of an Urban Brazilian Population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1):45. [doi: 10.1186/1758-5996-5-45]
71. **O'Rourke M.F., Staessen J.A.** 2002. Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *Am J Hypertens*, 15(5):426-444.
 72. **Osada T., Radegran G.** 2006. Alterations in the Blood Velocity Profile Influence the Blood Flow Response during Muscle Contractions and Relaxations. *J Physio Sci*, 56(3):195-203.
 73. **Padilla J., Johnson B.D., Newcomer S.C., Wilhite D.P., Mickleborough T.D., Fly A.D., Mather K.J., Wallace J.P.** 2008. Normalization of Flow-Mediated Dilation to Shear Stress Area Under the Curve Eliminates the Impact of Variable Hyperemic Stimulus. *Cardiovascular Ultrasound*, 4; 6:44. [doi: 10.1186/1476-7120-6-44]
 74. **Padilla J., Young C.N., Simmons G.H., Deo S.H., Newcomer S.C., Sullivan J.P., Laughlin M.H., Fadel P.J.** 2010. Increased Muscle Sympathetic Nerve Activity Acutely Alters Conduit Artery Shear Rate Patterns. *Am J Heart Circ Physiol*, 298(4):H1128-H1135. [doi: 10.1152/ajpheart.01133.2009]
 75. **Pawelczyk J.A., Levine B.D.** 2002. Heterogeneous Responses of Human Limbs to Infused Adrenergic Agonists: A Gravitational Effect? *J Appl Physiol*, 92(5):2105-2113.
 76. **Philpott A., Anderson T.J.** 2007. Reactive Hyperemia and Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(10):2065-2067.
 77. **Prodel E., Barbosa T., Machado A., Mansur., Nobrega A.C., Vianna L.** 2015. Arterial Stiffening in Human Hypertension: Is There a Contribution of the Sympathetic Nervous System? *The FASEB J*, 29(1) 649.13.
 78. **Protogerou A.D., Lekakis J.P., Kontoyanni D.D., Stamatelopoulos K.S., Papaioannou T.G., Tsotsoros N.D., Tryfonopoulos D.I., Papamichael C.E., Stamatelopoulos S.F.** 2002. Acute Administration of Vitamin C Prolongs the Duration of Forearm Reactive Hyperemia in Patients with Hypercholesterolemia. *Hellenic J Cardiol*, 43:108-115.
 79. **Pyke K.E., Tschakovsky M.E.** 2005. The Relationship Between Shear Stress and Flow Mediated Dilation: Implications for the Assessment of Endothelial Function. *J Physiol*, 568(Pt2): 357-369.
 80. **Pyke K.E., Tschakovsky M.E.** 2007. Peak vs. Total Reactive Hyperemia: Which Determines the Magnitude of Flow-Mediated Dilation? *J Appl Physiol*, 102(4):1510–1519.
 81. **Rakobowchuk M., Parsloe E.R., Gibbins S.E., Harris E., Birch K.M.** 2013. Prolonged Low Flow Reduces Reactive Hyperemia and Augments Low Flow Mediated Constriction in the Brachial Artery Independent of the Menstrual Cycle. *PLoS One*, 8(2):e55385. [doi: 10.1371/journal.pone.0055385]

82. **Ramsey M.W., Goodfellow J., Jones C.J., Luddington L.A., Lewis M.J., Henderson A.H.** 1995. Endothelial Control of Arterial Distensibility is Impaired in Chronic Heart Failure. *Circulation*, 92(11):3212-3219.
83. **Rhee M.J., Lee H.J., Park J.B.** 2008. Measurements of Arterial Stiffness: Methodological Aspects. *Korean Circ J*, 38(7):343-350. [doi: 10.4070/kcj.2008.38.7.343]
84. **Rubins U., Marcinkevics Z., Turkina A.** 2012. The Automated Assessment of Artery Hemodynamic Parameters from Ultrasound Video. *Proc. Intl. Conf. on Biomedical Engineering*, Chiang Mai, pp. 151:155, IEEE.
85. **Saltin B., Radegran G., Koskolou M.D., Roach R.C.** 1998. Skeletal Muscle Blood Flow in Humans and its Regulation During Exercise. *Acta Physiol Scand*, 162(3):421-436.
86. **Schretzenmayer A.** 1933. Uber Kreislaufregulatorische Vorgange an den Grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflugers Arch* 232: S743–S748.
87. **Schreuder T.H.A., Green D.J., Hopman M.T.E., Thijssen D.H.J.** 2014. Acute Impact of Retrograde Shear Rate on Brachial and Superficial Femoral Artery Flow-Mediated Dilation in Humans. *Physiological Reports*, 2(1):e00193. [doi: 10.1002/phy2.193]
88. **Secomb T.W.** 2008. Theoretical Models for Regulation of Blood Flow. *Microcirculation*, 15(8):765-775. [doi: 10.1080/10739680802350112]
89. **Shirai K., Utino J., Saiki A., Endo K., Ohira M., Nagayama D., Tatsuno I., Shimizu K., Takahashi M., Takahara A.** 2013. Evaluation of Blood Pressure Control Using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio-ankle Vascular Index (CAVI). *Current Hypertension Reviews*, 9(1):66-75. [doi: 10.2174/1573402111309010010#sthash.ndzDDSwL.dpuf]
90. **Silber H.A., Lima J.A., Bluemke D.A., Astor B.C., Gupta S.N., Foo T.K., Ouyang P.** 2007. Arterial Reactivity in Lower Extremities is Progressively Reduced as Cardiovascular Risk Factors Increase: Comparison with Upper Extremities Using Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 49(9):939-45.
91. **Sonesson B., Vernersson E., Hansen F., Lanne T.** 1997. Influence of Sympathetic Stimulation on the Mechanical Properties of the Aorta in Humans. *Acta Physiol Scand*, 159(2):139-145.
92. **Swierblewska E., Hering D., Kara T., Kunicka K., Kruszewski P., Bieniaszewski L., Boutouyrie P., Somers V.K., Narkiewicz K.** 2010. An Independent Relationship Between Muscle Sympathetic Nerve Activity and Pulse Wave Velocity in Normal Humans. *J Hypertens*, 28(5):979-984.
93. **Tee G. B. I., Rasool A. H. G., Halim A. S., Rahman A. R. A.** 2004. Dependence of Human Forearm Skin Postocclusive Reactive Hyperemia on Occlusion Time. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50(1):73–78.

