

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ: РЕГИОНАРНЫЙ КРОВОТОК И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (Обзор, часть II)

В. В. Мороз, И. А. Рыжков

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

Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II)

V. V. Moroz, I. A. Ryzhkov

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

В первой части обзора было показано, что нарушения системной гемодинамики и микроциркуляции при острой кровопотере ведут к развитию метаболических нарушений и повреждению клеток. Во второй части обзора освещены методы исследования микроциркуляции и оксигенации тканей. Основное внимание уделено современным видам биомикроскопии и методам, основанным на лазерных технологиях. В частности, обсуждается методология использования математического анализа колебаний микрокровотока (флаксмоций) для оценки механизмов регуляции микрогемодинамики. Рассмотрены особенности регионарного кровотока и микроциркуляции в различных сосудистых бассейнах организма при острой кровопотере, а также при последующей реперфузии. Показано, что изменения на микроциркуляторном уровне в том или ином органе в значительной степени определяются структурными и функциональными особенностями его кровоснабжения, а также ролью данного органа в патогенезе острой кровопотери. Эти изменения могут иметь как адаптивное, так и патологическое значение в зависимости от стадии и тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: острая кровопотеря; реперфузия; микроциркуляция; вазомотики; флаксмоции; регионарный кровоток; ЛДФ; видеомикроскопия

It was shown in the first part of the review that the alterations of systemic hemodynamics and microcirculation in acute blood loss led to the development of metabolic disorders and cell damage. The second part of the review highlights the methods of microcirculation and tissue oxygenation investigation. The focus is on modern biomicroscopy varieties and methods based on the laser technology. In particular, we discuss a method based on the mathematical analysis of microvascular blood flow oscillations (fluxmotion) to evaluate the regulatory mechanisms of microcirculation. The features of regional blood flow and microcirculation in different vascular regions of the body in acute blood loss, as well as during the subsequent reperfusion are considered. It was shown that microcirculatory alterations in a particular organ are largely determined by the structural and functional features of its blood supply, as well as by the role of this organ in the pathogenesis of acute blood loss. These changes can possess both adaptive and pathological significance depending on blood loss stage and severity.

Key words: acute blood loss; reperfusion; microcirculation; vasomotion; fluxmotion; regional blood flow; LDF; videomicroscopy

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-65-94

Методы исследования микроциркуляции

Современные подходы к исследованию состояния микроциркуляции включают в себя сле-

Material and Methods

Current approaches to the investigation of microcirculation include the following groups of methods: (1) intravital video microscopy modifica-

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

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

Review

дующие группы методов: (1) модификации прижизненной видеомикроскопии тканей (синонимы: биомикроскопия, интравитальная микроскопия, капилляроскопия); (2) ряд методов, основанных на лазерных технологиях; (3) методы оценки оксигенации и метаболического состояния тканей (оксиметрия, капнометрия, тонометрия и др.), которые косвенно отражают уровень и адекватность перфузии исследуемого региона или органа. Также существуют подходы к оценке состояния микрогемодинамики путем исследования реологических свойств крови (гемостаз, агрегируемость и деформируемость эритроцитов и др.), описание которых не входит в задачи данного обзора.

Видеомикроскопические методы

Видеомикроскопия ногтевого валика и конъюнктивы глазного яблока используется в клинических условиях для морфологической характеристики микрососудов этих регионов (плотность, размеры и извитость микрососудов), а также для полуколичественной оценки качества микрокровотока и барьерной функции сосудистой стенки. Изменения в микроциркуляторном русле этих регионов в определенной степени отражают общее состояние микрогемодинамики в организме, поэтому видеомикроскопия часто используется у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертония, атеросклероз и др.) [1, 2]. Различные варианты интравитальной микроскопии используются для изучения особенностей микроциркуляции в других тканях и органах в экспериментальных исследованиях на животных, в том числе при острой кровопотере [3]. Однако широкое использование этих методов в клинической практике ограничено относительно большими размерами оборудования, необходимостью использования проходящего света (трансиллюминации) и флуоресцентных красителей [2, 4].

