

## ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА РЕГУЛЯЦИЮ КОЖНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ (экспериментальное исследование)

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

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

### Effect of Perfluorane on the Regulation of Skin Blood Flow in Acute Blood Loss: Experimental Study

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

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

**Цель исследования.** Изучение с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) влияния перфторана на микрогемодикуляцию в коже крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (небутал 45 мг/кг внутривенно). С целью измерения АД, забора, реинфузии крови и введения инфузионных растворов катетеризировали хвостовую артерию. Кровоток в микрососудах внутренней поверхности правого уха регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02, НПП «ЛАЗМА», Россия). Использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери. Целевой объем забора крови составил 30% ОЦК. На 10-й минуте после забора крови животным вводили раствор 0,9% NaCl (ФР,  $n=15$ ) или перфторан (ПФ,  $n=16$ ) в дозе 3 мл/кг массы тела. На 60-й минуте после забора крови проводили аутогемотрансфузию, после чего следовал реперфузионный период (60 мин). При анализе ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ); максимальные амплитуды колебаний кровотока в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах частот методом вейвлет-анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0.

**Результаты.** В исходном состоянии между группами ПФ или ФР по исследуемым показателям различий не наблюдали. На 1–10 мин периода гиповолемии (до введения препаратов) по сравнению с исходным состоянием в обеих группах произошли одинаковые изменения в виде снижения АД (ФР – на 58,3%, ПФ – на 62,2%), ПМ (ФР – на 63,3%, ПФ – на 69,2%) и увеличения Ан ( $p<0,05$ ). После введения препаратов АД и ПМ увеличились в обеих группах, но в группе ПФ в большей степени ( $p<0,05$ ), также в обеих группах увеличились Аэ, а Ан продолжали оставаться на повышенном уровне. В дальнейшем на протяжении периода гиповолемии в обеих группах значения АД были схожими, а Ан оставались повышенными по сравнению с исходом, при этом Аэ оставалась повышенной только в группе ПФ. В периоде реперфузии в обеих группах ПМ, Аэ и Ан вернулись к исходным значениям. АД в группе ФР вернулось к исходным значениям и оставалось на постоянном уровне, а в группе ПФ на 50–60 мин снизилось по сравнению с 1–10 мин периода реперфузии и исходом. Различия в уровне АД не оказало влияния на исследуемые показатели микроциркуляции.

**Заключение.** Введение ПФ в сравнении с ФР при острой кровопотере приводит к более выраженному увеличению АД и ПМ. Сохраняющееся на протяжении всего периода гиповолемии повышение Аэ в группе ПФ, может указывать на стимулирующее влияние ПФ на эндотелий зависимые механизмы флаксмоций в коже уха крыс в условиях гиповолемии.

**Ключевые слова:** кожный кровоток; лазерная доплеровская флоуметрия; 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 skin in acute blood loss and after autohemotransfusion.

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков  
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ivan Ryzhkov  
E-mail: riamed21@gmail.com

## Original Investigations

**Materials 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. The LDF (ЛИАКК-02 device, LAZMA, Russia) method was used to record blood flow in the microvessels of the internal surface of the right ear. 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 with 0.9% NaCl solution (physiologic saline (PS),  $n=15$ ) or perfluorane, PF,  $n=16$  at in a dose of 3 ml/kg body weight. At 60 minutes following blood sampling, autohemotransfusion was carried out, after which there was a 60 min reperfusion period. The investigators analyzed LDF readings and determined the following indicators: microcirculation index (MI); the maximum amplitudes of blood flow fluctuations in the endothelial (Ae), neurogenic (An), and myogenic (AM) frequency ranges by a wavelet analysis. The data were statistically processed using Statistica 7.0 software.

**Results.** At baseline, no differences were found between the PF and PS groups in the examined indicators. At 1–10 min of hypovolemia (before drug administration), as compared with the baseline values, both groups showed equal changes as reductions in blood pressure (BP) (by 58.3 and 62.2% in the PS and PF groups) and MI (by 63.3 and 69.2% in the PS and PF groups) and an increase in An ( $P<0.05$ ). After drug injections, BP and MI were increased in both groups, but to a greater extent in the PF group ( $P<0.05$ ); Ae also rose in both groups, and An continued to remain higher. During hypovolemia, BP values were thereafter similar in both groups and An remained elevated as compared to its baseline values, at the same time Ae remained increased in the PF group only. During reperfusion, MI, Ae, and An returned to their baseline values in both groups. BP returned to its baseline values and was kept constant in the PS group and decreased in the PF group at 50–60 min versus 1–10 min of reperfusion and outcome. The differences in BP had no impact on the microcirculatory parameters examined.

