

## АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫЙ СПЕКТР КОЛЕБАНИЙ КОЖНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ (экспериментальное исследование)

И. А. РЫЖКОВ, И. С. Новодержкина, Ю. В. Заржецкий

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия  
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

### The Amplitude and Frequency Spectrum of Skin Blood Flow Fluctuations in Acute Blood Loss (An Experimental Study)

I. A. Ryzhkov, I. S. Novoderzhkina, Yu. V. Zarzhetsky

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia  
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

**Цель исследования.** Изучить особенности изменений кожного кровотока при кровопотере и после ее восполнения. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 22 беспородных крысах-самцах массой 400–550 г под наркозом нембуталом или хлоралгидратом. С целью измерения артериального давления (АД), забора и реинфузии крови катетеризировалась хвостовая артерия. Кожный кровоток регистрировали в области правого уха методом лазерной доплеровской флоуметрии. Моделью служила одночасовая гиповолемическая гипотензия с последующей аутогемотрансфузией. Объем кровопотери определялся условием поддержания АД около 50 мм рт. ст. к 60-й мин гипотензии. Определялись следующие параметры кожного кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ), относительные перфузионные единицы (пф.ед.); методом вейвлет-анализа определялись максимальные амплитуды колебаний кровотока (флаксмоций) в диапазонах частот, принятых соотносить с «активными» и «пассивными» механизмами регуляции микроциркуляции. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0. Результаты представлены в виде Ме (25%; 75%). **Результаты.** Животные были разделены на группы в зависимости от объема кровопотери: ниже (Н) и выше (В) среднего значения. На 60-й минуте гипотензии АД в обеих группах составило в среднем 53 мм рт. ст., но при этом в группе Н отмечалась тенденция ( $p < 0,1$ ) к большему значению ПМ, была больше амплитуда флаксмоций в нейрогенном (Ан) и дополнительном (Адоп) частотных диапазонах ( $p < 0,05$ ), чем в группе В. К 60-й минуте реинфузии крови в группе В все анализируемые показатели вернулись к исходным значениям (за исключением тенденции ( $p < 0,1$ ) к более низким значениям ПМ), в то время как в группе Н АД оставалось ниже исходной величины этого показателя. В этот же период наблюдения в группе Н амплитуды флаксмоций в диапазонах Ан и Адоп были выше, а значения ПМ и АД ниже, чем в группе В ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Увеличение амплитуды флаксмоций во время развития гиповолемической гипотензии и в периоде реинфузии сопряжено с индивидуально-типологической способностью животного компенсировать кровопотерю и направлено на поддержание кровотока в условиях гипоперфузии тканей. **Ключевые слова:** кожный кровоток, флаксмоции, ЛДФ, вейвлет-анализ, кровопотеря.

**Objective:** to study the specific features of skin blood flow changes in blood loss and after its replacement. **Material and methods.** Experiments were carried out on 22 outbred male rats weighing 400–550 g, anesthetized with nembutal or chloralhydrate. The caudal artery was catheterized to measure blood pressure (BP), to sample and reinfuse blood. Skin blood flow in the area of the right ear was recorded by laser Doppler flowmetry. One-hour hypovolemic hypotension followed by autoblood reinfusion served as a model. Blood loss volume necessitated maintenance of BP at about 50 mm Hg by 60 minutes of hypotension. The investigators determined the following indicators of skin blood flow: microcirculatory index (MI) and relative perfusion units (pf. u); a wavelet method was used to estimate the maximum amplitudes of blood flow fluctuations (flux motions) in the ranges accepted to be correlated with active and passive mechanisms to regulate microcirculation. The data were statistically processed by applying the Statistica 7.0 program. The results were presented as Me (25%; 75%). **Results.** The animals were divided into groups according to blood loss volume: lower (L) and higher (H) than average. At 60 minutes of hypotension, BP in both groups averaged 53 mm Hg, but the L group showed a tendency ( $p < 0.1$ ) towards a greater MI and a longer amplitude of flux motions in the neurogenic (An) and additional (Aa) frequency ranges ( $p < 0.05$ ) than in the H group. At 60 minutes of blood reinfusion, all the analyzed indicators returned to the baseline values (except a tendency ( $p < 0.1$ ) towards a lower MI) in the H group while BP remained below the baseline value in the L group. In the same follow-up period, the amplitudes of flux motions in the An and Aa ranges were higher and MI and BP were lower in the L group than in the H group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** During hypovolemic hypotension and reinfusion, the increased amplitude of flux motions involves an animal's individual and typological capacity to compensate blood loss and to maintain blood flow under tissue hypoperfusion. **Key words:** skin blood flow, flux motions, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, blood loss.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-5-6-17

Адрес для корреспонденции:

Рыжков Иван Александрович  
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ryzhkov Ivan Aleksandrovich  
E-mail: riamed21@gmail.com

## Введение

Геморрагический шок является разновидностью гиповолемического шока и возникает при значительном уменьшении объема циркулирующей крови в результате кровопотери. В основе патогенеза геморрагического и других видов шока лежат грубые расстройства кровообращения (системной гемодинамики и микроциркуляции), приводящие к снижению перфузии и оксигенации тканей, их гипоксии и переходу аэробного метаболизма в анаэробный. Прогрессирующие на этом фоне нарушения клеточного метаболизма, нарастание апоптоза и некроза клеток, в свою очередь, приводят к дисфункции органов и тканей, развитию полиорганной недостаточности и, в конечном счете, летальному исходу [1–3].

В ряде экспериментальных работ показано, что лабораторные животные различаются по способности переносить кровопотерю. Это выражается в разной выживаемости животных на протяжении эксперимента, разных значениях показателей системной гемодинамики, микроциркуляции и состояния метаболизма [4–6].

Состояние микроциркуляции непосредственно влияет на адекватность перфузии и оксигенации тканей, восстановление которых все чаще рассматривается как главная цель интенсивной терапии шока и других критических состояний [7–9]. При этом необходимо отметить, что выраженность ишемических и реперфузионных повреждений в значительной степени определяется сроками, объемом и качественным составом проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, а также исходным состоянием организма.

В настоящее время как в клинической практике, так и в эксперименте используются различные технологии оценки состояния микроциркуляции. Так, современными способами прижизненной микроскопии являются ортогональная поляризационная спектроскопия (orthogonal polarization spectral imaging) и боковая темнопольная спектроскопия (sidestream dark-field imaging), которые позволяют визуализировать микроциркуляторное русло и проводить полуколичественный анализ перфузии тканей [7, 10]. Благодаря развитию компьютерных и лазерных технологий появились новые методы исследования, позволяющие не только оценить уровень кровотока в исследуемых органах и тканях, но и определить вклад различных регуляторных механизмов в развитие нарушений микроциркуляции. Одним из таких методов является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Кровоток на микроциркуляторном уровне характеризуется временной изменчивостью, отражающей динамическое взаимодействие «активных» механизмов регуляции сосудистого тонуса и «пассивных» факторов (например, пульсовая волна), привносимых в микроциркуляторное русло извне [11–13]. Изучение амплитудно-частотного спектра колебаний тканевого кровотока с помощью ЛДФ и современных методов математического анализа (вейвлет-анализ) позволяет оценить состояние микроциркуляции и механизмов ее ре-

## Introduction

Hemorrhagic shock is a type of hypovolemic shock, which results from substantial reduction in circulating blood volume due to a blood loss. The main pathogenetic mechanisms of hemorrhagic shock include rough macro- and microhemodynamic alterations, which lead to decreased tissue perfusion and oxygenation, developing hypoxia and transition of aerobic metabolism to anaerobic. As a result, metabolic alterations, apoptosis and necrosis of cells are progressing, which leads to dysfunction of organs and tissues and development of multiorgan deficiency with increased probability of death [1–3].

Experimental studies have shown that laboratory animals vary in their ability to tolerate blood loss. The latter has been confirmed by differences in survival rate, quantitative parameters of macro- and microhemodynamics, patterns of metabolism disturbance [4–6].

Microcirculation directly affects the adequacy of tissue perfusion and oxygenation, restoration of which is currently considered as a main goal of intensive care in critical illness including shock [7–9]. The severity of ischemic and reperfusion injuries are largely due to timing, quantitative and qualitative parameters of fluid resuscitation.