Все большую популярность в научных исследованиях и клинической практике приобретают такие относительно новые методы исследования микроциркуляции как ортогональная поляризационная спектроскопия (англ. orthogonal polarization spectral (OPS) imaging) и темнопольная спектроскопия (sidestream dark-field (SDF) imaging) [5, 6]. Суть OPS заключается в следующем [7]. Исследуемый участок ткани облучается поляризованным светом. Свет, достигающий более глубоких слоев ткани деполаризуется и, отражаясь, проходит обратно через более поверхностные слои ткани, обеспечивая их визуализацию. Отраженные световые лучи (деполяризованные и поляризованные) повторно проходят через поляризующие фильтры, в результате чего только деполаризованный свет достигает регистрирующей изображение видеокамеры. Использо-

вания (synonyms: biomicroscopy, intravital microscopy, capillaroscopy); (2) a number of methods based on the laser technologies; (3) the methods for assessing tissue oxygenation and metabolic status (oximetry, capnometry, tonometry, and others), which indirectly reflect the level and adequacy of perfusion in the examined organ. There are also approaches to microcirculation assessing by studying the rheological properties of blood (hemostasis, red blood cells aggregation and deformation, and others), the description of which is beyond the scope of this review.

Videomicroscopy techniques

Nail fold and conjunctiva videomicroscopy is used in a clinical setting for the morphological description of microvessels in these regions (density, size and tortuosity of microvessels), as well as for the semiquantitative assessment of microvascular blood flow quality and the barrier function of the vascular wall. Changes in the microvasculature of these regions to a certain extent reflect the general state of microcirculation in the body, so the videomicroscopy is often used in patients with chronic cardiovascular diseases (hypertension, atherosclerosis, etc.) [1, 2]. Different versions of intravital microscopy are used to study the microcirculation in other tissues and organs in experimental animal studies, including in acute blood loss [3]. However, widespread use of these methods in clinical practice is limited due to relatively large sizes of the equipment and the need of using transmitted light (transillumination) and fluorescent dyes [2, 4].

The orthogonal polarization spectral imaging (OPS) and sidestream dark-field imaging (SDF) are becoming increasingly popular in the research and clinical practice as a relatively new microcirculation research methods [5, 6]. The essence of the OPS includes the following [7]. Polarized light illuminates the tissue to be examined. Light that penetrates the tissue more deeply becomes depolarized and, after reflection, it passes back through the more superficial layers of the tissue, ensuring their visualization. The reflected light beams (polarized and depolarized) pass through the orthogonal polarizer again resulting in only depolarized light reaches the video camera that records the image of the illuminated area. Polarized light with a wavelength of about 530 nm, which is absorbed by hemoglobin, is used to illuminate the tissue. This allows imaging red blood cells in microvasculature in the form of gray or black bodies. SDF imaging was developed taking into account a number of disadvantages of OPS [8]. In SDF imaging, the light source is made up of light emitting diodes surrounding the optics. The light emitting diodes provide pulsed green light in synchrony with the frame rate of video camera. This

вание для облучения тканей поляризованного света с длиной волны около 530 нм (поглощается гемоглобином) позволяет визуализировать эритроциты в микрососудах в виде черных или серых телец. С учетом ряда недостатков OPS был разработан метод SDF [8]. В аппарате SDF несколько источников света расположены по периферии оптической части прибора. Светодиоды излучают пульсирующий зеленый свет, синхронизированный с частотой смены кадров видеокамеры, что позволяет получать более четкие изображения движущихся объектов и снизить чувствительность к артефактам от внешних движений. Принцип визуализации эритроцитов, а следовательно и микрососудов, такой же как в OPS.

Обе методики были валидированы относительно классической видеомикроскопии [9], в том числе при различных уровнях гематокрита [10] и в разных органах. Наиболее распространенной областью исследования является слизистая оболочка полости рта (подъязычная область, щека) [5]. Однако, с помощью OPS и SDF исследовалась микроциркуляция и в других органах, например, коже [11], печени [12] и мозге [13]. С их помощью возможно полуколичественно оценить такие показатели как диаметр, плотность микрососудов и скорость движения эритроцитов в них. De Backer D и соав. [11] разработали систему бальной оценки состояния микроциркуляции с использованием следующих параметров: плотность микрососудов (общая и перфузируемых); процент перфузируемых микрососудов; индекс микрокровотока; индекс гетерогенности микрокровотока (табл. 1).