**Conclusion.** The administration of PF versus PS in acute blood loss causes a more pronounced increase in BP and MI. The Ae increase persisting in the PF group throughout hypovolemia may point to the stimulating effect of PF on the endothelium-dependent mechanisms of flux motions in the rat ear skin under hypovolemic conditions.

**Key words:** skin blood flow; laser Doppler flowmetry; wavelet analysis; acute blood loss; perfluorane

DOI:10.15360/1813-9779-2015-6-19-27

### Введение

Экспериментальное изучение острой кровопотери ставит своей целью выявление новых аспектов ее патогенеза, а также дает возможность оценить эффект терапевтических воздействий, применяемых на определенном этапе развития патологического процесса.

Централизация кровообращения, наряду с мобилизацией депонированной крови и аутогемодилюцией, является основной компенсаторно-приспособительной реакцией организма на возникающую после кровопотери гиповолемию [1]. Суть ее заключается в перераспределении сердечного выброса в пользу жизненно важных органов (сердце и мозг), за счет вазоконстрикции в регионах менее чувствительных к ишемии (кожа, мышцы, желудочно-кишечный тракт). При этом, в ишемизированных тканях возникают и прогрессируют нарушения микроциркуляции и реологии крови, гипоксическое повреждение клеток, которые в свою очередь являются ведущими патогенными факторами развития геморрагического шока и полиорганной недостаточности [2]. Важное патофизиологическое значение имеют также реперфузионные осложнения, коагулопатия и системная воспалительная реакция организма на повреждение [3].

Интенсивная терапия острой кровопотери подразумевает не только трансфузию препаратов донорской крови, но и использование всего ком-

### Introduction

The goal of the experimental study of acute blood loss was to elucidate new aspects of its pathogenesis and the effect of perftoran as a therapeutic intervention helpful at a certain stage of the pathological process.

The centralization of circulation, along with the mobilization of deposited blood and autohemodilution, are the main compensatory reactions to hemorrhagic hypovolemia [1]. The centralization of circulation is a redistribution of cardiac output in favor of the vital organs (heart and brain), by vasoconstriction in regions that are less sensitive to ischemia (skin, muscle, gastrointestinal tract). At the same time, alterations of microcirculation and blood rheology, hypoxic cell damage are appearing and progressing in the ischemic tissues. Those, in turn, are leading factors in the pathogenesis of hemorrhagic shock and multiple organ failure [2]. Reperfusion complications, coagulopathy and systemic inflammatory response to injury have an important pathophysiological significance as well [3].

The intensive care of acute blood loss involves not only the transfusion of donor blood preparations, but the whole set of measures aimed at correcting the hypovolemia and the disorders of microcirculation and blood rheology. This should lead to recovering the oxygen transport to tissues and promoting cell metabolism [4, 5]. Clinical and experimental studies have shown the efficiency of perftoran in fluid resuscitation

плекса мер, направленных на коррекцию гиповолемии, микроциркуляторных и гемореологических нарушений, что в итоге должно привести к восстановлению транспорта кислорода к тканям и клеточного метаболизма [4, 5]. В частности, как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях показана эффективность использования перфторана в инфузионно-трансфузионной терапии острой кровопотери, что проявляется в его способности уменьшать выраженность микроциркуляторных и метаболических нарушений за счет антигипоксических и мембраностабилизирующих свойств [6, 7].

Несмотря на то, что при кровопотере предполагается резкое ограничение кожного кровотока вследствие централизации кровообращения, его исследование с помощью ряда неинвазивных методов позволяет оценить динамику протекания компенсаторно-приспособительных реакций организма, взаимосвязь нарушений микроциркуляции с показателями центральной гемодинамики, а также влияние на эти процессы лечебных мероприятий [8, 9]. Одним из таких методов является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая позволяет не только исследовать величину кровотока на уровне микроциркуляции, но и с помощью математического анализа его колебаний (флаксмоций, от англ. *fluxmotion*) оценить механизмы регуляции микроциркуляции и изменение их активности в динамике [10].

Исходя из вышеизложенного, была поставлена цель — изучить с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) влияние перфторана на динамику параметров микрогемодинамики в коже крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии.