Currently, both in clinical practice and experiments, various techniques are employed to assess the parameters of microcirculation. Thus, modern varieties of intravital microscopy include orthogonal polarization spectral imaging and sidestream dark-field imaging, which allow visualizing the microcirculatory bed and perform semi-quantitative analysis of tissue perfusion [7, 10]. Advances in computer and laser technologies have made it possible not only to assess the level of blood flow in the studied organs and tissues, but also to determine the contribution of distinct regulatory mechanisms in the development of microcirculatory disorders. One of these methods is the laser Doppler flowmetry (LDF). Blood flow at a microcirculatory level is characterized by temporal variability, which reflects the dynamic interaction of «active» vascular tone regulation mechanisms and «passive» factors (eg, pulse wave), introduced into the microcirculatory bed from outside [11–13]. Study of the oscillation spectrum of tissue blood flow using LDF and modern methods of mathematical analysis (wavelet analysis) allowed assessing the state of microcirculation and clarify the mechanisms of its regulation. Under LDF studies, these oscillations in a microcirculatory blood flow referred to as flowmotions or fluxmotions. Vasomotions are rhythmic changes in both vascular tone and diameter of microvessels+ leading to the corresponding sinusoidal oscillations of blood flow. Vasomotion have been considered as a specific phenomenon [14, 15]. Vasomotion may appear or increase when there is a critical reduction of tissue perfusion (eg, in muscles or abdominal organs), particularly in haemorrhage [16, 17]. However, in the available literature, there are no data on the use of modern technologies (selection of the frequency bands of blood flow oscillations, wavelet analysis) to study fluxmotion patterns in blood loss and reperfusion with transfused autologous blood.

гуляции. В англоязычной литературе такие колебания кровотока на микроциркуляторном уровне обозначают как флоумоции (flowmotion) или флаксмоции (fluxmotion), если для их анализа используется ЛДФ. Ряд авторов как отдельный феномен рассматривают вазомоции (vasomotion) — ритмические изменения сосудистого тонуса и диаметра микрососудов, приводящие к соответствующим синусоидальным колебаниям кровотока [14, 15]. При этом показано, что вазомоции появляются или усиливаются при критическом снижении перфузии тканей (мышцы, органы брюшной полости), в частности, при кровопотере [16, 17]. Однако в доступной литературе нет данных об использовании современных технологий (выделение частотных диапазонов колебаний кровотока, вейвлет-анализ) для исследования флаксмоций при кровопотере и после ее восполнения (восстановления ОЦК).

Исходя из вышеизложенного была поставлена цель: в условиях эксперимента с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа исследовать особенности изменения кожного кровотока при развитии геморрагического шока и после аутогемотрансфузии.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на 22 беспородных крысах-самцах массой 400–550 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг или хлоралгидрат 300 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезия поддерживалась повторными внутривенными инъекциями анестетика (нембутал 15 мг/кг, хлоралгидрат 100 мг/кг каждые 30–40 мин или по требованию). С целью инвазивного измерения АД, забора и реинфузии крови катетеризировалась хвостовая артерия. Катетер периодически промывался раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 500 ЕД/мл).

Кровоток в коже уха регистрировали методом ЛДФ. Суть метода ЛДФ состоит в оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим лазерным излучением и анализе излучения, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов. Отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) излучение имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. В результате компьютерной обработки отраженного сигнала формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм<sup>2</sup>) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии различных механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания ПМ во времени представляют собой сложную нелинейную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При специальном математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие, различающиеся по частоте и амплитуде. В последнее время для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [11–13], отличающийся высокой разрешающей способностью. Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие дает возможность определить вклад различных компонентов флаксмоций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (F, Гц) и максимальной амплитудой колебаний

The goal of current study included characterization of changes in local cutaneous blood flow during hemorrhage and post-resuscitation using LDF and wavelet analysis in an experimental setting.

## Materials and Methods

Experimental studies were started after the approval of the Ethical Committee of the V. A. Negovsky Institute for General Reanimatology. Experiments were carried out on 22 male outbred rats weighing 400 to 550g during spontaneous breathing and room temperature of 20–22°C. The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg) or chloralhydrate (300 mg/kg). Anesthesia was maintained by additional intraperitoneal injections of anesthetic (pentobarbital 15 mg/kg and chloralhydrate 100 mg/kg at intervals of 30 to 40 min). Animals were administered with polyethylene catheters through the tail artery for invasive measurement of blood pressure, blood shedding and blood infusion. The catheter was flushed intermittently with saline solution (0,1 ml) containing 500 IU/ml unfractionated heparin.

Local cutaneous blood flow was recorded by LDF. The essence of the LDF is a non-invasive optical sensing tissue by monochromatic laser and analyzing the light reflected from moving red blood cells. Backscattered light from fixed tissue does not change its frequency, while the light backscattered from moving red blood cells has a Doppler shift relative to the probe beam. Intensity of the Doppler shift is proportional to the number of red blood cells in the probed area and to their velocity. Then the computer calculates the index of perfusion (IP) that reflects the tissue perfusion in the test volume (about 1 mm<sup>3</sup>) per unit time and is measured in arbitrary perfusion units (PU).

The blood flow oscillations (fluxmotions) and their changes might provide information on various regulatory mechanisms of microcirculation. Oscillations of IP is a complex nonlinear function that includes different harmonic components. Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify these harmonic components that differ in frequency and amplitude. In recent years the wavelet analysis [11–13] characterized by high resolution in both time and frequency have been increasingly used.

Spectral decomposition of LDF-gram into harmonic components enables us to determine the contribution of various fluxmotion components. Each component is characterized by a particular frequency range (F, Hz) and maximum amplitude (A, AU), which in turn are determined by the nature of the specific blood flow modulation mechanism and its relative activity during the LDFmetry. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors. Active blood flow modulation factors are endothelial, neurogenic and myogenic (in the narrow sense) mechanisms of vascular lumen regulation. These factors modulate the blood flow through action on the vascular wall, are realized through muscular component of the latter and create oscillations in the blood flow through vasoconstriction and vasodilation alternation. Passive factors cause oscillations of blood flow outside the microvasculature. These are a pulse wave from the arteries and the «respiratory pump» from the veins. They provide longitudinal oscillations of blood flow lead to a periodic change in the volume of blood in the vessel [12].

In laboratory animals (rats) the characteristic frequency ranges are as follows: endothelial (Ae) — 0.01–0.04 Hz, neurogenic (An) — 0.04–0.15 Hz, myogenic (Am) — 0.15–0.4 Hz, respiratory (Ar) — 0.4–2 Hz, pulse (Ap) — 2–5 Hz [18]. In parentheses are the abbreviations of the maximum amplitude of blood flow oscillations in the appropriate range.

The probe of single-channel device LAKK-02 (SPE «LAZMA», Russia) was set over the internal surface of a rat's right ear with minimal clearance, avoiding the location of large vessels in the study area. The LDF-gram registration was been

кровотока в этом диапазоне (А, пф. ед.), которые, в свою очередь, определяются природой конкретного механизма модуляции кровотока и его относительной активностью во время проведения ЛДФ-метрии. Среди механизмов регуляции микроциркуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и, собственно, миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Они обеспечивают продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в сосуде [12].

У лабораторных животных (крыс) для каждого из пяти приведенных факторов характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный (Аэ) — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный (Ан) — 0,04–0,15 Гц, миогенный (Ам) — 0,15–0,4 Гц, дыхательный (Ад) — 0,4–2 Гц, пульсовой (Ап) — 2–5 Гц [18]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне.

Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали над внутренней поверхностью правого уха, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась в течение 8 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись следующие параметры: среднее значение ПМ в интервале времени регистрации; максимальные амплитуды колебаний кровотока в соответствующих диапазонах частот (Аэ, Ан, Ам, Ад, Ап), полученные методом вейвлет-анализа ЛДФ-грамм. Регистрацию системного артериального давления (АД) и запись ЛДФ-граммы проводили в исходном состоянии (через 20 мин стабилизации после фиксации датчика), на 5–15-й, 20–30-й и 50–60-й минутах периода гипотензии и на 5–15-й, 20–30-й и 50–60-й минутах периода реинфузии. Забор крови осуществляли фракционно по 1 мл до достижения АД 60–70 мм рт. ст. к 5-й минуте от начала кровопотери. В последующем объем кровопотери определялся условием поддержания АД около 50 мм рт. ст. к 60-й мин периода гипотензии, что являлось целевым уровнем гипотензии. При этом (см. «Результаты») примечательным оказалось ретроспективное разделение животных на группы в зависимости от объема кровопотери, необходимого для достижения целевого уровня гипотензии. Реинфузию всего объема забранной крови осуществляли в течение 5 мин. После окончания эксперимента (60-я минута периода реинфузии) проводилась эвтаназия инъекцией летальной дозы нембутала (150 мг/кг внутривенно). Таким образом, можно выделить следующие этапы эксперимента: регистрация исходных данных (8 мин), период гиповолемической гипотензии (60 мин), период реинфузии (60 мин), эвтаназия.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA и критерия *U* Вилкоксона-Манна-Уитни. Анализируемые величины представлены в следующем виде: Me (25%; 75%). Объем кровопотери представлен в виде среднего значения (*M*) и ошибки средней.