Среди недостатков видеомикроскопических методик следует отметить высокую чувствительность к артефактам от движения и давления на ткани; неспособность измерять кровоток при его высоких скоростях; необходимость удаления капсулы внутренних органов (печень и др.) для регистрации органного микрокровотока; анализ полученных изображений требует достаточно много времени [6].

Методы исследования микроциркуляции на основе лазерных технологий

Данная группа методов в настоящее время представлена следующими вариантами: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ, *англ.* laser Doppler flowmetry — LDF), лазерная доплеровская визуализация (*англ.* laser Doppler imaging — LDI) и визуализация на основе контраста лазерного спекла (*англ.* laser speckle contrast imaging — LSCI).

Метод ЛДФ используется для изучения микрогемодикуляции в экспериментальных и клинических условиях начиная с 1980-х годов [15, 16].

allows to prevent smearing of moving objects and reduce the sensitivity to artifacts from external movements. The principle of red blood cells and microvessels imaging is the same as in the OPS.

Both methods have been validated by comparison versus classical videomicroscopy [9], including performance at various hematocrit levels [10] and in different organs. The most common area for research is the mucosa of mouth (sublingual region, cheek) [5]. However, with the aid of OPS and SDF the imaging of microcirculation was investigated in other organs, such as skin [11], liver [12] and brain [13]. These methods allow to assess semiquantitatively such parameters as microvessels' diameter and density, as well as the velocity of red blood cells therein. De Backer D et al [11] have developed a scoring system for the evaluation of microcirculation using the following parameters: microvessel density (total and perfused); proportion of perfused microvessels; microvascular flow index; flow heterogeneity index (Table 1).

Among the disadvantages of videomicroscopy techniques, the following should be highlighted: high sensitivity to movement and pressure artifacts; inability to measure high blood flow velocities; capsule of some internal organs (liver, etc.) that has to be removed before measuring of organ microcirculation; analysis of the obtained images requires a lot of time [6].

Methods for studying microcirculation using laser technologies

This group of methods is currently represented by the following options: laser Doppler flowmetry (LDF), laser Doppler imaging (LDI) and laser speckle contrast imaging (LSCI).

LDF has been used to study microhemocirculation in experimental and clinical settings since the 1980s [15, 16]. LDF is a means of optically sensing tissue using a monochromatic laser (generally in the red or infrared spectrum) and analyzing the reflected light. Measurement of the velocity of red blood cells in the microvasculature is based on the registration of a Doppler shift i.e., the frequency of light backscattered from moving particles changes relative to the probing beam frequency. There is no change in the frequency of light backscattered from fixed tissue structures. The Doppler shift is the difference in frequency between the probing light and reflected light. Its magnitude is proportional to the number of red blood cells in the probed area and to their velocity. Thus, the amplitude of a signal detected by an LDF device is formed as a result of light reflected from an ensemble of red blood cells, which move at different velocities and are distributed in arterioles, capillaries, venules and arteriole-venular anastomoses in different ways.

In an LDF device, the received optical signal is converted into an electrical impulse. As a result of

Review

Таблица 1. Параметры для бальной оценки микроциркуляции [11, 14]
Table 1. Parameters for the evaluation and scoring of the microcirculation [11, 14]

Parameters	Information provided	Measurement
Microvascular flow index (MFI)	Perfusion quality for small (up to 20 microns), medium (20–50 microns), and large (50–100 microns) vessels.	The image is divided into four quadrants; a number is assigned for each quadrant according to the predominant type of flow (0 = no flow; 1 = intermittent; 2 = sluggish; 3 = continuous). The MFI results from the averaged values.
Total vessel density, mm/mm ²	Vessel density (for small, medium, and large vessels).	Total length of vessels is divided by the total surface of the analyzed area.
Perfused vessel density (PVD), mm/mm ²	Functional vessel density (for small, medium, and large vessels).	Total length of perfused vessels (sluggish or continuous) is divided by the total surface of the analyzed area.
Proportion of perfused vessels (PPV), %	Perfusion quality (for small, medium, and large vessels).	Number of perfused vessels is divided by the total number of vessels ×100.
Flow heterogeneity index (FHI)	Perfusion heterogeneity	The difference between the highest MFI and the lowest MFI is divided by the mean MFI. MFI is intended as the averaged MFI of each site.