### Материал и методы

Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–500 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезию поддерживали 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 катетеризировали хвостовую артерию. Катетер периодически промывали раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 50 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 эритро-

after acute blood loss, which has been manifested by reduction in the severity of microcirculatory and metabolic disorders due to antihypoxic and membrane stabilizing properties of perfloran (PF) [6, 7].

The cutaneous blood flow is expected to become sharply decreased following blood loss due to the centralization of circulation. Non-invasive methods allow assessing the dynamics of body's compensatory reactions and links of microcirculatory alterations to central hemodynamics, as well as the impact of therapeutic interventions on these processes [8, 9]. One of methods of investigation includes the laser Doppler flowmetry (LDF) that allows not only to investigate the microcirculatory blood flow, but also to assess the regulatory mechanisms of microcirculation and dynamics of their activity when assisted by mathematical analysis of oscillations (fluxmotions) [10].

The goal of current study was to characterize effects of PF administration on the patterns of cutaneous microcirculatory blood flow in rats during a fixed-volume 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 of General Reanimatology. Experiments were carried out in 31 male outbred rats weighing 300g to 500g 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.

The cutaneous blood flow in the rat's ear was recorded by LDF capable to non-invasive optical sensing of tissue reactions by monochromatic laser and analyzing the light reflected from moving red blood cells. Backscattered light from moving red blood cells has a Doppler shift relative to the probe beam. This variable component of the reflected signal 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 represent complex function that includes different harmonic components. Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify these harmonic components. For this allotment the high resolution wavelet analysis has been deployed [11, 12]. Spectral decomposition of LDF parameters into harmonic components enables one to determine the contribution of various fluxmotion components. Each component is characterized by a partic-

## Original Investigations

цитов 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>3</sup>) 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 [11, 12], 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 кровотока в этом диапазоне (A, пф. ед.). В свою очередь каждый частотный компонент флаксмоций 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.

У лабораторных животных (крыс) для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока 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 [13]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне.

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия) (длина волны 0,63 мкм) устанавливали над внутренней поверхностью правого уха, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществляли на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделяли фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. При анализе каждой ЛДФ-граммы определяли следующие 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.

ular frequency range (F, Hz) and maximum amplitude (A, PU), which both in turn are determined by the nature of the specific blood flow modulation mechanism and its relative activity during the LDF. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors. Active blood flow modulation factors include endothelial, neurogenic and myogenic (in the narrow sense) mechanisms of vascular lumen regulation. These factors modulate the blood flow by affecting the vascular wall and are released through muscular component of the latter creating 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.

In laboratory animals (rats) the characteristic frequency ranges were as follows (for the skin): 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 [13]. In parentheses the abbreviations of the maximum amplitude of blood flow oscillations and appropriate ranges are shown.

The probe of the LDF device LAKK-02 (SPE «LAZMA», Russia; wavelength 0.63 microns) was set over the inner surface of the right ear with a minimal clearance. Care was taken to place the probe at a skin area with minimal vascularization. The LDF-gram registration was performing for 8 min at each stage of the experiment. 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. In the present study we investigated active flux motion components. 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) obtained by the wavelet analysis.

The stages of experiment:

1. A baseline.
2. Blood loss. We employed an acute fixed-volume hemorrhage model that allow evaluating the natural course of the pathological process and the dynamics of compensatory reactions in posthemorrhagic period [14]. The total blood volume (TBV) was calculated as 6.5% of rat's body weight [15, 16]. The target blood loss volume was 30% of TBV. Blood was withdrawn by a syringe containing 0.5 ml of heparinized saline, in three equal portions (10% of the TBV) during 20 min (1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> minute).
3. Hypovolemia (60 min). At the 10th minute of hypovolemia the animals of control group (S — saline, n = 15) were administered 0.9% NaCl solution intraarterially slowly (3 ml/kg); the animals of test group were administered with PF (RPC «Perftoran», Russia) in the same volume (n=16).
4. Reinfusion (autohemotransfusion) of blood was performed for 10 minutes (the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> 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 parameters were observed at: a) a baseline (after 20 min of animal stabilization); (b) 1–10 minutes after the third step of blood loss (before drug administration); (c)

**Этапы эксперимента.**

1. Исходное состояние.  
 2. Кровопотеря. Использовали модель острой фиксированной по объему кровопотери, позволяющей оценить естественное течение патологического процесса и динамику компенсаторно-приспособительных реакций организма в постгеморрагическом периоде [14]. ОЦК крысы рассчитывался как 6,5% от массы тела [15, 16]. Целевой объем кровопотери составил 30% ОЦК. Кровь забирали 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,  $n=16$ ) вводили перфторан (ОАО НПФ «Перфторан», Россия) в том же объеме.