## Результаты и обсуждение

**Влияние вида анестезии на исследуемые показатели гемодинамики.** Использование двух видов анестезии привело к необходимости провести сравнительное

performing for 8 min. When there were significant «noise factors» (due to the movements of the rat, external noise etc.) LDF-gram fragments that lasted at least for 4 minutes (without «noise») were allocated. The following parameters were analyzed: the mean value of IP in the time interval of registration; the maximum oscillation amplitudes of the local cerebral blood flow in the respective frequency bands (Ae, An, Am, Ar, Ap) obtained by the wavelet analysis. Registration of systemic blood pressure (BP) and the LDF-gram was performed at a baseline (after 20 min of animal stabilization), and in 10h, 30 and 50minutes after starting the hypotension and on the 10th, 30th and 50th minute after the blood infusion. Blood shedding was performed fractionally (1 ml per fraction) to achieve blood pressure 60–70 mm Hg to the 5th minute from the start of bleeding. The volume of blood loss was limited by the condition of maintaining blood pressure of about 50 mm Hg by the 60th min of hypotension. Reinfusion of all withdrawn blood volume was performed per 5 min. After the 60th minute of the period of reinfusion, animals were euthanized by injection of a lethal dose of Nembutal (150 mg/kg ip)

Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0 by a One-Way ANOVA test and Mann-Whitney *U* test. The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges: Me (25%, 75%). Amount of blood loss were reported as a mean (*M*) and a standard error of the mean (SE). Differences between groups at  $P < 0.05$  were considered as significant.

## Results and Discussion

**Influence of the type of anesthesia on the local cutaneous blood flow.** The animals were divided into two groups depending on the drug used for anesthesia (pentobarbital or chloralhydrate). It turned out that in the initial state the chloralhydrate leads to a decrease in blood pressure and IP (Table 1). However, at the same time there were no differences in the values of the fluxmotion amplitudes observed between the compared groups. By the 60th minute of the hypotension compared groups in all investigated parameters did not differ. These similarity of results allowed us to combine animals receiving chloralhydrate and pentobarbital into one group.

**Changes in the local cutaneous blood flow during hypotension.** With the development of blood loss and hypotension IP was decreasing relative to the initial state by 58% maximally at the 30th minute of the period of hypotension (Table 2).

In the study of fluxmotions during blood loss we observed appearance of high-amplitude oscillations of the rat cutaneous blood flow, which in the wavelet analysis of LDF-grams showed up as an additional «peak» in the range of 0.06–0.12 Hz (within the neurogenic range). This phenomenon was not observed in the initial state and was characteristic only for the state of hypovolemic hypotension. Therefore, when analyzing the obtained results, we used an additional frequency range 0.06–0.12 Hz (Aad).

Along with increasing Aad, in the development of blood loss an increase in An was also observed (Table 2). Amplitudes in the ranges of Ae, Am, Ar and Ap on throughout the period of hypovolemic hypotension did not differ from the baseline (Table 2).

**Changes in the local cutaneous blood flow, depending on the blood pressure and the volume of blood loss.** In our experiments, we used a model of hemor-

исследование влияния каждого из них на исследуемые показатели. С этой целью животные были разделены на группы в зависимости от препарата, используемого для наркоза: нембутала или хлоралгидрата. Оказалось, что в исходном состоянии у животных анестезированных хлоралгидратом, значения АД и ПМ были меньше, чем в группе с использованием нембутала (табл. 1). Но при этом между сравниваемыми группами не наблюдалось различий по значениям амплитуд флуксуций. К 60-й минуте гипотензии сравниваемые группы по всем исследуемым показателям не различались. Эти результаты позволили объединить опыты с использованием хлоралгидрата и нембутала в одну группу.

**Изменение параметров микроциркуляции в периоде гипотензии.** По мере развития кровопотери и артериальной гипотензии наблюдалось снижение ПМ в коже уха относительно исходного состояния максимально на 58% на 30-й минуте периода гипотензии (табл. 2).

В процессе исследования флуксуций во время кровопотери нами было отмечено появление у части крыс высокоамплитудных колебаний кровотока, которые при вейвлет-анализе ЛДФ-граммы проявлялись дополнительным «пиком» в диапазоне 0,06–0,12 Гц (в рамках нейрогенного диапазона). Данный феномен не наблюдался в исходном состоянии и был характерен лишь для состояния гиповолемической гипотензии. Поэтому при анализе полученных результатов был выделен дополнительный частотный диапазон 0,06–0,12 Гц (Адоп).

Наряду с увеличением амплитуды флуксуций в диапазоне Адоп по мере развития кровопотери наблюдалось также увеличение амплитуды флуксуций в диапазоне Ан (табл. 2). Значения амплитуд в других частотных диапазонах (Аэ, Ам, Ад и Ап) на протяжении всего периода гиповолемической гипотензии не отличались от исходных (табл. 2).

**Изменения параметров микроциркуляции в зависимости от уровня артериального давления и объема кровопотери.** В наших экспериментах мы использовали модель геморрагического шока, при которой объем кровопотери, осуществляемой в несколько этапов, определялся достижением целевого уровня артериальной гипотензии (50 мм рт. ст.) к 60-й минуте от начала забора крови. Однако при проведении экспериментов обращало внимание явное различие животных по способности компенсировать кровопотерю: после достижения целевого уровня гипотензии у одних особей АД продолжало снижаться, что часто требовало частичной реинфузии забранной крови, в то время как у других животных отмечалась тенденция к относительно быстрому повышению АД выше целевого уровня.

В связи с этим представлялось целесообразным оценить влияние объема кровопотери и уровня АД на амплитудно-частотные характеристики кожного кровотока. Животные были разделены на две группы в зависимости от объема кровопотери: ниже и выше среднего значения этого показателя ( $8,7 \pm 0,5$  мл/кг и  $13,3 \pm 0,7$  мл/кг массы тела, соответственно) (табл. 3).

rhagic shock, in which the amount of blood loss was determined by reaching the target level of hypotension (50 mm Hg) to the 60th minute from the start of blood sampling. However, in the experiments we noticed a clear difference in the ability of the animals to tolerate the blood loss. After achieving the target level of hypotension, blood pressure continued to decrease in those animals that frequently required partial reinfusion of withdrawn blood. To the contrary, the other animals experienced rapid increases in blood pressure above the target level.

In this regard, it seemed appropriate to evaluate the influence of blood loss volume and blood pressure on the amplitudes of oscillations of local cutaneous blood flow. The animals were divided into two groups depending on the blood loss volume: above (group 1) and below (group 2) the mean value ( $8,7 \pm 0,5$  ml / kg and  $13,3 \pm 0,7$  ml / kg body weight, respectively) (Table 3). At a baseline between the groups there were no differences in the values of blood flow, blood pressure and fluxmotion's amplitude between the groups within the examined frequency bands except Ap, the value of which was greater in the group with large volume of blood loss (Table 3).

At the 30th minute of hypotension period the groups differed only in Aad parameter, which was greater in the group with a small volume of blood loss (Table 3). After 60 min of hypotension the blood pressure decreased to 53 mmHg in both groups. IP was lowered in both groups, however, parameters An and Aad were raised vs. the baseline. At the same time, in the group with small volume blood loss, parameters An and Aad remained greater than in the group with a large volume of blood loss (Table 3).

The analysis of reaction of the animals experiencing different level of blood pressure at the end of hypotension period showed that «compensated» and «decompensated» animals (BP greater than 50 mm Hg or less than 50 mm Hg, respectively) did not differ in all investigated parameters during hypovolemic hypotension (Table 4). The volume of blood loss did not differ between «compensated» group and «decompensated» one ( $-10,9 \pm 0,8$  ml/kg body weight,  $n=13$  vs.  $11,5 \pm 1,3$  ml/kg body weight,  $n=8$ , respectively).

**Changes in the local cutaneous blood flow at reinfusion of blood.** For the entire sample of animals after autohemotransfusion BP increased compared to the 60th minute of the hypotension period, but then during the blood infusion period remained reduced compared to the baseline values (Table 2). The cutaneous blood flow (IP) began to increase starting from the 10th minute, however, it remained relatively low compared to the baseline. Frequency band parameters An and Aad decreased compared to their maximum values at 60th minute of hypotension period. The amplitudes of blood flow oscillations in other frequency bands (Ae, Am, Ar and Ap) period did not differ from their baseline values up to to 60th minute of reinfusion (Table 2).

More clear differences in parameter values were revealed in groups with different volumes of blood loss (see above). It At 10th and 30th minute of the reinfusion peri-

Таблица 1. Влияние вида анестезии на показатели микроциркуляции в коже уха Me (25%;75%)  
Table 1. Influence of the type of anesthesia on the local cutaneous blood flow Me (25%;75%)

Stage of experiment	Type of anesthesia	IP, PU	Ac, PU	An, PU	Aad, PU	Am, PU	Ar, PU	Ap, PU	BP, mm Hg
Baseline	P (n=7)	19,1* (16,8; 32,0)	0,18 (0,13; 0,31)	0,24 (0,17; 0,27)	0,25 (0,23; 0,42)	0,25 (0,21; 0,33)	0,22 (0,18; 0,28)	0,39 (0,33; 0,39)	100* (94,0; 119,0)
	Ch (n=15)	10,6 (8,3; 15,7)	0,24 (0,19; 0,3)	0,25 (0,22; 0,35)	0,27 (0,22; 0,4)	0,3 (0,21; 0,48)	0,18 (0,13; 0,22)	0,29 (0,23; 0,35)	78,8 (69,3; 96,0)
10 <sup>th</sup> minute of blood loss	P (n=7)	9,1 (5,8; 19,0)	0,27 (0,18; 0,42)	0,31 (0,3; 0,34)	0,27* (0,19; 0,32)	0,27 (0,19; 0,31)	0,2 (0,13; 0,33)	0,33 (0,21; 0,46)	60,2 (56,2; 95,4)
	Ch (n=13)	7,5 (7,1; 8,6)	0,26 (0,12; 0,48)	0,48 (0,23; 0,6)	0,6 (0,47; 0,8)	0,3 (0,19; 0,37)	0,15 (0,14; 0,216)	0,27 (0,23; 0,35)	59,0 (51,0; 66,6)
30 <sup>th</sup> minute of blood loss	P (n=5)	4,0 (3,3; 4,5)	0,28 (0,26; 0,29)	0,52 (0,47; 1,48)	0,47 (0,05; 0,89)	0,2 (0,17; 0,27)	0,12 (0,12; 0,14)	0,2 (0,18; 0,21)	55,4 (54,7; 66,5)
	Ch (n=14)	6,7 (5,5; 8,8)	0,17 (0,13; 0,25)	0,47 (0,28; 1,17)	0,53 (0,36; 1,33)	0,31 (0,22; 0,46)	0,19 (0,16; 0,21)	0,27 (0,25; 0,37)	58,7 (46,0; 65,6)
60 <sup>th</sup> minute of blood loss	P (n=6)	5,7 (3,4; 9,8)	0,33 (0,28; 0,5)	0,79 (0,27; 0,99)	0,87 (0,11; 1,48)	0,32 (0,24; 0,38)	0,2 (0,15; 0,22)	0,22 (0,2; 0,24)	54,2 (52,4; 63,4)
	Ch (n=15)	8,4 (6,3; 11,1)	0,22 (0,13; 0,29)	0,85 (0,47; 1,45)	1,02 (0,68; 1,68)	0,36 (0,17; 0,56)	0,17 (0,15; 0,21)	0,27 (0,22; 0,39)	51,2 (41,7; 57,3)

**Note (примечание).** \* —  $p \leq 0,05$  among groups at the same stage of the experiment (между группами в тот же период наблюдения).

**Here and in the tables 2–4 (здесь и в табл. 2–4):**

Stage of experiment — стадии эксперимента; Type of anesthesia — вид анестезии; P — pentobarbital (пентобарбитал); Ch — chloralhydrate (хлоралгидрат); PU — perfusion unit (перфузионные единицы); IP — the index of perfusion (показатель микроциркуляции); Ac — fluxmotions amplitude in the range of 0,01–0,04 Hz (амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,01–0,04 Гц); An — fluxmotions amplitude in the range of 0,04–0,15 Hz (амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,04–0,15 Гц); Aad — fluxmotions amplitude in the range of 0,06–0,12 Hz (амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,06–0,12 Гц); Am — fluxmotions amplitude in the range of 0,15–0,4 Hz (амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,15–0,4 Гц); Ar — fluxmotions amplitude in the frequency range of breathing (амплитуда дыхательных колебаний); Ap — fluxmotions amplitude in the frequency range of heart rate (амплитуда пульсовых колебаний); BP — blood pressure, mm Hg (артериальное давление, мм рт. ст.); 10<sup>th</sup> minute of blood loss — 10 мин кровопотери; 30<sup>th</sup> minute of blood loss — 30 мин кровопотери; 60<sup>th</sup> minute of blood loss — 60 мин кровопотери; Baseline — исходные данные.

Таблица 2. Динамика показателей микроциркуляции в коже уха на протяжении периодов гипотензии и реинфузии Me (25%; 75%).  
Table 2. Dynamics of the local cutaneous blood flow during the periods of hypotension and reinfusion Me (25%; 75%)

Stage of experiment	Number of animals, n	IP, PU	Ac, PU	An, PU	Aad, PU	Am, PU	Ar, PU	Ap, PU	BP, mm Hg
Baseline	21	14,7 (9,5; 19,0)	0,23 (0,16; 0,3)	0,25 (0,21; 0,29)	0,27 (0,22; 0,4)	0,25 (0,21; 0,45)	0,19 (0,15; 0,22)	0,31 (0,25; 0,35)	91,0 (73,8; 99,4)
10 <sup>th</sup> minute of blood loss	19	7,5* (5,8; 9,3)	0,27 (0,15; 0,4)	0,36* (0,23; 0,6)	0,52* (0,27; 0,74)	0,27 (0,19; 0,37)	0,15 (0,13; 0,21)	0,27 (0,22; 0,35)	60,2* (51,0; 74,2)
30 <sup>th</sup> minute of blood loss	19	6,0* (3,7; 8,2)	0,18 (0,14; 0,29)	0,5* (0,28; 1,33)	0,53* (0,33; 1,15)	0,27 (0,2; 0,46)	0,18 (0,13; 0,21)	0,27 (0,23; 0,35)	57,6* (48,0; 66,5)
60 <sup>th</sup> minute of blood loss	21	7,9* (4,8; 9,8)	0,24 (0,18; 0,39)	0,56* (0,26; 0,88)	1,01* (0,68; 1,48)	0,34 (0,18; 0,55)	0,17 (0,15; 0,21)	0,27 (0,22; 0,32)	52,4* (44,0; 57,3)
10 <sup>th</sup> minute of reinfusion	21	12,1# (9,3; 13,0)	0,17 (0,14; 0,31)	0,31# (0,18; 0,59)	0,31# (0,17; 0,51)	0,39 (0,23; 0,64)	0,2 (0,17; 0,23)	0,27 (0,22; 0,31)	94,0# (87,5; 105,3)
30 <sup>th</sup> minute of reinfusion	21	11,8* (7,2; 14,5)	0,22 (0,12; 0,41)	0,26 (0,19; 0,87)	0,37## (0,19; 0,79)	0,33 (0,23; 0,55)	0,17 (0,16; 0,2)	0,27 (0,25; 0,29)	88,6# (80,5; 99,0)
60 <sup>th</sup> minute of reinfusion	21	9,3* (6,6; 12,3)	0,21 (0,12; 0,41)	0,34# (0,24; 0,79)	0,47# (0,26; 0,92)	0,28 (0,2; 0,6)	0,28 (0,20; 0,6)	0,29 (0,23; 0,32)	84,4## (67,0; 95,0)

**Note (примечание).** Number of animals — количество животных. \* —  $p \leq 0,05$  vs. Baseline (по сравнению с исходным значением этого показателя). # —  $p \leq 0,05$  vs. 60<sup>th</sup> minute of blood loss (по сравнению с 60-й минутой кровопотери); ## —  $p \leq 0,1$  vs. 60<sup>th</sup> minute of blood loss (по сравнению с 60-й минутой кровопотери).

Оказалось, что в исходном состоянии между группами не наблюдалось различий по величине кровотока, уровню артериального давления и амплитудам флуксуций в исследуемых частотных диапазонах, за исключением Ап, величина которой оказалась более высокой в подгруппе с большим объемом кровопотери (табл. 3).

На 30-й минуте периода гипотензии различия между группами касались лишь амплитуды флуксуций в диапазоне Адоп в виде более высокого значения этого показателя в группе с низким объемом кровопотери (табл. 3). К 60-й минуте гипотензии в обеих группах АД снизилось до 53 мм рт. ст., также относительно исходного состояния был снижен ПМ и повышены Ан и Адоп. При этом в группе с низким объемом кровопотери Ан и Адоп оставались выше, чем в группе с высоким объемом кровопотери (табл. 3).

Разделение животных на группы в зависимости от уровня АД в конце периода гипотензии показало, что «компенсированные» и «декомпенсированные особи» (АД больше и меньше 50 мм рт. ст., соответственно) не различались по всем исследуемым параметрам микроциркуляции во время гиповолемической гипотензии (табл. 4). При этом объем кровопотери не различался между данными группами: «компенсированные» —  $10,9 \pm 0,8$  мл/кг массы тела ( $n=13$ ) и «декомпенсированные» —  $11,5 \pm 1,3$  мл/кг массы тела ( $n=8$ ).

**Изменения параметров микроциркуляции в периоде реинфузии.** В целом, для всей выборки животных после восполнения кровопотери АД существенно увеличилось по сравнению с 60-й минутой периода гипотензии, но к 60-й минуте реинфузии оставалось сниженным относительно исходных значений (табл. 2). Кровоток в коже уха (ПМ), увеличившись на 10-й минуте реинфузии, в дальнейшем оставался на относительно низком уровне по сравнению с исходным состоянием. В амплитудно-частотном спектре колебаний кровотока Ан и Адоп снизились при сравнении с их максимальными значениями на 60-й минуте периода гипотензии. Амплитуды колебаний кровотока в других частотных диапазонах (Аэ, Ам, Ад и Ап) к 60-й минуте периода реинфузии не отличались от их исходного значения (табл. 2).

Более четкие различия были получены при разделении животных на группы в зависимости от объема кровопотери (см. выше). Оказалось, что на протяжении первых 30 минут периода реинфузии АД у крыс с низким объемом кровопотери было ниже, чем в сравниваемой группе (табл. 3). При этом между группами не наблюдалось различий по величине кровотока, а амплитуды флуксуций (Ан и Адоп) были выше у животных с низким объемом кровопотери, чем в сравниваемой группе (табл. 3). На 60-й минуте периода реинфузии крысы с низким объемом кровопотери характеризовались более низкими значениями АД и кровотока, но более высокими амплитудами флуксуций в диапазонах Ан и Адоп, чем в сравниваемой группе. На этом же этапе эксперимента у животных с высоким объемом кровопотери все исследуемые показатели

одного кровотока в группе животных, характеризованной небольшим объемом кровопотери, были ниже, чем в группе сравнения (контроль) (табл. 3). В то же время, эти группы не различались по значению ИП, однако, амплитуды флуксуций (Ан и Аад) были выше у животных с небольшим объемом кровопотери (табл. 3). На 60-й минуте периода реинфузии крысы с небольшим объемом кровопотери испытали более низкие значения кровотока и ИП, но более высокие амплитуды флуксуций (Ан и Аад), чем в группе сравнения. В группе животных с большим объемом кровопотери все исследуемые показатели не отличались от базисных; однако, статистически незначительная тенденция к более низким значениям ИП была замечена. В группе животных с небольшим объемом кровопотери значительно более высокие значения Ан и Аад по сравнению с базисными были замечены (табл. 3).

В данной работе были исследованы изменения системной гемодинамики, локального кожного кровотока и его колебаний (флуксуций) в периоды гиповолемической гипотензии и последующей реинфузии крови.

Индекс перфузии (ИП), полученный с помощью LDF, не может быть выражен в абсолютных единицах (например, мл/мин/100 г) и существенно зависит от структуры микроциркуляции (типа микрососудов, их пространственной ориентации, наличия АВ-шунтов) [19]. Поэтому, ИП существенно варьирует между отдельными животными, а также между различными участками кожи одного животного. Несмотря на эти ограничения, однако, LDF остается ценным инструментом для анализа флуксуций.

Несколько опубликованных исследований (цитируемых в «Материалах и методах») предполагают, что флуксуции являются постоянной особенностью микроциркуляции, с различными амплитудными и частотными характеристиками, которые варьируют в зависимости от физиологических и патологических условий. Таким образом, более высокие амплитуды флуксуций в «активной» низкочастотной области, свидетельствуют о более высокой интенсивности регуляторных механизмов микроциркуляции. Однако, единый механизм регуляции сосудистого тонуса, ассоциированный с определенной частотной областью, является скорее традиционным. Например, экспериментальное нарушение симпатической иннервации у крыс привело к изменению колебаний кровотока в «активной» частотной области [20].

Несколько исследований рассматривают васомотию как отдельное явление [14, 15]. Васомотию относят к ритмическим колебаниям с частыми высокочастотными синусоидальными волнами кровотока, которые основаны на соответствующих изменениях артериального тонуса и диаметра сосуда. Хотя васомотию объясняют колебаниями сосудистого тонуса под влиянием локальных миогенных и метаболических факторов, существуют также исследования, демонстрирующие нейрогенную и гуморальную регуляцию васомотию [21]. Экспериментальные [22] и клинические [23] исследования показали, что анестезия снижает распространенность васомотию. В исследовании Borgström P et al [16] «медленные» колебания кровотока (0,023–0,06 Гц) в скелетной мышце кролика были вызваны кровопотерей с снижением артериального давления до 35–45 мм рт. ст. и сохранялись в течение 30-минутного периода наблюдения у большинства животных.

Таблица 3. Динамика показателей микроциркуляции в коже уха на протяжении периодов гипотензии и реинфузии в группах с «низким» (S) и «высоким» (L) объемом кровопотери Me (25%; 75%)

Table 3. Dynamics of the local cutaneous blood flow in the groups of «small» (S) and «large» (L) volume of blood loss Me (25%; 75%)

Stage of experiment	Groups	IP, PU	Ae, PU	An, PU	Aad, PU	Am, PU	Ar, PU	Ap, PU	BP, mm Hg
Baseline	S (n=10)	10,2 (9,1; 16,8)	0,23 (0,16; 0,26)	0,25 (0,22; 0,29)	0,27 (0,23; 0,55)	0,25 (0,2; 0,45)	0,18 (0,14; 0,22)	0,27 <sup>1</sup> (0,23; 0,31)	79,6 (66,4; 94,0)
	L (n=11)	15,7 (10,6; 27,0)	0,23 (0,13; 0,37)	0,24 (0,18; 0,25)	0,26 (0,22; 0,35)	0,25 (0,24; 0,48)	0,20 (0,15; 0,26)	0,35 (0,29; 0,39)	98 (78,8; 111,0)
10 <sup>th</sup> minute of blood loss	S (n=9)	7,5 <sup>3</sup> (7,1; 8,6)	0,3 (0,15; 0,4)	0,40 <sup>3</sup> (0,20; 0,48)	0,58 <sup>3</sup> (0,36; 0,9)	0,27 (0,19; 0,37)	0,15 (0,15; 0,21)	0,27 (0,22; 0,37)	55,6 <sup>3</sup> (47,4; 66,0)
	L (n=10)	7,5 <sup>3</sup> (5,8; 12,9)	0,22 (0,18; 0,29)	0,30 (0,21; 0,32)	0,39 (0,27; 0,64)	0,27 (0,19; 0,34)	0,18 (0,12; 0,21)	0,31 (0,22; 0,34)	62,8 <sup>3</sup> (59,0; 95,4)
30 <sup>th</sup> minute of blood loss	S (n=8)	7,1 <sup>3</sup> (4,3; 9,2)	0,16 (0,14; 0,3)	0,83 (0,43; 1,32)	1,11 <sup>3,5</sup> (0,32; 1,49)	0,32 (0,2; 0,44)	0,19 (0,13; 0,27)	0,27 (0,27; 0,37)	54 <sup>3</sup> (45,7; 61,6)
	L (n=11)	5,9 <sup>3</sup> (3,3; 7,1)	0,25 (0,13; 0,29)	0,38 (0,23; 0,47)	0,46 (0,33; 0,57)	0,27 (0,18; 0,58)	0,18 (0,13; 0,21)	0,23 (0,21; 0,32)	61,8 <sup>3</sup> (52,0; 76,7)
60 <sup>th</sup> minute of blood loss	S (n=10)	8,8 <sup>3,2</sup> (7,9; 11,1)	0,23 (0,16; 0,4)	0,88 <sup>3</sup> (0,72; 1,16)	1,48 <sup>1,3</sup> (1,03; 1,73)	0,33 (0,18; 0,61)	0,19 (0,16; 0,21)	0,29 (0,23; 0,36)	52,8 <sup>3</sup> (45,0; 55,0)
	L (n=11)	6,5 <sup>3</sup> (4,1; 9,2)	0,26 (0,2; 0,3)	0,32 <sup>3</sup> (0,24; 0,58)	0,77 <sup>3</sup> (0,47; 0,95)	0,34 (0,18; 0,55)	0,15 (0,14; 0,22)	0,24 (0,22; 0,31)	52,4 <sup>3</sup> (41,7; 63,4)
10 <sup>th</sup> minute of reinfusion	S (n=10)	12,5 (10,2; 12,4)	0,28 (0,24; 0,33)	0,6 <sup>1</sup> (0,36; 1,63)	0,53 <sup>3,5</sup> (0,28; 0,67)	0,58 <sup>1</sup> (0,28; 0,67)	0,23 <sup>3</sup> (0,21; 0,3)	0,25 (0,22; 0,31)	89,5 <sup>1,5</sup> (79,6; 94,0)
	L (n=11)	11,7 (8,0; 14,8)	0,14 (0,11; 0,17)	0,19 <sup>5</sup> (0,14; 0,31)	0,17 <sup>5</sup> (0,17; 0,31)	0,26 (0,17; 0,49)	0,17 (0,16; 0,2)	0,27 <sup>3</sup> (0,22; 0,31)	102,4 <sup>5</sup> (94,0; 115,0)
30 <sup>th</sup> minute of reinfusion	S (n=10)	11,9 (7,2; 13,0)	0,22 (0,15; 0,44)	0,89 <sup>1</sup> (0,26; 1,14)	0,67 (0,26; 0,98)	0,4 (0,28; 0,83)	0,17 (0,16; 0,2)	0,28 (0,27; 0,3)	82,8 <sup>1,3</sup> (63,0; 87,0)
	L (n=11)	11,6 (7,1; 15,7)	0,21 (0,1; 0,24)	0,2 (0,14; 0,42)	0,26 (0,16; 0,52)	0,27 (0,17; 0,43)	0,17 (0,15; 0,22)	0,27 (0,23; 0,29)	99,05 (88,6; 115,2)
60 <sup>th</sup> minute of reinfusion	S (n=9)	8,1 <sup>1</sup> (6,8; 11,6)	0,18 (0,12; 0,4)	0,59 <sup>1,3</sup> (0,31; 0,92)	0,59 <sup>1,3,5</sup> (0,44; 0,92)	0,30 (0,21; 0,59)	0,17 (0,14; 0,23)	0,31 (0,23; 0,37)	71,1 <sup>1,5</sup> (66,0; 77,0)
	L (n=11)	11,3 <sup>1,6</sup> (6,4; 15,9)	0,21 (0,11; 0,45)	0,26 (0,20; 0,51)	0,28 (0,21; 0,49)	0,28 (0,17; 0,63)	0,18 (0,15; 0,25)	0,26 (0,23; 0,31)	90,4 <sup>3</sup> (84,4; 105,0)

**Note (примечание).** <sup>1</sup> —  $p \leq 0,05$  among groups at the same stage of the experiment (между группами в тот же период наблюдения); <sup>2</sup> —  $p \leq 0,1$  among groups at the same stage of the experiment (между группами в тот же период наблюдения); <sup>3</sup> —  $p \leq 0,05$  vs. Baseline within group (по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе); <sup>4</sup> —  $p \leq 0,1$  vs. Baseline within group (по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе); <sup>5</sup> —  $p \leq 0,05$  vs. 60<sup>th</sup> minute within group (по сравнению с 60-й минутой кровопотери); <sup>6</sup> —  $p \leq 0,1$  vs. 60<sup>th</sup> minute within group (по сравнению с 60-й минутой кровопотери). Groups — группа.

Таблица 4. Динамика показателей микроциркуляции в коже уха на протяжении периода гипотензии в группах «декомпенсированных» (D) и «компенсированных» (C) по уровню АД животных Me (25%; 75%)

Table 4. Dynamics of the local cutaneous blood flow in the groups of «BP-decompensated» (D) and «BP-compensated» (C) rats Me (25%; 75%)

Stage of experiment	Number of animals (n)	IP, PU	Ae, PU	An, PU	Aad, PU	Am, PU	Ar, PU	Ap, PU
Baseline	D (n=9)	15,7 (10,6; 29,2)	0,22 (0,19; 0,26)	0,22 (0,21; 0,27)	0,24 (0,22; 0,27)	0,30 (0,25; 0,33)	0,22 (0,15; 0,28)	0,29 (0,23; 0,39)
	C (n=13)	14,2 (9,1; 14,2)	0,24 (0,16; 0,31)	0,25 (0,22; 0,29)	0,35 (0,23; 0,55)	0,25 (0,21; 0,45)	0,18 (0,17; 0,22)	0,32 (0,28; 0,35)
10 <sup>th</sup> minute of blood loss	D (n=9)	7,7 (7,3; 12,9)	0,37 (0,23; 0,48)	0,51 (0,33; 0,60)	0,60 (0,33; 0,68)	0,31 (0,25; 0,34)	0,2 (0,15; 0,24)	0,29 (0,23; 0,35)
	C (n=11)	7,3 (5,5; 9,3)	0,22 (0,1; 0,3)	0,31 (0,2; 0,42)	0,39 (0,25; 0,74)	0,27 (0,17; 0,39)	0,15 (0,13; 0,21)	0,27 (0,21; 0,39)
30 <sup>th</sup> minute of blood loss	D (n=7)	5,9 (3,2; 7,1)	0,18 (0,14; 0,29)	0,47 (0,28; 0,52)	0,36 (0,23; 0,53)	0,28 (0,22; 0,39)	0,18 (0,12; 0,20)	0,23 (0,21; 0,27)
	C (n=12)	6,2 (4,2; 9,2)	0,2 (0,13; 0,34)	0,84 (0,29; 1,49)	0,98 (0,4; 1,46)	0,25 (0,19; 0,66)	0,18 (0,13; 0,20)	0,27 (0,27; 0,45)
60 <sup>th</sup> minute of blood loss	D (n=8)	7,0 (3,5; 9,5)	0,21 (0,13; 1,08)	0,82 (0,48; 0,97)	0,85 (0,6; 1,68)	0,27 (0,16; 0,52)	0,15 (0,12; 0,20)	0,26 (0,22; 0,44)
	C (n=13)	8,6 (6,5; 9,7)	0,24 (0,21; 0,39)	0,87 (0,47; 1,32)	1,03 (0,87; 1,48)	0,34 (0,19; 0,55)	0,18 (0,16; 0,21)	0,31 (0,23; 0,32)

не отличались от исходных, за исключением тенденции к более низким значениям ПМ, в то время как у крыс с низким объемом кровопотери наблюдались существенно более высокие величины  $A_n$  и  $A_{ad}$  по сравнению с исходным состоянием (табл. 3).

В настоящей работе исследованы изменения кожного кровотока и амплитудно-частотного спектра его колебаний (флаксмоций) на протяжении периодов гиповолемической гипотензии и последующей реинфузии крови.

Необходимо еще раз отметить, что регистрируемый с помощью ЛДФ показатель микроциркуляции (ПМ) не может быть выражен в абсолютных единицах измерения (например, в мл/мин/100 г) и существенно зависит от структуры микроциркуляторного русла в области исследования (тип микрососудов, их ориентация в пространстве, наличие артериоло-венулярных анастомозов (АВА) [19]. В связи с этим ПМ может достаточно широко варьировать как между особями, так и у одной и той же особи в разных участках кожного покрова и при разных состояниях организма. Однако несмотря на эти ограничения, ЛДФ достаточно информативна в анализе флаксмоций. Одни исследователи, обычно с помощью вейвлет-преобразования, анализируют весь спектр колебаний микрокровотока, условно выделяя несколько частотных диапазонов (см. раздел «Материалы и методы» и приведенные в нем ссылки). При этом подразумевается, что флаксмоции являются постоянным свойством микроциркуляции, но имеют разные амплитудно-частотные характеристики при тех или иных физиологических и патологических состояниях. Чем больше амплитуда флаксмоций в «активном» низкочастотном диапазоне, тем в большей степени задействованы механизмы регуляции микроциркуляции. Однако «привязанность» отдельного механизма регуляции сосудистого тонуса к тому или иному частотному диапазону достаточно условна. Например, нарушение симпатической иннервации в эксперименте на крысах приводило к изменению амплитуд колебаний кровотока во всем «активном» частотном диапазоне, а не только в собственно нейрогенном [20].

Ряд авторов [14, 15] выделяют как отдельный феномен вазомоции — ритмические (часто синусоидальной формы) и высокоамплитудные колебания кровотока, в основе которых лежат соответствующие изменения тонуса и диаметра артериол. Хотя вазомоции объясняют колебанием сосудистого тонуса под действием местных миогенных и метаболических факторов, существуют также работы, указывающие на их нейрогенную и гуморальную регуляцию [21]. В некоторых экспериментальных [22] и клинических [23] наблюдениях показано, что анестезия уменьшает выраженность вазомоций. В работе Borgström P. с соавторами [16] «медленноволновые» колебания кровотока (0,023–0,06 Гц) в мышце кролика индуцировались кровопотерей со снижением АД до 35–45 мм рт. ст. и сохранялись в течение 30-минутного периода наблюдения у подавляющего большинства животных.

The mechanisms of vascular tone regulation contributing to changes in fluxmotions at a particular frequency band during and post-haemorrhage has not been clarified. Our data suggest that the observed increase in the amplitudes of fluxmotions (parameters  $A_n$  and  $A_{ad}$ ) might result from the changes in neurogenic regulation when tissue perfusion is critically reduced. In our experiments, the high-amplitude oscillations of blood flow arising during the hypotension apparently correspond to «slow wave» vasomotions described in literature. However, these oscillations revealed by a wavelet analysis had a frequency of 0.06–0.12 Hz and were often represented by two «peaks» of the amplitudes, which resulted in an additional allocation of the frequency band ( $A_{ad}$ ) within the traditional neurogenic one. Therefore, unlike most similar works, we not only established the fact of vasomotion appearance at some stage of the experiment, but performed a quantitative analysis of the entire spectrum of fluxmotions in the dynamics.

Another important feature of the presented study was the forming groups depending on the volume of a blood loss and the level of blood pressure. Individual typological differences of animals in hemorrhagic shock have been already described. In one study [4], the authors used a model of 4-hour hemorrhagic shock followed by reinfusion of autologous blood. It had been shown that non-survived animals differed from surviving animals by more severe arterial hypotension, metabolic acidosis, hyperventilation, as well as smaller values of blood flow, functional capillary density and interstitial  $PO_2$  in the muscle tissue. These differences are manifested both during the hemorrhagic shock and after the reinfusion of blood. In another study [5] hemodynamic and metabolic differences (blood pressure, pH, bicarbonate, base excess, serum concentration of potassium and glucose) between surviving and not surviving animals were manifested starting from the very early stages of blood loss.

In our experiments the division of animals into groups depending on the volume of blood loss, required to achieve the target level of hypotension, led to interesting results. First, the important differences at the microcirculatory level were revealed. At the 60th minute of hypotension period animals did not differ in blood pressure, but in the group with less volume of blood loss, along with an increase in  $A_n$  and  $A_{ad}$  there was a trend toward the greater IP value. This is consistent with the existing opinion that vasomotions and generally fluxmotions have an important physiological significance, improving perfusion and tissue oxygenation in ischemia and hypoxia [14, 24, 25]. However, in this case, the animals in which the amplitudes of fluxmotions ( $A_n$  and  $A_{ad}$ ) were higher, demonstrated a smaller compensating opportunities because the target level of hypotension was achieved with less blood loss. This can be explained by the fact that the activation of fluxmotions in the animals with a small volume of blood loss aimed at the maintaining of cutaneous blood flow, leads centralization of circulation at a lesser extent. In other words, the animals of a later group are less capable to

К сожалению, остается открытым вопрос о механизмах регуляции сосудистого тонуса, определяющих изменение амплитуды флуксоций в том или ином частотном диапазоне в условиях кровопотери. Можно предположить, что выявленное нами увеличение амплитуд флуксоций (Ан и Адоп) обусловлено изменением нейрогенной регуляции в условиях критического снижения тканевой перфузии. В наших экспериментах высокоамплитудные колебания кровотока, возникающие в период гипотензии, по-видимому, соответствуют описанным в литературе «медленноволновым» вазомоциям, но в отличие от них при вейвлет-анализе имели частоту 0,06–0,12 Гц и часто были представлены двумя «пиками» амплитуд, что и потребовало выделения дополнительного частотного диапазона (Адоп) в рамках традиционного нейрогенного. Поэтому в отличие от большинства похожих работ мы не просто констатировали факт появления вазомоций на определенном этапе эксперимента, но проводили количественный анализ всего спектра флуксоций в динамике.

Другой важной чертой данной работы стало разделение животных на группы в зависимости от объема кровопотери и уровня артериального давления. Индивидуально-типологические различия животных при острой кровопотере уже описаны в литературе. В одной из работ [4] авторы использовали модель четырехчасового геморрагического шока с последующей реинфузией аутологичной крови. Было показано, что животные, не выжившие в течение 24 ч наблюдения, отличались от выживших особей более выраженными артериальной гипотензией, гипервентиляцией и метаболическим ацидозом, меньшими значениями перфузии, плотности функционирующих капилляров и напряжения кислорода в мышечной ткани. Эти различия проявлялись как в периоде геморрагического шока, так и после восполнения кровопотери. В другом исследовании [5] гемодинамические и метаболические различия (по уровню АД, рН, бикарбоната, дефицита оснований, сывороточной концентрации калия и глюкозы) между выжившими и невыжившими животными проявлялись уже на ранних этапах кровопотери.

В наших экспериментах примечательным оказалось различие животных по объему кровопотери, необходимой для достижения целевого уровня гипотензии. Разделяя животных на группы по этому критерию, мы получили важные различия и на микроциркуляторном уровне. Так, к 60-й минуте гипотензии животные не различались по уровню АД, но в группе с меньшим объемом кровопотери на фоне увеличенных амплитуд флуксоций в диапазоне Ан и Адоп отмечалась тенденция к большему значению кровотока (ПМ). Это соотносится с существующим в научной литературе мнением, что вазомоции, и в целом флуксоции, имеют важное физиологическое значение, улучшая перфузию и оксигенацию тканей в условиях ишемии и гипоксии [14, 24, 25]. Однако в данном случае животные, у которых в коже уха были выше амплитуды флуксоций в указанных частотных диапазонах, демонстрировали

maintain systemic blood pressure and the perfusion of vital organs during hypovolemic hypotension.

Differences between the animals with small and large volume of blood loss were keeping in the period of reinfusion. At the 60th minute of reinfusion in t animals with a small blood loss the blood pressure and blood flow were lower as well, but An and Aad were becoming higher than in the animals with large blood loss. Interestingly, the amplitudes of indicated frequency bands remained elevated compared with baseline in the group with small volume of blood loss. The results clearly demonstrate that the regulatory mechanisms of cutaneous blood flow are remaining during the stress, and the reinfusion of animals from this group might lower «therapeutic» effect.

Unlike skin microcirculation, increased amplitudes fluxmotions (primarily Aad) in rat's pial vessels were associated with the ability of the animal to maintain blood pressure at a higher level that is consistent to a better compensation for a blood loss [26]. In the same study it was shown that in pial vessels during hemorrhage there was an increase of the amplitude of the pulse blood flow oscillations (Ap) occurring in rats decompensated by level of blood pressure after the reinfusion. Any significant dynamics in the pulse oscillations of cutaneous blood flow during the periods of hypotension and reinfusion was not noticed in this study.

Thus, the increases of the amplitudes of fluxmotions during the periods of hypovolemic hypotension and reinfusion are associated with an individual typological ability of animals to compensate the blood loss. Activation of fluxmotions in a particular vascular region might have a different physiological significance for the whole body and particularly for a skin microcirculation since it is associated with a less pronounced centralization of circulation during hemorrhage.

## Conclusion

1. Increasing the amplitudes of fluxmotions (in the bands of «active» regulatory mechanisms) contribute to maintaining tissue blood flow altered by hypoperfusion.
2. Increasing the amplitudes of fluxmotions during the periods of hypovolemic hypotension and reinfusion is associated with an individualtypological capability of animals to compensate for blood loss.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Dr. Kirsanova Alla Konstantinovna for their invaluable assistance in carrying out the experimental work and analysis of the results.

меньшие компенсаторные возможности, поскольку целевой уровень гипотензии у них достигался при меньшем объеме кровопотери. Это можно объяснить тем, что у животных с низким объемом кровопотери активизация флуксоций, направленная на поддержание кожного кровотока в условиях гипоперфузии, приво-

дит к меньшей выраженности централизации кровообращения. Другими словами, животные из данной группы в меньшей степени способны поддерживать системное АД и перфузию жизненно важных органов в условиях гиповолемической гипотензии.

Различия между животными с низким и высоким объемом кровопотери сохранялись и в периоде реинфузии. На 60-й минуте реинфузии у животных с низким объемом кровопотери АД и кровоток были ниже, а амплитуды в диапазонах Ан и Адоп выше, чем у животных с высоким объемом кровопотери. Причем амплитуды в указанных частотных диапазонах оставались повышенными относительно исхода в группе с низким объемом кровопотери, что указывает на сохраняющееся напряжение механизмов регуляции кожного кровотока и на менее выраженный «лечебный» эффект реинфузии крови у животных данной группы.

Здесь уместно отметить, что в отличие от кожной микроциркуляции увеличение амплитуды флуксуций (прежде всего Адоп) в пилальных сосудах было сопряжено со способностью животного поддерживать АД на более высоком уровне, т. е. лучше компенсировать кровопотерю [26–28]. В той же работе было показано, что при развитии кровопотери происходило увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ап) в сосудах мозга, которое в группе декомпенсированных по уровню АД крыс сохранялось и в периоде реинфузии. В настоящей работе не выявлено динамики пульсовых колебаний кожного кровотока на протяжении периодов гипотензии и реинфузии.

Таким образом, увеличение амплитуды флуксуций во время развития гиповолемической гипотензии

и в периоде реинфузии сопряжено с индивидуально-типологической способностью животного компенсировать кровопотерю. При этом активизация флуксуций в том или ином сосудистом бассейне может иметь разное физиологическое значение для организма в целом и применительно к кожной микроциркуляции сопряжена с меньшей выраженностью централизации кровообращения в условиях кровопотери.

## Выводы

Таким образом, выявлены особенности изменений амплитудно-частотного спектра колебаний кожного кровотока во время контролируемой по АД кровопотери и после реинфузии крови. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Увеличение амплитуды флуксуций (в диапазоне «активных» механизмов регуляции) направлено на поддержание кровотока в условиях гипоперфузии тканей.
2. Увеличение амплитуды флуксуций во время развития гиповолемической гипотензии и в периоде реинфузии сопряжено с индивидуально-типологической способностью животного компенсировать кровопотерю.

**Благодарность.** Авторы искренне признательны к. б. н. Кирсановой Алле Константиновне за неоценимую помощь в проведении экспериментальной работы и анализе полученных результатов.

## Литература

1. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тихков Е.А., Сурякин В.С. Шок. Учебно-методическое пособие. М.: 2011: 29.
2. Gutierrez G., Reines H.D., Wulf-Gutierrez M.E. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit. Care.* 2004; 8 (5): 373–381. PMID: 15469601
3. Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148
4. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
5. Torres Filho I.P., Torres L.N., Pittman R.N. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension. *Transl. Res.* 2010; 155 (2): 78–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.09.001>. PMID: 20129488
6. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Паршина Е.Ю. Функциональное состояние мозга и церебральный кровоток в постгемическом периоде. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (4): 23–26.
7. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 892710. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
8. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18–22.
9. Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (2): 74–78.
10. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil V.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit.*

## References

1. Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tishkov E.A., Suryakhin V.S. Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Shock. A teaching guide]. Moscow; 2011: 29. [In Russ.]
2. Gutierrez G., Reines H.D., Wulf-Gutierrez M.E. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit. Care.* 2004; 8 (5): 373–381. PMID: 15469601
3. Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Kirsanova A.K. Ostraya massivnaya krovopoteria: mekhanizmy kompensatsii. [Acute and massive hemorrhage: mechanisms of compensation and damage]. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148. [In Russ.]
4. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
5. Torres Filho I.P., Torres L.N., Pittman R.N. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension. *Transl. Res.* 2010; 155 (2): 78–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.09.001>. PMID: 20129488
6. Aleksandrin V.V., Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Parshina E.Yu. Funktsionalnoe sostoyanie mozga i tserebralnyi krovotok v postishemicheskom periode. [Postishemic cerebral function and blood flow. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (4): 23–26. [In Russ.]
7. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 892710. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
8. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov L.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. [In Russ.]
9. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Microcirculation monitoring in critical conditions: Possibilities and

- Care Med.* 2010; 38 (3): 928–932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
11. *Stefanovska A., Bracic M.* Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics.* 1999; 40 (1): 31–35. <http://dx.doi.org/10.1080/001075199181693>
  12. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 256.
  13. *Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б.* Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.; 2012: 32.
  14. *Intaglietta M.* Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>.
  15. *Aalkjær C., Boedtkjer D., Matchkov V.* Vasomotion – what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253–269. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x>. PMID: 21518271
  16. *Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E.* Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock.* 1992; 36 (1): 57–61. PMID: 1551185
  17. *Vollmar B., Preissler G., Menger M.D.* Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): 1936–1940. PMID: 7977824
  18. *Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C.* Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681–2694. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/10/020>. PMID: 16675876
  19. *Braverman I.M., Keh A., Goldminz D.* Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
  20. *Bajrovic F., Cenfur M., Hoiif M., Ribarif S., Stefanovska A.* The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Eur. J. Physiol.* 2000; 439 (3 Suppl): R158–R160. <http://dx.doi.org/10.1007/s004240000129>. PMID: 10653176
  21. *Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M.* Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
  22. *Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M.* Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227
  23. *Wilkin J.K.* Poiseuille, periodicity, and perfusion: rhythmic oscillatory vasomotion in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1989; 93 (2 Suppl): 113–118. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12581224>. PMID: 3706552
  24. *Goldman D., Popel A.S.* A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189–199. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.2000.2254>. PMID: 11401461
  25. *Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C.* An association between vasomotion and oxygen extraction. *J. Physiol. Heart Circ.* 2011; 301 (2): 442–449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
  26. *Рыжков И.А., Кирсанова А.К., Заржецкий Ю.В.* Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (2): 6–17.
  27. *Кан С.Л., Чурляев Ю.А., Данцигер Д.Г., Косовских А.А., Екимовских А.В., Ситников П.Г.* Периферическая микроциркуляция и функции эндотелия при комах, обусловленных острым нарушением мозгового кровообращения. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 31–35.
  28. *Косовских А.А., Кан С.Л., Чурляев Ю.А., Золоева О.С., Баранов А.А., Круглыakov О.О.* Функциональное состояние микроциркуляции кишечника при разлитом перитоните. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (2): 33–37.
- Поступила 28.03.14**
- limitations. *General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 74–78. [In Russ.]
  10. *Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil V.H., Tang W.* The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928–932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
  11. *Stefanovska A., Bracic M.* Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics.* 1999; 40 (1): 31–35. <http://dx.doi.org/10.1080/001075199181693>
  12. *Krupatkin A.I., Sidorov V.V.* Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Rukovodstvo dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. A guide to physicians]. Moscow: Meditsina Publishers; 2005: 256. [In Russ.]
  13. *Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B.* Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrot-sirkulyatsii krovi. Metodicheskoe posobie dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry in the evaluation of the state and disorders of blood microcirculation. Guidelines for physicians]. Moscow; 2012: 32. [In Russ.]
  14. *Intaglietta M.* Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>.
  15. *Aalkjær C., Boedtkjer D., Matchkov V.* Vasomotion – what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253–269. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x>. PMID: 21518271
  16. *Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E.* Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock.* 1992; 36 (1): 57–61. PMID: 1551185
  17. *Vollmar B., Preissler G., Menger M.D.* Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): 1936–1940. PMID: 7977824
  18. *Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C.* Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681–2694. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/10/020>. PMID: 16675876
  19. *Braverman I.M., Keh A., Goldminz D.* Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
  20. *Bajrovic F., Cenfur M., Hoiif M., Ribarif S., Stefanovska A.* The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Eur. J. Physiol.* 2000; 439 (3 Suppl): R158–R160. <http://dx.doi.org/10.1007/s004240000129>. PMID: 10653176
  21. *Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M.* Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
  22. *Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M.* Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227
  23. *Wilkin J.K.* Poiseuille, periodicity, and perfusion: rhythmic oscillatory vasomotion in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1989; 93 (2 Suppl): 113–118. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12581224>. PMID: 3706552
  24. *Goldman D., Popel A.S.* A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189–199. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.2000.2254>. PMID: 11401461
  25. *Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C.* An association between vasomotion and oxygen extraction. *J. Physiol. Heart Circ.* 2011; 301 (2): 442–449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
  26. *Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Yu.V.* Amplitudno-chastotnyi spektr kolebanii mozgovogo krovotoka pri gemorragicheskom shoke. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The amplitude and frequency spectrum of cerebral blood flow fluctuations in hemorrhagic shock. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 5–17. [In Russ.]
  27. *Kan S.K., Churlyayev Yu.A., Dantsiger D.G., Kosovskikh A.A., Ekimovskikh A.V., Sitnikov P.G.* Perifericheskaya mikrotsirkulyatsiya i funktsii endoteliya pri komakh, obuslovlennykh ostrym narusheniyem mozgovogo krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya* [Peripheral microcirculation and endothelial function in comas induced by acute cerebrovascular accident. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 31–35. [In Russ.]
  28. *Kosovskikh A.A., Kan S.L., Churlyayev Yu.A., Zoloeva O.S., Baranov A.A., Kruglyakov O.O.* Funktsionalnoe sostoyanie mikrotsirkulyatsii kishhechnika pri razlitom peritonite. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The functional state of intestinal microcirculation in diffuse peritonitis. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 33–37. [In Russ.]

Submitted 28.03.14