Примечание. Parameters — параметры; Microvascular flow index (MFI) — индекс микрокровотока; Total vessel density, mm/mm² — общая плотность сосудов, мм/мм²; Perfused vessel density (PVD) — плотность перфузируемых сосудов; Proportion of perfused vessels (PPV) — процент перфузируемых сосудов; Flow heterogeneity index (FHI) — индекс гетерогенности микрокровотока. Information provided — предоставляемая информация. Perfusion quality for small (up to 20 microns), medium (20–50 microns), and large (50–100 microns) vessels — качество перфузии для сосудов малого (до 20 мкм), среднего (20–50 мкм) и большого (50–100 мкм) диаметра. Vessel density (for small, medium, and large vessels) — плотность сосудов (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Functional vessel density (for small, medium, and large vessels) — плотность функционирующих сосудов (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Perfusion quality (for small, medium, and large vessels) — качество перфузии (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Perfusion heterogeneity — гетерогенность перфузии. Measurement — процедура измерения. The image is divided into 4 quadrants; a number is assigned for each quadrant according to the predominant type of flow (0 = no flow; 1 = intermittent; 2 = sluggish; 3 = continuous). The MFI results from the averaged values — изображение делится на 4 квадранта; каждому квадрantu дается бальная оценка в соответствии с преимущественным типом кровотока (0 — нет кровотока; 1 — прерывистый; 2 — замедленный; 3 — постоянный). MFI получается в результате усреднения по квадратам. Total length of vessels is divided by the total surface of the analyzed area — общая длина сосудов поделенная на общую площадь анализируемой поверхности. Total length of perfused vessels (sluggish or continuous) is divided by the total surface of the analyzed area — общая длина перфузируемых сосудов (с замедленным или постоянным кровотоком) поделенная на общую площадь анализируемой поверхности. Number of perfused vessels is divided by the total number of vessels ×100 — число перфузируемых сосудов поделенное на общее число сосудов ×100. The difference between the highest MFI and the lowest MFI is divided by the mean MFI. MFI is intended as the averaged MFI of each site — разница между наибольшим и наименьшим MFI (в каждом квадрante) поделенная на средний MFI.

Суть его состоит в облучении тканей монохроматическим лазерным излучением (обычно, в красном или инфракрасном спектре) и анализе отраженного излучения. Измерение скорости движения эритроцитов в микрососудах основано на регистрации величины доплеровского сдвига: частота света, отраженного от подвижных частиц, изменяется относительно зондирующего излучения. Частота света, отраженного от неподвижных структур тканей, остается прежней. Величина доплеровского сдвига отраженного света пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Таким образом, амплитуда регистрируемого прибором ЛДФ сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венулярных анастомозах. В результате трансформации полученного оптического сигнала в электрический импульс и его компьютерной обработки формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уро-

subsequent computer processing, the dynamic changes of the impulse are displayed graphically on the monitor and is referred to as the index of perfusion (IP). This index reflects the tissue perfusion in the test volume (about 1 mm³) per unit time [17, 18]. The same indicator of tissue perfusion is also referred to as blood flux (flow). Regional blood flow cannot be measured by LDF as an absolute value (for example, in ml/min/100 g tissue), therefore, the IP is measured in relative arbitrary units (AU). Among the limitations of the method is a small residual blood flow («biological zero»), recorded by the LDF device after the cessation of blood supply to an organ, such as during an occlusive functional test. This phenomenon is explained by the Brownian motion of red blood cells in the microvasculature after afferent artery occlusion [16]. Other disadvantages are the high sensitivity to motion artifacts and the low spatial resolution of single-channel LDF, because of the spatial heterogeneity of organ perfusion, particularly of the skin. However, LDF allows real-time monitoring of organ perfusion in the investigated region and evaluation of its dynamics as influenced by various

вень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм^3) в единицу времени [17, 18]. В англоязычной специальной литературе аналогичный показатель перфузии ткани обозначают как blood flux (flow). С помощью ЛДФ нельзя измерить регионарный кровоток в абсолютных величинах, например, в мл/мин/100г ткани, в связи с чем ПМ измеряется в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Среди ограничений метода следует отметить регистрацию прибором небольшого остаточного кровотока («биологический ноль») после прекращения кровоснабжения органа, например, при окклюзионной функциональной пробе. Этот феномен объясняется броуновским движением эритроцитов в микрососудах после окклюзии приносящей артерии [16]. Другими недостатками являются высокая чувствительность к двигательным артефактам, а также низкая пространственная разрешающая способность одноканальных приборов ЛДФ, ввиду пространственной гетерогенности перфузии органов, особенно кожи. Однако, ЛДФ позволяет в режиме реального времени мониторировать перфузию исследуемого участка органа и количественно оценивать ее динамику под влиянием различных воздействий (патологический процесс, функциональные пробы, лекарственные препараты и др.) [2].

Наиболее часто ЛДФ используется для оценки микроциркуляции в коже, ввиду ее доступности и неинвазивности [2, 17]. Однако, в эксперименте на животных или в клинических условиях (эндоскопически, интраоперационно) этим методом исследуют микроциркуляцию и в других органах, например, слизистых оболочках, мышцах и мозге, в том числе при острой кровопотере [19, 20, 21].

При первичном анализе ЛДФ-граммы выделяют следующие показатели: среднюю величину перфузии исследуемого участка ткани в интервале времени регистрации или среднеарифметическое значение ПМ (M , пф. ед.); среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии относительно M (σ , пф. ед.), характеризующее временную изменчивость кровотока; коэффициент вариации ($K_v = \sigma/M, \%$) [17]. Использование функциональных проб (окклюзионной, тепловой, электрофорез вазоактивных веществ и др.) позволяет исследовать изменения базального кровотока под действием различных стандартных стимулов и, тем самым, оценить ряд дополнительных показателей состояния микроциркуляции, например, резерв капиллярного кровотока и активность эндотелия [2]. Отдельный диагностический интерес представляет исследование колебательных процессов в микроциркуляторном русле (см. раздел «Вазомотии и флуксомии»).

Тот же принцип лазерного зондирования тканей используется и в технологии LDI. Лазер-

factors (pathological process, functional tests, medications, etc.) [2].

LDF, as a non-invasive method, is most commonly used to assess microcirculation in the skin, due to the accessibility of this organ [2, 17]. However, in animal studies and in some clinical settings (endoscopy, intraoperative) microcirculation in other organs (mucosa, muscles and brain) is investigated with this method, including the case of acute blood loss [19, 20, 21].

In the initial analysis of LDF records, the following parameters are taken into account: the average value of tissue region perfusion within the time range of investigation, i.e. the arithmetic mean of the IP (M , AU); the standard deviation of perfusion oscillations about the M (σ , AU), which characterizes the temporal variability of blood flow; the coefficient of variation ($K_v = \sigma/M, \%$) [17]. Functional tests (occlusive, thermal, electrophoresis of vasoactive substances and others) allow investigation of changes in basal blood flow in response to various standard stimuli also assessment of a number of additional microcirculation parameters, e.g., capillary blood flow reserve and the activity of endothelium [2]. The investigation of oscillatory processes in the microvasculature is of particular diagnostic value (see «Vasomotions and fluxmotions» section).

The same principle of laser probing of tissue is used in LDI technology. The laser beam, reflected by a computer-controlled mirror, sequentially scans the surface of the organ studied (usually skin). Detection and computer processing of the reflected light allows the investigator to visualize perfusion of the surface layers of an organ (up to 1–1.5 mm deep) across several tens of square centimeters [2, 6]. A color scale is used to represent perfusion values of different parts of the study area. The result is akin to microcirculation map. Considering the heterogeneity of organ perfusion, this feature significantly increases the spatial resolution of the method compared to single-channel LDF. At the same time, a relatively lengthy process of scanning and data processing makes LDI unsuitable for estimation of dynamic changes in blood flow, for example, during functional tests.

LSCI is another technique for microcirculation imaging relatively recently implemented in research and clinical practice [22]. It is based on the laser speckle contrast registration. Laser speckle arises as a result of laser light backscattering from the irregularities in the structure of the tissue, creating dark and light interference patterns. These patterns can be detected by a videocamera. The speckle pattern of tissue changes during blood flow within microvessels, creating blurring of the image obtained. Speckle contrast is a quantification of the blurring at a given exposure time. Increased blood flow will increase image blurring in a small square of pixels, thus reflecting the velocity and concentration of red

ный луч, отражаясь от управляемого компьютером зеркала, последовательно сканирует поверхность исследуемого органа (обычно кожи). Регистрация и компьютерная обработка отраженного излучения позволяют визуализировать перфузию поверхностных слоев органа (глубиной до 1–1,5 мм) на площади, достигающей нескольких десятков квадратных сантиметров [2, 6]. Для отражения величины перфузии разных участков исследуемой области используется цветовая шкала, в результате чего получается своеобразная карта микрокровотока. С учетом неравномерности перфузии органов, это значительно увеличивает пространственную разрешающую способность метода по сравнению с одноканальной ЛДФ. В то же время, относительно длительный процесс сканирования и обработки полученных данных делает LDI непригодной для оценки динамических изменений кровотока, например при проведении функциональных проб.

LSCI — еще один метод визуализации микроциркуляции, относительно недавно внедренный в исследовательскую и клиническую практику [22]. Он основан на регистрации контраста, так называемого, лазерного спекла (*англ.* laser speckle, speckle — пятнышко, крапинка). Лазерный спекл возникает в результате отражения и рассеивания лазерных лучей от структурно неоднородной ткани, что создает паттерн чередования светлых и темных участков (интерференция). Этот паттерн детектируется видеокамерой. Паттерн спекла изменяется во время движения крови по микрососудам исследуемой ткани, что приводит к нечеткости («расплывчатости») получаемого изображения. Контраст спекла — это количественная оценка степени нечеткости такого изображения за определенный промежуток времени. Увеличение перфузии приводит к усилению расплывчатости на небольшом квадратном участке изображения, тем самым отражая скорость движения и концентрацию эритроцитов в исследуемой области [6, 23]. LSCI практически одномоментно «картирует» перфузию исследуемого органа на достаточно большой площади поверхности, что, в отличие от LDI, позволяет использовать ее для оценки быстрых динамических изменений кровотока. Однако, имея хорошую воспроизводимость результатов измерений, LSCI оценивает кровоток лишь в самых поверхностных слоях исследуемого органа (до 300 мкм). Этот метод, так же как и LDI, чувствителен к артефактам от движения, характеризуется наличием «биологического нуля» и измеряет перфузию в относительных единицах.

Следует отметить, что важным преимуществом LDI и LSCI перед видеомикроскопической техникой является отсутствие соприкосновения с

blood cells in that square [6, 23]. LSCI, unlike LDI, nearly instantly «maps» the perfusion of examined organ on a large surface area, that allows using it for assessing the fast dynamics of blood flow. However, having a good reproducibility of the measurement results, LSCI assesses blood flow only in the most superficial layers of the studied organ (about 300 microns). Like the LDI, this method is sensitive to movement artifacts, has a biological zero signal and measures perfusion in the arbitrary units.

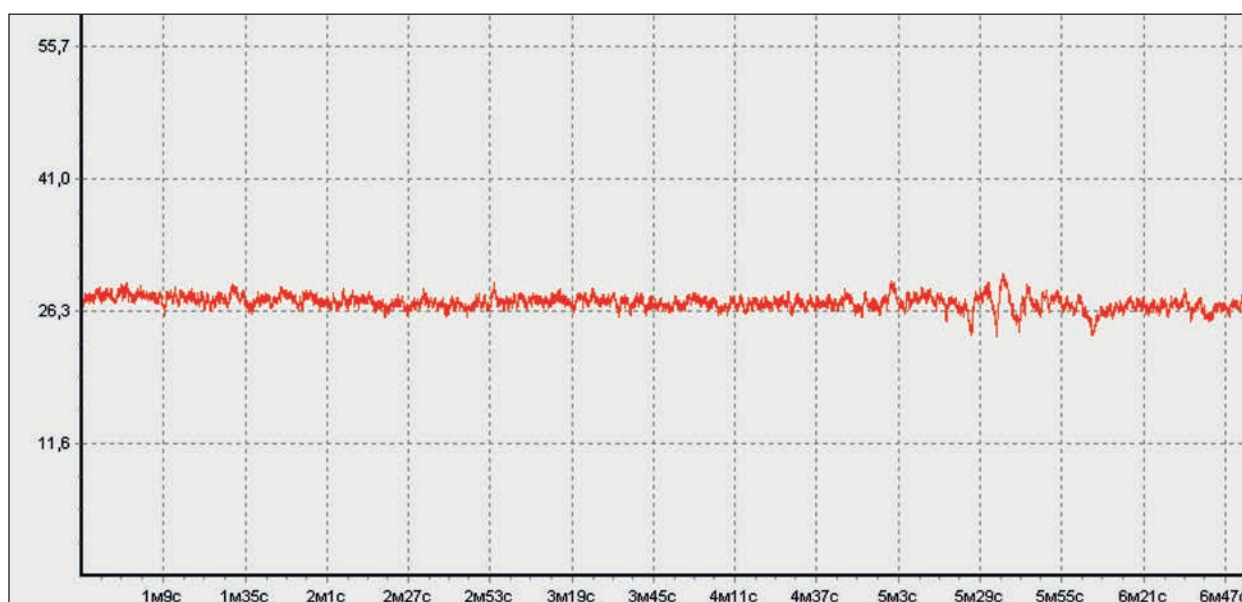
An important advantage of LDI and LSCI over videomicroscopy is the absence of contact with the surface of studied organ that eliminates artifacts from the pressure on the tissue.

Vasomotion and fluxmotion

LDF unlike most other methods allows assessing the state and activity of different regulatory mechanisms of microcirculation when assisted by mathematical analysis of fluxmotion (flowmotion), i.e. rhythmical oscillations of blood flow in microvasculature [16, 24]. «Vasomotion» is another related term, meaning the rhythmic oscillations in diameter of microvessels (mostly arterioles) [25]. However, fluxmotion is a broader concept, which includes the whole range of blood flow oscillations in the ensemble of microvessels in the tissue region.

When using LDF, the IP is displayed on the computer monitor in the form of blood flow oscillations around the average value (Figure 1). Thus, the LDF-gram represents a complex function, reflecting changes in the IP over time. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors [17, 18]. Active blood flow modulation factors include endothelial, neurogenic and myogenic (in the narrow sense) mechanisms of vascular lumen regulation. These factors are released through muscular component of the vascular wall and create oscillations in the blood flow through vasoconstriction and vasodilation alternation. Passive factors cause oscillations of blood flow outside the microvasculature. These are a pulse wave from the arteries and the respiratory pump from the veins. They provide longitudinal flow oscillations.

Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify the harmonic components of LDF-gram, which differ in frequency and amplitude. For this allotment, the wavelet analysis has been deployed [16]. The spectral decomposition of LDF-gram provides an opportunity to distinguish fluxmotion components. Each component is characterized by a particular frequency range (F, Hz) and maximum amplitude of blood flow oscillation in the range (A, AU). The frequency of blood flow oscillations in any given range is determined by the nature of the particular regulatory mechanism of microcirculation, while the maximum amplitude reflects the



Пример ЛДФ-граммы локального мозгового кровотока в теменной области крысы.

An example of LDF-gram of the local cerebral blood flow in the rat parietal cortex.

Примечание. Time, m, s — время, мин, сек. The local cerebral blood flow, AU — локальный мозговой кровоток, пф. ед.

поверхностью изучаемого органа, что нивелирует артефакты от давления на ткани.