4. Реинфузию (аутогемотрансфузию) крови осуществляли в течение 10 мин (1-я, 5-я и 10-я минуты) тремя порциями (по 10% ОЦК).

5. Реперфузионный период (60 мин).

6. Эвтаназию осуществляли 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 минут после третьего забора крови (до введения препаратов); на 15–25-й, 30–40-й и 50–60-й минутах постгеморрагического периода; 1–10-й и 50–60-й минутах реперфузионного периода.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий  $U$  Вилкоксона-Манна-Уитни, динамики данного показателя внутри групп — парный критерий  $T$  Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Анализируемые величины представлены в виде:  $Me$  (25%; 75%). Масса тела и объем кровопотери представлены в виде среднего значения ( $M$ ) и ошибки средней ( $m$ ).

**Результаты и обсуждение**

Животные сравниваемых групп не различались по массе тела и уровню кровопотери. Масса тела составила  $379 \pm 10$  г и  $358 \pm 15$  г, а объем кровопотери —  $6,5 \pm 0,2$  мл и  $6,4 \pm 0,2$  мл в группах с введением ФР или ПФ соответственно.

В исходном состоянии между группами с использованием ПФ или ФР по исследуемым показателям кровотока и уровню АД различий не наблюдалось. В обеих группах после забора 30% ОЦК по сравнению с исходным состоянием произошло существенное уменьшение ПМ и увеличение Ан на фоне снижения АД, в среднем, на 58,3 и 62,2% в контрольной группе и в группе с введением ПФ соответственно (табл.).

Введение исследуемых препаратов на 10 минуте гиповолемии в последующие 15 минут при-

15–25 minutes, 30–40 minutes, and 50–60 minutes of hypovolemia; (d) 5–15 minutes and 50–60 minutes of reperfusion.

Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0. To assess the significance of differences between groups we used Mann-Whitney  $U$  test and a paired  $t$ -test for the dynamics of indexes within the groups. Differences at  $P < 0.05$  were considered as significant. The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges:  $Me$  (25%, 75%). Body weight and the amount of blood loss were reported as a mean ( $M$ ) and a standard error of the mean ( $SE$ ).

**Results and Discussion**

The animals of compared groups did not differ in body weight and blood loss volume. Body weight was  $379 \pm 10$  g and  $358 \pm 15$  g, and the blood loss volume was  $6.5 \pm 0.2$  mL and  $6.4 \pm 0.2$  mL for the groups with S or PF administration, respectively.

At a baseline the groups did not differ in all investigated parameters of local cutaneous blood flow as well as in the level of blood pressure (BP). 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 this background, in both groups there was a significant decrease in IP and increase in An (Table 1).

10 minutes after S or PF administration (the 15–25 minutes of hypovolemia), BP and IP increased in both groups compared to the previous stage of the experiment (before drugs administration). In PF group this parameters was higher than in the rats of comparing group (Table 1). At the same stage, Ae increased in both groups compared to the baseline and An continued to remain at an elevated levels. Along with these changes in the PF group, in contrast to the S group, An decreased compared to the 1-10 minutes of hypovolemia (before S and PF administration). Perhaps this change was due to the higher elevation of BP in response to the PF administration. This assumption is based on the results of current study as well as our earlier studies [9, 17, 18], which showed an increase in An during BP decreasing.

At the 30–40 minutes of hypovolemia in the animals with PF administration there was a decrease in BP to the level of the control group. In both groups, similar BP values remained until the beginning of reperfusion (Table 1). At the 30–40 and 50–60 minutes of hypovolemia An persisted at an elevated level compared to the baseline in both groups. However, at the same stages of the experiment in PF group (in contrast to the control group) Ae continued to exceed the baseline values of this parameter. We hypothesize, this is an evidence of PF stimulating effect on the endothelium-dependent mechanisms of microcirculatory blood flow regulation in the skin of ear during hypovolemia. Increasing the fluxmotions amplitudes in the

## Original Investigations

Динамика артериального давления и параметров микроциркуляции в коже уха в контрольной (ФР – физиологический раствор) и опытной (ПФ – перфторан) группах животных. Ме (25%; 75%).