94. **Tikhonova I. V., Tankanag A. V., Chemeris N. K.** 2010. Time–amplitude Analysis of Skin Blood Flow Oscillations During the Post-occlusive Reactive Hyperemia in Human. *Microvascular Research*, 80(1):58–64. [doi: 10.1016/j.mvr.2010.03.010]
95. **Thijssen D.H.J., Dawson E.A., Tinken T.M., Cable N.T., Green D.J.** 2009. Retrograde Flow and Shear Rate Acutely Impair Endothelial Function in Humans. *Hypertension*, 53(6):986-992. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131508]
96. **Thijssen D.H.J., Rowley N., Padilla J., Simmons G.H., Laughlin M.H., Whyte G., Cable N.T., Green D.J.** 2011. Relationship Between Upper and Lower Limb Conduit Artery Vasodilator Function in Humans. *J Appl Physiol*, 111(1):244-250. [doi: 10.1152/jappphysiol.00290.2011]
97. **Thomas G.D.** 2011. Neural Control of the Circulation. *Adv Physiol Educ*, 35(1):28-32. [doi: 10.1152/advan.00114.2010]
98. **Totosy de Zepetnek J.O., Jerney T.L., MacDonald M.J.** 2014. Superficial Femoral Artery Endothelial Responses to a Short-Term Altered Shear Rate Intervention in Healthy Men. *PLoS ONE*, 9(11):e113407. [doi: 10.1371/journal.pone.0113407]
99. **Tousoulis D., Kampoli A.M., Papageorgiou C.T.N., Stefanadis C.** 2012. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*, 10(1):4-18.
100. **Vaseghi M., Shivkumar K.** 2008. The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Progress in cardiovascular diseases* 50(6):404-419. [doi:10.1016/j.pcad.2008.01.003.]
101. **Vallance P., Chan N.** 2001. Endothelial Function and Nitric Oxide: Clinical Relevance. *Heart*, 85(3):342-350. [doi: 10.1136/heart.85.3.342]
102. **VanBavel E., Sorop O., Andreasen D., Pfaffendorf M., Jensen B.L.** 2002. Role of T-type Calcium Channels in Myogenic Tone of Skeletal Muscle Resistance Arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(6):H2239-H2243.
103. **Vane J, Anggard E, Botting R.** 1990. Regulatory Function of the Vascular Endothelium. *N Engl J Med*, 323(1):27-36.
104. **Van Varik B.J., Rennenberg R.J.M.W., Reutelingsperger C.P., Kroon A.A., de Leeuw P.W., Schurgers L.J.** 2012. Mechanisms of Arterial Remodeling: Lessons from Genetic Diseases. *Front. Genet.* 3(290) [doi: 10.3389/fgene.2012.00290]
105. **Wallin B.G., Charkoudian N.** 2007. Sympathetic Neural Control of Integrated Cardiovascular Function: Insights from Measurement of Human Sympathetic Nerve Activity. *Muscle Nerve*, 36(5):595-614.
106. **Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J., John F., Vita J.A.** 2003. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 42(7):1149-1160.

107. **Wilkinson I.B., McEniery C.M.** 2004. Arterial Stiffness, Endothelial Function and Novel Pharmacological Approaches. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31(11):795-799.
108. **Wray W.D., Uberoi A., Lawrenson L., Richardson R.S.** 2005. Heterogeneous Limb Vascular Responsiveness to Shear Stimuli During Dynamic Exercise in Humans, *J Appl Physiol*, 99(1):81-86. [doi: 10.1152/jappphysiol.01285.2004]
109. **Yoshizawa M., Shimizu-Okuyama S., Kagaya A.** 2008. Transient Increase in Femoral Arterial Blood Flow to the Contralateral Non-Exercising Limb During One-Legged Exercise. *Eur J Appl Physiol* 103(5):509-514. [doi: 10.1007/s00421-008-0740-8]
110. **Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A.** 2005. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(5):932-943.

Maģistra darbs “Kopējo augšstilba artēriju hemodinamisko parametru maiņas unilaterālas pēc-oklūzijas hiperēmijas laikā” izstrādāts LU Bioloģijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Evelīna Urtāne

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Dr.biol., asoc.prof. Zbignevs Marcinkevičs

Recenzents: Dr.phys. Andris Grabovskis

Darbs iesniegts Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedrā

Metodiķe:

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē

10.06.2016. prot. Nr. _____, vērtējums

Komisijas sekretārs: