

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫЙ СПЕКТР КОЛЕБАНИЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ И В РЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ

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

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

Effect of Perfluorane on the Amplitude-Frequency Spectrum of Fluctuations in Cerebral Blood Flow in Hemorrhagic Hypotension and During the Reperfusion Period

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

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

Цель исследования. Изучение с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) влияния перфторана на динамику параметров микроциркуляции в пияльных сосудах крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно). С целью измерения АД, забора, реинфузии крови и введения инфузионных растворов катетеризовали хвостовую артерию. Кровоток в пияльных сосудах левой теменной области (координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва) регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02, НПП «ЛАЗМА», Россия). Использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. На 10-й минуте после забора крови животным вводили раствор NaCl 0,9% (ФР, $n=15$) или перфторан (ПФ, $n=16$) в дозе 3 мл/кг массы тела. На 60-й минуте после забора крови проводилась аутогемотрансфузия, после чего следовал реперфузионный период (60 мин). При анализе ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: показатель микроциркуляции; максимальные амплитуды колебаний кровотока в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот методом вейвлет-анализа. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. **Результаты.** Гиповолемия приводила к снижению АД более чем на 50%, при этом кровоток в пияльных сосудах уменьшался менее чем на 20% от исходного уровня ($p<0,05$). В этот же период наблюдалось увеличение амплитуды флуксуций, в основном, в нейрогенном (Ан) частотном диапазоне. Различия в параметрах микроциркуляции между группами ФР или ПФ заключались в сохранении на протяжении всего периода гиповолемии более высокой Ан в группе ФР, при этом группы не различались по уровню ПМ, pCO_2 и лактата в артериальной крови. После реинфузии крови и увеличения АД исследуемые параметры микроциркуляции не различались между группами и по сравнению с исходом, что указывало на компенсаторный характер изменения амплитуды флуксуций в ответ на развитие кровопотери. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПФ, по сравнению с ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях риска развития гипоксии во время гиповолемии. **Ключевые слова:** мозговой кровоток, ЛДФ, вейвлет-анализ, острая кровопотеря, перфторан.

Objective: to use laser Doppler flowmetry (LDF) to investigate the effect of perfluorane on the time course of microhemocirculatory changes in the rat pial vessels in acute blood loss and after autohemotransfusion. **Material and methods.** Experiments were carried out on 31 outbred male rats weighing 300–400 g under anesthesia with intraperitoneal Nembutal 45 mg/kg. The caudal artery was catheterized to measure blood pressure (BP), to sample and reinfuse blood, and to administer infusion solutions. LDF (ЛАКК-02 device, LAZMA, Russia) was used to record blood flow in the pial vessels of the left parietal region (the center coordinates were 3 mm caudal to bregma and 2 mm left of the sagittal suture). A volume-fixed acute blood loss model was applied. The goal amount of blood loss was 30% of the circulating blood volume. At 10 minutes after blood sampling, the animals were administered 0.9% NaCl solution (physiologic saline (PS), $n=15$) or perfluorane (PF, $n=16$) in a dose of 3 ml/kg body weight. At 60 minutes following blood sampling, autohemotransfusion was used, after which there was a 60-min reperfusion period. The investigators analyzed LDF readings and determined the following indicators: microcirculation index; the maximum amplitudes of blood flow fluctuations in the endothelial, neurogenic, and myogenic frequency ranges by a wavelet analysis. The data were statistically processed using Statistica 7.0 software. **Results.** Hypovolemia caused a more than 50% reduction in BP; moreover, blood flow in the pial vessels decreased by less than 20% of its baseline level ($p<0.05$). In the same period, there was an increase in the amplitude of flux motions mainly in the neurogenic (NA) frequency. The differences in microcirculatory parameters between the PS or PF groups were in the retention of higher NA in the PS group throughout hypovolemia; at the same time the groups did not differ in the arterial blood levels of the index

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ivan Ryzhkov
E-mail: riamed21@gmail.com

of perfusion (IP), $p\text{CO}_2$, and lactate. After blood reinfusion and BP elevation, the examined microcirculatory parameters did not differ between the groups and were similar to the baseline values, suggesting that there were compensatory changes in the amplitude of flux motions in response to evolving blood loss. **Conclusion.** The findings suggest that PF versus PS leads to the reduced tension of compensatory mechanisms for cerebral blood flow regulation at a risk for hypoxia during hypovolemia. **Key words:** cerebral blood flow, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, acute blood loss, perfluorane.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-14-22

Введение

Отличительной особенностью мозгового кровообращения является выраженная способность к ауторегуляции в широком диапазоне изменения системного артериального давления (АД) [1, 2]. Поддержание локального мозгового кровотока на относительно постоянном уровне при снижении АД до нижней границы ауторегуляции (по разным данным 40–70 мм рт. ст.) обеспечивается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций (прежде всего вазодилатацией) пилальных сосудов [3], в том числе изменением амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока на уровне микроциркуляции [4–6].

Перфторан — это плазмозаменитель, обладающий не только хорошей газотранспортной способностью, но и рядом других полезных фармакодинамических свойств (реологические, гемодинамические, мембраностабилизирующие и др.). Этот препарат используется при широком спектре заболеваний, включая острую кровопотерю и черепно-мозговую травму, при которых доказана его высокая клиническая эффективность [7, 8]. В эксперименте показано, что за счет улучшения функционального состояния эритроцитов, перфторан оказывает благоприятное влияние на реологические свойства крови, тем самым улучшая микроциркуляцию [9–11]. Есть единичные экспериментальные и клинические работы посвященные исследованию влияния перфторана на мозговой кровоток [12] и оксигенацию [13] в условиях кровопотери и реперфузии. Однако в доступной литературе нет данных о влиянии перфторана на регуляцию микроциркуляции в мозге при кровопотере. Целью данного экспериментального исследования стало изучение с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа влияния инфузии перфторана на динамику параметров микрогемодинамики в пилальных сосудах крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезия поддерживалась повторными внутривенными инъекциями анестетика (нембутал 10 мг/кг каждые 40–50 мин или по требованию). С целью инвазивного измерения АД, забора, реинфузии крови и введения инфузионных растворов катетеризировалась хвостовая артерия. Катетер периодически промывался раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 50 ЕД/мл). Голову животного фиксировали в специальном станке. После срединного разреза кожи и мягких тканей головы, с помощью бура выполнялась краниотомия в левой теменной области (диа-

Introduction

Significant capability to implement blood flow autoregulation in a wide range of systemic blood pressure (BP) values is a distinctive feature of the cerebral circulation [1, 2]. Maintaining of local cerebral blood flow at a relatively constant level during lowering blood pressure to the lower limit of autoregulation (40–70 mm Hg according to different sources) is provided by a complex set of compensatory reactions of pial vessels (mainly, vasodilation) [3], including changes in the oscillations spectrum of microvascular blood flow [4–6].

Perfluorane (Perftoran, PF) is a fluorocarbon derivative with numerous useful patterns. PF serves as plasma substitute, potent gas transport system, product with pharmacodynamic properties (rheologic, hemodynamic, membrane stabilizing and others). This drug is used in a wide range of diseases, including acute blood loss and traumatic brain injury, in which its high clinical efficiency has been proved [7, 8]. PF had a beneficial effect on the rheological properties of the blood, improving the functional state of erythrocytes, and thereby improving microcirculation in experimental settings [9–11]. There are only few experimental and clinical studies devoted to the study of PF effects on the cerebral blood flow [12] and oxygenation [13] during blood loss and reperfusion. Data on PF influence on the regulation of cerebral microcirculation in blood loss are absent. The goal of current study was to characterize effects of PF administration the patterns of pial vessels microcirculation in rats during blood loss and post-resuscitation with the aid of LDF and wavelet analysis.

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 31 male outbred rats weighing 300g to 400g during spontaneous breathing and room temperature of 20–22°C. The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). Anesthesia was maintained by additional intraperitoneal injections of anesthetic (pentobarbital 15 mg/kg at intervals of 40 to 50 min or as required). Polyethylene catheter was advanced through the tail artery for invasive measurement of blood pressure, blood withdrawal/ reinfusion and drugs infusion. The catheter was flushed intermittently with saline solution (0,1 ml) containing 50 IU/ml of unfractionated heparin. Heads of anesthetized rats were firmly fixed using a special device. After middle incision of a head skin and soft tissues, a burr hole was drilled in the left site of the parietal bone (hole diameter was 2 mm, the coordinates of the center were as follows: 3 mm caudal from Bregma and 2 mm to the left from the sagittal suture). The dura and thin inner layer of the bone remained intact and moistened with saline.

The cerebral blood flow in the rat neocortex was recorded by LDF. The purpose of the LDF is a non-invasive optical sensing tis-

Blood Loss

метр отверстия 2 мм, координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва). Твердая мозговая оболочка и тонкий внутренний слой кости оставались интактными, увлажнялись физиологическим раствором.

Кровоток в неокортексе крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (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 мм³) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания ПМ во времени представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. 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 кровотока в этом диапазоне (A, пф. ед.). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется 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.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) 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 [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 НПП «ЛАЗМА», Россия (длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие: монохроматическим лазером и анализируя свет, отраженный от движущихся эритроцитов. Рассеянный свет от движущихся эритроцитов имеет доплеровский сдвиг частоты относительно зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Затем компьютер рассчитывает индекс перфузии (IP), который отражает перфузию в тестовом объеме (около 1 мм³) за определенный промежуток времени и измеряется в произвольных перфузионных единицах (PU).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания IP представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. 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 кровотока в этом диапазоне (A, PU). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется 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.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) 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 [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 (SPE «ЛАЗМА», Россия; длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие: монохроматическим лазером и анализируя свет, отраженный от движущихся эритроцитов. Рассеянный свет от движущихся эритроцитов имеет доплеровский сдвиг частоты относительно зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Затем компьютер рассчитывает индекс перфузии (IP), который отражает перфузию в тестовом объеме (около 1 мм³) за определенный промежуток времени и измеряется в произвольных перфузионных единицах (PU).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания IP представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. 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 кровотока в этом диапазоне (A, PU). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется 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.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) 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 [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 НПП «ЛАЗМА», Россия (длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие параметры: среднее значение ПМ в интервале времени регистрации; максимальные амплитуды колебаний кровотока в соответствующих диапазонах частот (Аэ, Ан, Ам), полученные методом вейвлет-анализа ЛДФ-грамм.

Этапы эксперимента.

1. Исходное состояние.
2. Кровопотеря. Мы использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери, позволяющей оценить естественное течение патологического процесса и динамику компенсаторно-приспособительных реакций организма в постгеморрагическом периоде [18]. ОЦК крысы рассчитывался как 6,5% от массы тела [19, 20]. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. Кровь забиралась шприцем, содержащим 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора, тремя равными порциями (по 10% ОЦК) в течение 20 мин (1-я, 10-я и 20-я минуты).

3. Период гиповолемии (60 мин). На 10-й минуте данного периода животным контрольной группы (ФР – физиологический раствор, $n=15$), производили медленное в/а введение (3 мл/кг) 0,9% р-ра NaCl; животным опытной группы (ПФ – перфторан, $n=16$) вводился перфторан (ОАО НПФ «Перфторан», Россия) в том же объеме.

4. Реинфузия (аутогемотрансфузия) крови осуществлялась в течение 10 мин (1-я, 5-я и 10-я минуты) тремя порциями (по 10% ОЦК).

5. Реперфузионный период (60 мин).

6. Эвтаназия осуществлялась летальной дозой анестетика (нембутал 150 мг/кг).

Регистрацию системного артериального давления (АД) и запись ЛДФ-граммы проводили в исходном состоянии (через 20 мин стабилизации после подготовительных процедур); 1–10 минуты после третьего забора крови (до введения препаратов); на 15–25-й, 30–40-й и 50–60-й минутах периода гиповолемии; 5–15-й и 50–60-й минутах реперфузионного периода. Забор проб крови (0,5 мл) для исследования кислотно-основного состояния (КОС: pH, pCO₂, pO₂, BE) и уровня лактата с помощью портативного проточного анализатора i-STAT-300 (США) проводили в исходном состоянии, на 60-й минуте гиповолемии и на 60-й минуте реперфузионного периода.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA и критериев U (для независимых выборок) и T (для зависимых выборок) Вилкоксона-Манна-Уитни. Анализируемые величины представлены в виде: Me (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии группы с введением ФР или ПФ по всем исследуемым параметрам кровотока в пилальных сосудах на микроциркуляторном уровне и АД не различались (табл.).

После забора крови в объеме 30% ОЦК в обеих группах АД снизилось от исходного уровня, в среднем, на 58,3 и 62,2% в контрольной группе и в группе с введением ПФ соответственно ($p<0,01$). На фоне значительного уменьшения АД произошло снижение ПМ в пилальных сосудах по сравнению с исходным уровнем на 15,7 и 15,6% в группах с введением ФР или ПФ соответственно ($p<0,05$). При этом Ан увеличилась в обеих группах, в то время как амплитуды флуксуций в эндотелиальном и миогенном частотном диапазонах оставались на исходном уровне (табл.). Примеры типичной (для данного этапа эксперимента) ЛДФ-граммы и ее вейвлет-анализа представлены на рис. 1 и 2.

the animals of test group (PF – perftoran, $n=16$) were administered with PF (RPC «Perftoran», Russia) in the same volume.

4. Reinfusion (autohemotransfusion) of blood was performed for 10 minutes (the 1st, 5th and 10th minutes) in three portions (10% of TBV).

5. Reperfusion period (60 min).

6. The animals were euthanized by injection of a lethal dose of Nembutal (150 mg/kg ip).

Registration of systemic blood pressure (BP) and the LDF-gram was performed at a baseline (after 20 min of animal stabilization); at 1–10 minutes after the third step of blood loss (before drug administration); at 15–25 minutes, 30–40 minutes, and 50–60 minutes of hypovolemia; at 5–15 minutes and 50–60 minutes of reperfusion. Blood samples (0.5 ml) to study the acid-base state (ABS: pH, pCO₂, pO₂, BE) and lactate level with the aid of a portable analyzer i-STAT-300 (Abbott, USA) was performed at a baseline, at 60th minute of hypovolemia and 60th minute of reperfusion.

Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0 by a One-Way ANOVA test and Mann-Whitney U test (for independent samples) and a t -test (for dependent samples). The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges: Me (25%, 75%). Differences between groups at $P<0.05$ were considered as significant.

Results and Discussion

At a baseline, the groups with saline (S) or PF administration did not differ in all investigated parameters of local cerebral blood flow as well as in the level of blood pressure (BP) (Table).

After the blood had been withdrawn (30% of TBV), BP decreased in both groups on average by 58.3% (S) and 62.2% (PF) compared to the baseline ($P<0.01$). Against the background of significant decrease in BP, in the pial vessels IP decreased by 15.7% (S) and 15.6% (PF) compared to the baseline ($P<0.05$). At the same time, An increased in both groups, while flux motions amplitudes in the endothelial and myogenic ranges remained at the baseline (Table). Examples of typical (for this stage of the experiment) LDF-gram and its wavelet analysis are presented in Figures 1 and 2.

10 minutes after S or PF administration (the 15–25 minutes of hypovolemia), BP increased in both groups compared to the previous stage of the experiment (before drugs administration). In PF group BP was higher than in the rats of comparing group (Table). At this stage of the experiment IP significantly increased in PF group, as well as in the control group, but as a trend (Table). Against this background, the values of Ae, An and Am in S group were greater in comparison with the baseline, while in PF group amplitudes of flux motions in the investigated frequency ranges did not differ from the baseline; Ae and An values were lower than in the control group (Table).

By the 30th minute of hypovolemia the BP increased in S group and decreased in PF group compared with the previous stage, so the BP in both groups was kept at the same level (Table). The values of IP did not differ between the groups as well, but values of An in S group remained greater than in PF group. In both groups An values were higher than at the baseline (Table).

By the end of hypovolemia (50–60 minutes) the compared groups did not differ in BP, IP and Ae. However,

Blood Loss

Динамика артериального давления и параметров микроциркуляции в левой теменной области неокортекса крысы в контрольной и опытной группах животных, Me (25%; 75%).

Dynamics of blood pressure and local cerebral blood flow in groups of rats received saline or perftoran, Me (25%; 75%).

Stage of experiment	Groups	IP, PU	Ae, PU	An, PU	Am, PU	BP, mm Hg
Baseline	S (n=15)	18,5 (16,4; 21,9)	0,17 (0,14; 0,18)	0,18 (0,14; 0,21)	0,17 (0,16; 0,20)	110,0 (100; 118)
	PF (n=16)	19,4 (17,3; 23,4)	0,14 (0,12; 0,22)	0,16 (0,15; 0,24)	0,17 (0,16; 0,24)	103,5 (98; 115)
1–10 minutes of Hyp (before S and PF administration)	S	15,1*** (13,6; 20,0)	0,16 (0,13; 0,23)	1,14*** (0,73; 1,79)	0,19 (0,15; 0,25)	42*** (38,5; 51,5)
	PF	16,1*** (13,3; 20,1)	0,17 (0,14; 0,28)	0,95*** (0,81; 1,28)	0,2 (0,19; 0,24)	40,0*** (35,0; 45,0)
15–25 minutes of Hyp	S	18,1### (13,9; 20,2)	0,23*** (0,19; 0,38)	1,90*** (0,92; 2,13)	0,23*** (0,18; 0,27)	60,0***,## (50; 65)
	PF	17,9## (16,3; 22)	0,18* (0,15; 0,21)	0,21*,## (0,15; 0,4)	0,17 (0,14; 0,26)	86,0*,***,## (80; 91)
30–40 minutes of Hyp	S	19,0 (14,6; 21,0)	0,18 (0,16; 0,22)	0,96***,## (0,29; 1,57)	0,21*** (0,20; 0,23)	63,0***,## (60; 80)
	PF	18,0 (15,9; 24,0)	0,20 (0,16; 0,26)	0,34*** (0,28; 0,42)	0,20 (0,16; 0,22)	65,0***,## (58; 74)
50–60 minutes of Hyp	S	19,5 (15,0; 21,0)	0,21 (0,15; 0,25)	0,54*** (0,26; 1,09)	0,23*** (0,18; 0,37)	78,0*** (68; 82)
	PF	18,9 (16,7; 24,4)	0,16 (0,12; 0,28)	0,29*** (0,23; 0,52)	0,18* (0,16; 0,22)	70,0*** (66; 80)
1–10 minutes of Rep	S	21,0 (17,9; 21,9)	0,18 (0,12; 0,19)	0,18 (0,16; 0,20)	0,18 (0,16; 0,20)	107,0## (103; 130)
	PF	18,2 (18,2; 23,0)	0,14 (0,11; 0,18)	0,17 (0,15; 0,23)	0,18 (0,16; 0,19)	105,0## (100; 107)
50–60 minutes of Rep	S	19,2 (18,3; 21,0)	0,15 (0,13; 0,17)	0,18 (0,16; 0,20)	0,20 (0,18; 0,21)	102,5 (99; 118)
	PF	19,2 (17,0; 22,8)	0,12 (0,10; 0,16)	0,21 (0,14; 0,26)	0,18 (0,16; 0,20)	90,0*,***,## (85,5; 100)

Note (примечание): Stage of experiment — стадия эксперимента; Baseline — исходное значение; minutes — минуты; Hyp (hypovolemia period) — период гиповолемии; Rep (reperfusion period) — реперфузионный период; Groups — группы; S (0.9% NaCl solution) — 0.9% раствор NaCl; PF (perftoran) — перфторан; PU (perfusion unit) — перфузионные единицы; IP (the index of perfusion) — индекс перфузии; Ae (flux motions amplitude in the range of 0,01–0,04 Hz) — амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,01–0,04 Гц; An (flux motions amplitude in the range of 0,04–0,15 Hz) — амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,04–0,15 Гц; Am (flux motions amplitude in the range of 0,15–0,4 Hz) — амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,15–0,4 Гц; BP (blood pressure, mm Hg) — артериальное давление, мм рт. ст. * — between groups at the same stage of the experiment — между группами в тот же период наблюдения ($P \leq 0,05$); ** — between groups at the same stage of the experiment — между группами в тот же период наблюдения ($P \leq 0,1$); *** — vs. Baseline — по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе ($P \leq 0,05$); # — vs. Baseline — по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе ($P \leq 0,1$); ## — vs. the previous stage of the experiment — по сравнению с предыдущим этапом исследования в той же группе ($P \leq 0,05$); ### — vs. the previous stage of the experiment — по сравнению с предыдущим этапом исследования в той же группе ($P \leq 0,1$).

Через 10 минут после введения ФР или ПФ отмечалось более высокое АД в обеих группах по сравнению с величиной этого показателя в момент, предшествующий введению препаратов. Но, при этом, в группе с введением ПФ АД было выше, чем у крыс сравнимой группы (табл.). В этот же период наблюдения отмечалось достоверное возрастание ПМ в группе с введением ПФ, а также в контрольной группе в виде тенденции (табл.). При этом крысы контрольной группы характеризовались более высокими величинами Аэ, Ан и Ам по сравнению с значениями этих показателей в исходном состоянии, в то время как в группе с введением ПФ амплитуды флуксмоций в исследуемых частотных диапазонах не отличались от исходного уровня, а Аэ и Ан были ниже, чем в контрольной группе (табл.).

К 30-й минуте периода гиповолемии АД увеличилось в контрольной группе и снизилось в группе животных с введением ПФ по сравнению с предыдущим

in the control group An and Am parameters were higher compared to PF group. Parameters An in both groups and Am in the control group were higher than at the baseline (Table 1).

At the 10th minute of reperfusion all investigated parameters did not differ from the corresponding baseline values in both groups (Table 1). At the 60th minute of reperfusion in PF group BP decreased compared with the previous stage of the experiment (10 minutes of reperfusion) and the baseline. In the control group, BP was remaining constant (Table 1). Between compared groups there were no differences in all investigated cerebral blood flow parameters, and they did not differ from the corresponding values at the baseline (Table 1).

ABS indices and lactate levels in arterial blood did not differ between compared groups in all stages of the experiment. However, in both groups after 60 minutes of hypovolemia lactate concentration increased (S — 1.31

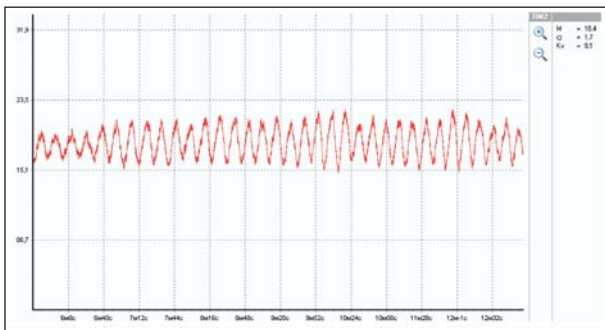


Рис. 1. Пример гистограммы лазерной доплеровской флоуметрии на 1–10-й минутах периода гиповолемии (до введения 0,9-процентного раствора хлорида натрия или перфторана).

Fig. 1. An example of laser Doppler flowmetry histogram acquired at time interval of 1–10 min of hypovolemia (before saline or perftoran administration).

Note (примечание): The abscissa: time, minute — по оси абсцисс: время, минуты; the ordinate: the index of perfusion (IP), perfusion units — по оси ординат: индекс перфузии (показатель микроциркуляции, ПМ), перфузионные единицы. One can see the patterns of major IP oscillations that reflect the oscillations of blood flow (fluxmotions) in pial microvessels of rat's neocortex — видны крупноамплитудные колебания ПМ, отражающие колебания кровотока в пимальных микрососудах неокортекса крысы (флаксмоции).

временем наблюдения таким образом, что величины АД в обеих группах оказались на одинаковом уровне (табл.). Величины ПМ также между группами не различались, в то время как Ан в группе с введением ФР также как и в предыдущем периоде исследования была больше, чем в сравниваемой группе. При этом амплитуды флаксмоций в нейрогенном частотном диапазоне оказались выше, чем в исходном состоянии в обеих группах (табл.).

К концу периода гиповолемии (60-я минута) сравниваемые группы не отличались по уровню АД, ПМ и Аэ. Однако в контрольной группе Ан и Ам были выше по сравнению с группой с введением ПФ. При этом Ан в обеих группах и Ам у крыс контрольной группы превышали значения этих показателей в исходном состоянии (табл.).

Через 10 минут после реинфузии забранной крови в обеих группах все исследуемые показатели не отличались от соответствующих исходных величин (табл.).

К 60-й минуте периода реинфузии в группе с введением ПФ произошло снижение АД по сравнению с предыдущим этапом исследования (через 10 минут после реинфузии крови) и исходным состоянием. В контрольной группе АД оставалось на постоянном уровне (табл.). Между сравниваемыми группами не наблюдалось различий по всем исследуемым показателям и их значения не отличались от соответствующих величин в исходном состоянии (табл.).

Показатели КОС и уровень лактата в артериальной крови не различались между сравниваемыми группами на всех этапах эксперимента. При этом в обеих

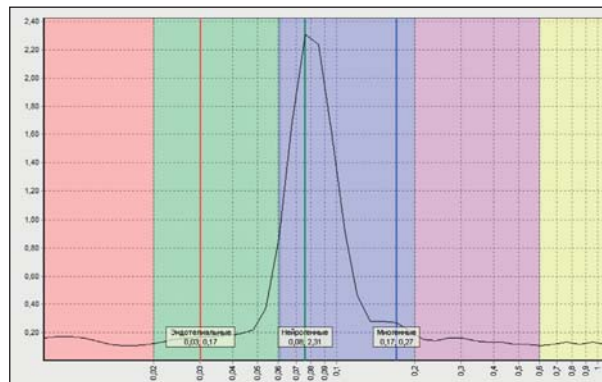


Рис. 2. Пример вейвлет-анализа гистограммы лазерной доплеровской флоуметрии на 1–10-й минутах периода гиповолемии (до введения 0,9-процентного раствора хлорида натрия или перфторана).

Fig. 2. An example of laser Doppler flowmetry histogram wavelet analysis at time interval of 1–10 minutes of hypovolemia (before saline or perftoran administration).

Note (примечание): The abscissa: flux motion's frequency, Hz — по оси абсцисс: частота флаксмоций, Гц; the ordinate: flux motion's amplitude, perfusion units — по оси ординат: амплитуда флаксмоций, перфузионные единицы. One can see the maximum amplitudes of the blood flow oscillations in pial microvessels of rat's neocortex (in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges) — выделены максимальные амплитуды колебаний кровотока в пимальных микрососудах неокортекса крысы (в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах).

[0.84; 1.92] mmol/L; PF — 1.70 [1.22; 2.08] mmol/L) compared to the lower values of this parameter at the baseline (less than 1 mmol/L).

Results of the present study confirm the data obtained by us earlier [6], that flux motions amplitudes in pial vessels are increasing during hemorrhagic hypotension. It should be noted that the data of other authors also indicate the activation of vasomotions as a result of blood loss [21, 22]. Results of our studies confirm the fact that one of the key factors in flux motions amplitudes alterations during blood loss is the level of BP. Indeed, flux motions amplitudes sharply increases with a decrease in BP to the lower limit of cerebral blood flow autoregulation, but returned to the baseline values after the reinfusion of withdrawn blood and an increase in BP.

The difference in flux motions amplitudes between the compared groups of animals can be explained by different levels of BP at the 10th minute of hypovolemia. However, at the 30th and 60th minutes of hypovolemia flux motions amplitudes in the control group continued to remain at a higher level compared to PF group, but the groups did not differ in the levels of BP.

Vasomotions were reported to be suppressed in a respiratory acidosis and potentiated during hypocapnia [23]. In the present study after 60 minutes of hypovolemia pCO₂ values in the control and test groups did not differ and was 47.2 (34.1; 59.7) and 50.0 (46.0, 54.8) mmHg, respectively. Therefore, this factor could not lead to a difference in flux-motions amplitudes between the study groups.

Increased activity of vasomotions was reported to be accompanied by the improvement of perfusion and oxy-

группах к 60-й минуте периода гиповолемии увеличилась концентрация лактата (ФР — 1,31 [0,84; 1,92] ммоль/л; ПФ — 1,70 [1,22; 2,08] ммоль/л) по сравнению с низкими значениями этого показателя в исходе (менее 1 ммоль/л).

Результаты настоящей работы подтверждают полученные нами ранее [6] данные об увеличении амплитуды флуксуций пиллярных сосудов в условиях гипотензии, вызванной кровопотерей. Следует отметить, что об усилении вазомоций в результате кровопотери свидетельствуют данные других авторов [21, 22]. Собственные результаты исследований подтверждают, что одним из решающих факторов в изменении амплитуды флуксуций в условиях кровопотери является уровень АД. Действительно, амплитуда флуксуций резко увеличивается при снижении АД до уровня нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока, но после реинфузии выпущенной крови и увеличения АД амплитуда флуксуций возвращается к исходным значениям.

Различием по уровню АД между группами с введением ФР или ПФ можно объяснить разницу в амплитуде флуксуций между этими группами на 10-й минуте гиповолемии. Однако, на 30-й и 60-й минутах гиповолемии амплитуда флуксуций в контрольной группе продолжала оставаться на более высоком уровне по сравнению с крысами, которым вводили ПФ, но при этом группы не различались по величине АД.

В литературе есть сообщения о подавлении вазомоций в условиях респираторного ацидоза и их потенцирования в условиях гипокапнии [23]. В настоящем исследовании на 60-й минуте гиповолемии значения pCO_2 в контрольной группе и в группе с введением ПФ не различались и составили 47,2 (34,1; 59,7) и 50,0 (46,0; 54,8) соответственно. Следовательно, действия этих факторов не могло привести к различию в амплитуде флуксуций между исследуемыми группами.

Есть данные, что усиление вазомоторной активности сопровождается улучшением перфузии и оксигенации данного сосудистого региона [24–26]. Поэтому увеличение амплитуды флуксуций в условиях риска развития гипоксии тканей является компенсаторной реакцией. В настоящем исследовании во время гиповолемии не наблюдалось различий между сравниваемыми группами по величине ПМ и уровню лактата.

Собственные исследования и данные литературы позволяют заключить, что введение ПФ, по сравнению ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях гиповолемии.

Заключение

Таким образом, развитие гиповолемии в результате острой кровопотери в размере 30% от ОЦК приводит к более, чем 50% снижению АД, при этом кровоток в пиллярных сосудах уменьшается менее, чем на 20% от

генерации в соответствующей сосудистой области [24–26]. Поэтому, увеличение амплитуды флуксуций в условиях риска тканевой гипоксии является компенсаторным ответом. В настоящем исследовании во время гиповолемии не было различий между сравниваемыми группами по значениям ПМ и лактата.

Наше исследование и опубликованные данные свидетельствуют о том, что введение ПФ, по сравнению с ФР, приводит к снижению активности компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока во время гиповолемии.

Conclusion

Data demonstrated, that development of hypovolemia due to acute blood loss (30% of TBV) resulted in more than 50% decrease in BP, at that the blood flow in pial vessels was decreased by less than 20% from a baseline. In this experimental model, the development of the pathological process was accompanied by the alterations in microcirculation regulation parameters in the form of increased flux motions amplitudes, mainly in the neurogenic frequency range. During hypovolemia differences in the parameters of microcirculation between the groups with S or PF administration (3 ml/kg) were associated with changes in the neurogenic component of flux motions: during the whole hypovolemia period the «neurogenic» flux motions amplitude in pial vessels remained higher in the animals with S administration, than in the rats with PF administration. During reperfusion the groups did not differ in the investigated parameters of cerebral blood flow, despite a moderate decrease in BP in the group with PF administration. These results suggest that PF reduces compensatory mechanisms activity in the regulation of cerebral blood flow in a risk of tissue hypoxia during hypovolemia.

исходного уровня. Развитие моделируемого патологического процесса сопровождается изменением параметров регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне в виде увеличения амплитуды флуксуций, в основном, в нейрогенном частотном диапазоне. В период гиповолемии различия между показателями кровотока на микроциркуляторном уровне между группами с введением ФР или ПФ в дозе 3 мл/кг массы тела связаны с изменением нейрогенной составляющей амплитудных характеристик флуксуций и заключаются в сохранении на протяжении всего периода гиповолемии более высокой амплитуды флуксуций пиллярных сосудов у животных, с введением ФР, чем у крыс после введения ПФ в той же дозе. В реперфузионном периоде группы животных не различались по исследуемым показателям мозгового кровотока, несмотря на умеренное снижение АД в группе с введением ПФ. Эти результаты свидетельствуют о том, что ПФ, по сравнению с ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях риска развития гипоксии во время гиповолемии.

Литература

1. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): 40-51. PMID: 6742212
2. Tønnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudsen G.M. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. *Exp. Physiol.* 2005; 90 (3): 349-355. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029512>. PMID: 15653714
3. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (5): 352-356. PMID: 22618788
4. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
5. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2013; 12 (3): 47-52.
6. 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. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>
7. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваицкий Г.Р., Кайдаш А.Н., Онищенко Н.А., Симанов В.А., Воробьев С.И. Применение перфторана в клинической медицине. *Анестезиология и реаниматология.* 1995; 6: 12-17. PMID: 8713413
8. Сухорукое В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией. Пособие для врачей. 2-е изд. М.; 2008: 78.
9. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В. Влияние перфторана на морфологию эритроцита при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-5>
10. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В., Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (3): 6-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>
11. Мороз В.В., Голубев А.М., Козлова Е.К., Афанасьев А.В., Гудкова О.Е., Новодержкина И.С., Марченков Ю.В., Кузовлев А.Н., Заржецкий Ю.В., Костин А.И., Волков Д.П., Яковлев В.Н. Динамика морфологических изменений эритроцитов и биохимических показателей консервированной цельной крови в различные сроки хранения. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5>
12. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Ранние постшемические нарушения мозгового кровотока и их коррекция перфтораном. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (3): 12-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-12-17>
13. Лубин А.Ю., Шмигельский А.В., Мошкин А.В. Применение перфторана в качестве гемодилютанта при проведении глубокой изоволевой гемодилюции у нейрохирургических больных. В кн.: Иваицкий Г.Р., Мороз В.В. (ред.). Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушчино; 1999: 37-50.
14. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 256.
15. 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.
16. 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 anesthetized 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
17. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2010; 9 (4): 63-66.
18. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szigártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1159/000348808>. PMID: 23615606
19. 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
20. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010: 358.
21. Gustafsson U., Wårdell K., Nilsson G.E., Lewis D.H. Vasomotion in rat skeletal muscle induced by hemorrhage as recorded by laser-Doppler

References

1. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): 40-51. PMID: 6742212
2. Tønnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudsen G.M. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. *Exp. Physiol.* 2005; 90 (3): 349-355. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029512>. PMID: 15653714
3. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (5): 352-356. PMID: 22618788
4. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
5. Aleksandrin V.V. Dinamika veivlet-spektra pri autoregulyatsii mozgovogo krovotoka. [Time course of changes in the wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow]. *Regionarnoe Krovooobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2013; 12 (3): 47-52. [In Russ.]
6. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Yu.V. Amplitudno-chastotnyi spektr kolebaniy 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): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>. [In Russ.]
7. Moroz V.V., Krylov N.L., Ivaniitsky G.R., Kaidash A.N., Onishchenko N.A., Simanov V.A., Vorobyev S.I. Primenenie perfortora v klinicheskoi meditsine. [The use of perfortoran in clinical medicine]. *Anestezologiya i Reanimatologiya.* 1995; 6: 12-17. PMID: 8713413. [In Russ.]
8. Sukhorukov V.P., Ragimov A.A., Pushkin S.Yu., Maslennikov I.A., Bondar O.G. Perfortoran- perfortoruglerodnyi krovезаменитель s gazotransportnoi funktsiei. Posobie dlya vrachei. 2-e izd. [Perfluorane is a perfluorocarbon gas transporting blood substitute. A manual for physicians. 2nd ed.]. Moscow; 2008: 78. [In Russ.]
9. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V. Vliyaniye perfortorana na morfologiyu eritrotsita pri ostroi krovopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Effect of perfluorane on the morphology of a red blood cell in acute blood loss. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (5): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-5>. [In Russ.]
10. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V., Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V. Korrektsiya poikilotsitoza i biokhimicheskikh pokazatelei krovi pri ostroi krovopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of poikilocytosis and blood biochemical indicators in acute blood loss. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (3): 6-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>. [In Russ.]
11. Moroz V.V., Golubev A.M., Kozlova E.K., Afanasyev A.V., Gudkova O.E., Novoderzhkina I.S., Marchenkov Yu.V., Kuzovlev A.N., Zarzhetsky Yu.V., Kostin A.I., Volkov D.P., Yakovlev V.N. Dinamika morfologicheskikh izmeneniy eritrotsitov i biokhimicheskikh pokazatelei konservirovannoi tselnoi krovi v razlichnye sroki khraneniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Time course of morphological changes in red blood cells and stored whole blood biochemical parameters in different storage periods. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (1): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5>. [In Russ.]
12. Aleksandrin V.V., Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Moroz V.V. Rannie postshemicheskie narusheniya mozgovogo krovotoka i ikh korrektsiya perfortoranom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Early postischemic cerebral circulatory disorders and their correction with perfluorane. *General Reanimatology.*] 2006; 2 (3): 12-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-12-17>. [In Russ.]
13. Lubin A.Yu., Shmigelsky A.V., Moshkin A.V. Primenenie perfortorana v kachestve gemodilyutanta u neirokhirurgicheskikh bolnykh. V kn.: Ivaniitsky G.R., Moroz V.V. (red.). Perfortororganicheskie soedineniya v biologii i meditsine. [Use of perfluorane as a blood diluent during deep isovolemic hemodilution in neurosurgical patients. In: Ivaniitsky G.R., Moroz V.V. (eds.). Organic perfluorane compounds in biology and medicine]. Pushchino; 1999: 37-50. [In Russ.]
14. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Rukovodstvo dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. A manual for physicians]. Moscow: Meditsina Publishers; 2005: 256. [In Russ.]
15. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi. Metodicheskoe posobie dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry in the evaluation of the status of blood microcirculation and its disorders. Guidance manual for physicians]. Moscow; 2012: 32. [In Russ.]
16. 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 anesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler

Blood Loss

- flowmetry. *Microvasc. Res.* 1991; 42 (2): 224-228. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(91\)90090-X](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(91)90090-X). PMID: 1943837
22. 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): H1936-H1940. PMID: 7977824
 23. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431-439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
 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. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
 26. 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
- Поступила 08.03.2015**
17. Aleksandrin V.V. Veivlet-analiz mozgovogo krovotoka u krysa. [Wavelet analysis in rat brain blood flow]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2010; 9 (4): 63-66. [In Russ.]
 18. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szjártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1159/000348808>. PMID: 23615606
 19. 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
 20. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh. [A handbook on laboratory animals and alternative models in biomedical studies]. Moscow: Profil-2S; 2010: 358. [In Russ.]
 21. Gustafsson U., Wärde K., Nilsson G.E., Lewis D.H. Vasomotion in rat skeletal muscle induced by hemorrhage as recorded by laser-Doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* 1991; 42 (2): 224-228. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(91\)90090-X](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(91)90090-X). PMID: 1943837
 22. 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): H1936-H1940. PMID: 7977824
 23. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431-439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
 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. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
 26. 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

Submitted 08.03.2015