Dynamics of blood pressure and local cutaneous 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=14)	6.0 (4.3; 8.1)	0.07 (0.06; 0.11)	0.07 (0.07; 0.010)	0.07 (0.06; 0.09)	110 (100; 118)
	PF (n=16)	6.5 (5.2; 9.7)	0.09 (0.06; 0.12)	0.08 (0.07; 0.14)	0.08 (0.06; 0.10)	103 (98; 115)
1–10 minutes of Hyp (before S and PF administration)	S	2.2** (1.9; 3.8)	0.11 (0.08; 0.15)	0.28** (0.13; 0.75)	0.08 (0.04; 0.10)	42** (38.5; 51.5)
	PF	2.0** (1.6; 2.6)	0.10 (0.07; 0.15)	0.52** (0.23; 0.77)	0.06 (0.05; 0.09)	40** (35; 45)
15–25 minutes of Hyp	S	2.6**,# (1.9; 4.0)	0.15** (0.08; 0.20)	0.21** (0.11; 0.46)	0.1 (0.07; 0.18)	60**,# (50; 65)
	PF	4.6**,# (4.0; 5.6)	0.14** (0.08; 0.17)	0.13**,# (0.09; 0.18)	0.09 (0.07; 0.11)	86**,# (80; 91)
30–40 minutes of Hyp	S	3.4** (2.3; 5.3)	0.14 (0.07; 0.21)	0.11** (0.05; 0.22)	0.06 (0.04; 0.14)	63** (60; 80)
	PF	4.1** (2.9; 6.1)	0.11** (0.08; 0.31)	0.12** (0.09; 0.41)	0.09 (0.06; 0.10)	65**,# (58; 74)
50–60 minutes of Hyp	S	3.3** (2.9; 4.9)	0.12 (0.11; 0.21)	0.14** (0.10; 0.21)	0.08 (0.05; 0.13)	78** (68; 82)
	PF	3.6** (2.5; 5.0)	0.10** (0.08; 0.23)	0.10** (0.07; 0.25)	0.07 (0.06; 0.09)	70** (66; 80)
1–10 minutes of Rep	S	7.0# (4.7; 8.7)	0.09 (0.06; 0.16)	0.09# (0.06; 0.12)	0.10 (0.07; 0.11)	107# (103; 130)
	PF	7.8 (5.5; 13.0)	0.08 (0.05; 0.17)	0.09 (0.07; 0.18)	0.10 (0.07; 0.16)	105# (100; 107)
50–60 minutes of Rep	S	5.6 (3.9; 8.1)	0.08 (0.06; 0.12)	0.10 (0.06; 0.14)	0.10 (0.06; 0.12)	102.5 (99; 118)
	PF	6.2 (3.2; 8.4)	0.07 (0.05; 0.16)	0.12 (0.06; 0.17)	0.10 (0.06; 0.12)	90**,# (85.5; 100)

**Note:** S – 0.9% NaCl solution; PF – perftoran; Hyp – hypovolemia; Rep – reperfusion period; PU – perfusion unit; IP – the index of perfusion; Ae – flux motions amplitude in the range of 0.01–0.04 Hz; An – flux motions amplitude in the range of 0.04–0.15 Hz; Am – flux motions amplitude in the range of 0.15–0.4 Hz; BP – blood pressure, mm Hg. \* –  $P \leq 0.05$  between groups at the same stage of the experiment; \*\* –  $P \leq 0.05$  vs. Baseline; # –  $P \leq 0.05$  vs. the previous stage of the experiment.

**Примечание:** Stage of experiment – этап эксперимента; Groups – группы; S – 0.9% NaCl раствор (физ. раствор); PF – перфторан; Hyp – период гиповолемии; Rep – реперфузионный период; PU – перфузионные единицы; IP – индекс перфузии (показатель микроциркуляции); Ae – амплитуда флуксуций в диапазоне 0,01–0,04 Гц; An – амплитуда флуксуций в диапазоне 0,04–0,15 Гц; Am – амплитуда флуксуций в диапазоне 0,15–0,4 Гц; BP, mm Hg – артериальное давление, мм рт.ст. \* –  $P \leq 0,05$  между группами в тот же период наблюдения; \*\* –  $P \leq 0,05$  по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе; # –  $P \leq 0,05$  по сравнению с предыдущим этапом исследования в той же группе.

вело к увеличению АД и ПМ в обеих группах. При этом в группе с использованием ПФ подъем АД и ПМ был выражен в большей степени, чем в контроле (табл.). На этом же этапе наблюдения в обеих группах по сравнению с исходом отмечали увеличение Ae, а An продолжала оставаться на повышенном уровне. Наряду с этими изменениями в группе с введением ПФ, в отличие от контрольной группы, произошло снижение An по сравнению с периодом гиповолемии до введения препаратов. Это изменение, возможно, было связано с более высоким подъемом АД в ответ на введение ПФ, чем ФР (табл.). Такое предположение базируется как на результатах настоящего исследования, так и более ранних наших работах [9, 17, 18] об увеличении An при снижении АД.

К 30–40 минутам гиповолемии у животных с введением ПФ произошло снижение АД до

«active» frequency band have been considered as a compensatory response of microvessels, aimed at maintaining both tissue perfusion and transcapillary exchange [19–21]. PF is known to have a positive effect on microcirculatory alterations [22, 23]. Therefore, we can assume that one of the mechanisms of PF positive influence on the microcirculation is associated with stimulating effect of the drug on the functional activity of the endothelium.

At the 10th minute of reperfusion IP returns to the baseline values in both groups. At the same time parameters specific for Ae and An also did not differ from the baseline values. Differences between the groups were only in the dynamics of BP. At the 60th minute of reperfusion in PF group BP decreased compared to the previous stage of the experiment (10 minutes of reperfusion) and the baseline. In the control group, BP remained constant. Despite BP

уровня контрольной группы. В обеих группах близкие по величине показатели АД сохранялись до начала реперфузии (табл.). На 30–40 и 50–60 минутах гиповолемии общие для групп изменения исследуемых показателей заключались в сохранении Ан на более высоком уровне по сравнению с исходом. Однако на этих же этапах наблюдения у крыс с введением ПФ, в отличие от животных контрольной группы, величины Аэ продолжали превышать исходные значения этого показателя (табл.), что свидетельствовало о стимулирующем влиянии ПФ на эндотелий-зависимые механизмы регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне в коже уха во время гиповолемии. Увеличение амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне активных составляющих флуксуций рассматривают как компенсаторно-приспособительную реакцию микрососудов, направленную на поддержание как перфузии ткани, так и обмена веществ между кровью и тканью [19–21]. Из литературы известно о положительном влиянии ПФ на микроциркуляцию в условиях ее нарушения [22, 23]. Следовательно, можно полагать, что один из механизмов положительного влияния ПФ на микроциркуляцию связан со стимулирующим действием этого препарата на функциональную активность эндотелия.

В период реперфузии, после введения крови, в обеих группах произошло увеличение ПМ до исходных величин. При этом Аэ и Ан также не отличались от исходных значений этих показателей. Различия между группами заключались лишь в динамике АД. К 60-й минуте периода реперфузии 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.). Следует отметить, что различие в уровне АД на 60-й минуте реперфузии не оказало влияния на исследуемые показатели микроциркуляции. Результаты работы показали также, что на всех этапах исследования величины Ам не менялись, оставаясь на постоянном уровне (табл.).

Наблюдаемая в настоящей работе динамика АД в группе животных с введением ПФ согласуется с данными, полученными в другой работе [24], посвященной исследованию влияния разных доз ПФ на динамику АД, биоактивность NO и его производных (S-нитрозотиолов) в условиях эксперимента на анестезированных крысах. Показано, что внутривенное введение ПФ в дозе 1 г/кг (около 5 мл/кг) сопровождалось двухфазным изменением АД: его первоначальный подъем в последующем сменялся снижением этого показателя ниже исходных значений. В то время как введение ПФ в дозе 0,14 г/кг (око-

differences at the 60<sup>th</sup> minute of reperfusion, there were no differences in all investigated microcirculatory parameters between compared groups (Table). The current study has showed that at all stages of the experiment Am values had not changed, remaining at a constant level (Table).

BP dynamics observed in the present study in a group of animals with PF administration is consistent with data obtained in another study [24] devoted to investigation of PF effects in different doses on BP dynamics, the bioactivity of NO and its derivatives (S-nitrosothiols) in experimental settings on anesthetized rats. It was shown that intravenous PF administration in a dose of 1 g/kg (about 5 ml/kg) was accompanied by a two-phase change in BP: its initial increase then was followed by decreasing this index to means lower than the baseline value. At the same time, PF administration at a dose of 0.14 g / kg (0.9 ml/kg) resulted in a moderate BP decrease from the first minutes with no initial increase. A transient increase in BP was explained by NO sorption on drug's micelles, leading to vasoconstriction. When PF was used in relatively small doses or after decreasing its blood levels, NO oxidation in the micelles of the drug was enhanced associated with S-nitrosothiols production at high concentrations. S-nitrosothiols are known to induce vasodilation that explains the development of hypotension.

However, in the current study we investigated the effect of PF on the microcirculation during hypovolemia, i.e. when skin vessels were vasoconstricted. Also, an injection of PF led not only to a rise in BP, but it doubled the blood flow values (IP) that hardly could be explained by an increased vasoconstriction. BP increase in the study [24] was explained by vasoconstriction. Our data is likely indicate the participation of other mechanisms of PF effect on BP during hypovolemia. On the other hand, BP decrease during the reperfusion without blood flow reduction is consistent with the authors' conceptions on the mechanisms of delayed BP lowering after PF administration in relatively high doses.

## Conclusion

PF administration (3 ml/kg of body weight) in rats during hemorrhagic hypovolemia (30% of the TBV), in the first 15 minutes leads to a more pronounced increase in BP and IP compared to the animals with S administration at the same dose. Both S and PF administration leads to an increase of Ae compared to baseline values of this parameter. However, if in S group an increase of Ae was limited to fifteen minutes after the injection, PF administration led to increased values of Ae maintained throughout the period of hypovolemia. These results demonstrate that PF stimulates endothelium-dependent mechanisms of fluxmotions in the skin of rat ear

ло 0,9 мл/кг) с первых минут приводило к умеренному снижению АД без фазы его повышения. Преходящее повышение АД авторы объясняют сорбцией молекул NO мицеллами препарата, что приводит к вазоконстрикции. При введении ПФ в относительно малых дозах или снижении его концентрации в крови, усиливаются процессы окисления NO в мицеллах препарата с образованием повышенных концентраций S-нитрозотиолов, обладающих вазодилатирующим действием, чем и объясняется развитие артериальной гипотензии.

Вместе с тем, в настоящей работе исследовалось влияние ПФ на микроциркуляцию в период гиповолемии, т.е. в условиях вазоконстрикции кожных сосудов. При этом введение ПФ вело не только к подъему АД, но и двукратному увеличению кровотока (ПМ), что вряд ли можно объяснить усилением вазоконстрикции. Но именно этим объясняется увеличение АД в работе [24]. Учитывая полученные нами данные, по-видимому, существуют и другие механизмы влияния ПФ на АД в условиях гиповолемии. С другой стороны, снижение АД в период реперфузии, не сопровождающееся уменьшением кровотока, согласуется с представлениями авторов о механизмах отсроченного снижения АД при введении ПФ в относительно больших дозах.

#### Литература

1. Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148
2. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тихов Е.А., Сурыжкин В.С. Шок. Учебно-методическое пособие для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей. М.; 2011.
3. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153
4. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 4–9. PMID: 12611147
5. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: изд-во Петрозаводского Государственного Университета; 1999: 114.
6. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иванецкий 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
7. 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>
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. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
9. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-6-17>
10. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 1 (49): 83–99.
11. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 256.
12. 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.

during hypovolemia. After blood reinfusion all investigated microcirculatory parameters did not differ from baseline values in both groups.

#### Закключение

Введение ПФ в дозе 3 мл/кг массы тела крысам во время гиповолемии, вызванной кровопотерей в размере 30% ОЦК, в первые 15 минут после его применения приводит к более выраженному увеличению АД и ПМ, чем у животных с использованием ФР в той же дозе. После введения как ФР, так и ПФ наблюдается повышение Аэ по сравнению с исходными значениями этого показателя. Однако, если при использовании ФР подъем Аэ ограничивался лишь 15-ю минутами после введения препарата, то после введения ПФ повышенная Аэ сохранялась на протяжении всего периода гиповолемии. Это свидетельствует о стимулирующем влиянии ПФ на эндотелий-зависимые механизмы флаксмоций микрососудов в коже уха крыс в условиях гиповолемии. После реинфузии крови исследуемые показатели микроциркуляции в группах с введением ПФ или ФР не отличались от исходных.

#### References

1. Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Kirsanova A.K. Ostraya massivnaya krovopoterya: mekhanizmy kompensatsii. [Acute and massive hemorrhage: mechanisms of compensation and damage]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tishkov E.A., Suryazhin V.S. Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov, ordinatov, aspirantov i vrachei. [Shock. Study guide for students, residents, graduate students and physicians]. Moscow; 2011. [In Russ.]
3. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153
4. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Meshcheryakov G.N., Radaev S.M. Ostraya krovopoterya. Vzglyad na problemu. [Acute hemorrhage. View on the problem]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 6: 4–9. PMID: 12611147. [In Russ.]
5. Zilber A.P. Krovopoterya i gemotransfuziya. Printsipy i metody besкровной khirurgii. [Blood loss and transfusion. The principles and methods of bloodless surgery]. Petrozavodsk: izd-vo Petrozavodskogo Gosudarstvennogo Universiteta; 1999: 114. [In Russ.]
6. Moroz V.V., Krylov N.L., Ivantskiy G.R., Kaidash A.N., Onishchenko N.A., Simanov V.A., Vorobyev S.I. Primenenie perftorana v klinicheskoi meditsine. [The use of perftoran in clinical medicine]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1995; 6: 12–17. PMID: 8713413. [In Russ.]
7. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V. Vliyanie perftorana na morfologiyu eritrotsita pri ostroi krovopotere. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of perfluoran 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.]
8. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.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. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
9. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetskiy Yu.V. Amplitudno-chastotnyy spektr kolebaniy kozhnogo krovotoka pri ostroi krovopotere (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [The amplitude and frequency spectrum of skin blood flow fluctuations in acute blood loss (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-6-17>. [In Russ.]

13. 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
14. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szijártó 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
15. 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
16. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль – 2С; 2010: 358.
17. Рыжков И.А., Кирсанова А.К., Заржецкий Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (2): 5–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>
18. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Новодержкина И.С. Влияние перфорана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (4): 14–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-14-22>
19. 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
20. 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
21. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301 (2): H442–H449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
22. Лазаренко Д.Ю., Ханевич М.Д., Софронов Г.А., Андреева Н.Б., Поддубский Г.А. Влияние перфорана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальными кровотечениями. В кн.: Перфторорганические соединения в медицине и биологии. Пушчино; 2002: 30–35.
23. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Ранние постшемические нарушения мозгового кровотока и их коррекция перфораном. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (3): 12–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-12-17>
24. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma nitric oxide bioactivity by perfluorocarbons: physiological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2004; 110 (23): 3573–80. PubMed PMID: 15557364.
10. Krupatkin A.I. Kolebaniya krovotoka – novyi diagnostichesky yazyk v issledovanii mikrotsirkulyatsii. [Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2014; 1 (49): 83–99. [In Russ.]
11. 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.]
12. 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.]
13. 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
14. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szijártó 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
15. 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
16. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh. [A handbook on laboratory animals and alternative models in biomedical studies]. Moscow: Profil - 2S; 2010: 358. [In Russ.]
17. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Yu.V. Amplitudno-chastotnyy spektр 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): 5–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>. [In Russ.]
18. Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V., Novoderzhkina I.S. Vliyanie perforana na amplitudno-chastotnyy spektр kolebaniy mozgovogo krovotoka pri gemorragicheskoj gipotenzii i v reperfuzyonnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Effect of perfluorane on the amplitude-frequency spectrum of fluctuations in cerebral blood flow in hemorrhagic hypotension and during the reperfusion period. *General Reanimatology.*]. 2015; 11 (4): 14–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-14-22>. [In Russ.]
19. 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
20. 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
21. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301 (2): H442–H449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
22. Lazarenko D.Yu., Khanovich M.D., Sofronov G.A., Andreyeva N.B., Poddubsky G.A. Vliyanie perforana na mikrotsirkulyatsiyu i reologicheskie svoystva krovi u bolnykh s gastroduodenalnymi krvotocheniyami. V kn.: Perfторorganicheskie soedineniya v meditsine i biologii. [Effect of perfluorane on microcirculation and blood rheological properties in patients with gastroduodenal hemorrhage. In: Organic perfluorinated compounds in medicine and biology]. Pushchino; 2002: 30–35. [In Russ.]
23. Aleksandrin V.V., Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Moroz V.V. Rannie postishemicheskie narusheniya mozgovogo krovotoka i ikh korrektsiya perforanov. *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.]
24. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma nitric oxide bioactivity by perfluorocarbons: physiological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2004; 110 (23): 3573–80. PubMed PMID: 15557364.

Поступила 06.07.15

Submitted 06.07.15