Вазомоции и флаксмоции

ЛДФ в отличие от большинства других методов позволяет оценить состояние и активность различных механизмов регуляции микроциркуляции посредством математического анализа так называемых флаксмоций (*англ.* fluxmotion, flowmotion) — ритмических колебаний кровотока в микроциркуляторном русле [16, 24]. Близким по значению является термин вазомоции (*англ.* vasomotion) — ритмические колебания диаметра микрососудов (прежде всего артериол) [25]. Однако, флаксмоции — это более широкое понятие, включающее в себя весь спектр колебаний кровотока в совокупности микрососудов данного региона ткани.

При использовании ЛДФ, ПМ выводится на мониторе компьютера в виде колебаний кровотока около его средней величины (рисунок). Таким образом, ЛДФ-грамма — сложная нелинейная функция, отражающая изменения ПМ во времени. Среди механизмов модуляции кровотока различают активные и пассивные факторы [17, 18]. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы реализуются через гладкомышечные клетки стенки сосуда и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна

activity of this mechanism during the recording of LDF. The typical frequency ranges of blood flow oscillations in human skin and the underlying regulatory mechanisms are shown in Table 2. For small laboratory animals (e.g., rats), the analogous microcirculatory parameters are shifted toward higher frequency values [26, 27].

The physiological significance of vasomotion and fluxmotion remains a subject of scientific debate. Some researchers consider vasomotion as an essential attribute of the normal microcirculation [1, 28]. On the other hand, in a number of experimental and clinical studies it was shown that in most vascular beds vasomotion was weakly expressed in the normal state of the body, but considerably enhanced in a number of metabolic disorders (acidosis) and hypotension, including acute blood loss [29, 30]. Vasomotion is believed to be increased during decrease of transmural pressure in the vessel to the lower limit of blood flow autoregulation [25]. There is experimental evidence that vasomotion and fluxmotion activation can lead to the improvement of tissue perfusion and oxygenation in hypoperfusion states that is considered as a local adaptive response [31, 32].

Some researchers distinguish two main types of vasomotion/fluxmotion. These are «slow wave» (a frequency of about 2–3 oscillations/min, typical for relatively large arterioles) and «fast wave» (a frequency of 10–25 oscillations/min, typical for terminal arterioles) [19, 33]. However, this approach does not account for the whole frequency range of blood flow oscillations, which limits its use for the assessment of the activity of factors modulating blood flow.

Apparently, the oscillatory component of vascular tone (vasomotion/fluxmotion) is regulated to

Таблица 2. Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи человека [24]
Table 2. The frequency ranges of blood flow oscillations in human skin microvasculature [24]

Frequency ranges		Physiological nature
Hz	oscillations/min	
0.005–0.0095	0.3–0.6	Endothelial
0.0095–0.02	0.6–1.2	Endothelial NO-dependent
0.02–0.046	1.2–2.8	Neurogenic sympathetic adrenergic
0.047–0.069	2.8–4.1	Sensory peptidergic
0.07–0.145	4.2–8.7	Intrinsic myogenic (vasomotion)
0.16–0.18	9.6–10.8	Cholinergic parasympathetic
0.2–0.4	12–24	Passive respiratory
0.8–1.6	48–96	Passive cardiac

Примечание. Frequency ranges, Hz, oscillations/min — частотный интервал, Гц, Колебаний/мин. Physiological nature — физиологическая природа; Endothelial — эндотелиальная; Endothelial NO-dependent — эндотелиальная NO-зависимая; Neurogenic sympathetic adrenergic — нейрогенная симпатическая адренергическая; Sensory peptidergic — сенсорная пептидергическая; Intrinsic myogenic (vasomotion) — собственно миогенная (вазомоции); Cholinergic parasympathetic — холинергическая, парасимпатическая; Passive respiratory — пассивная дыхательная; Passive cardiac — пассивная сердечная.

со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Они обеспечивают продольные колебания кровотока.

При специальном математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить гармонические составляющие ЛДФ-граммы, различающиеся по частоте и амплитуде. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [16]. Такое спектральное разложение ЛДФ-граммы дает возможность выделить компоненты флуксуций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (Гц) и максимальной амплитудой колебания кровотока в этом диапазоне (А, пф.ед.). Частота колебаний кровотока в том или ином диапазоне определяется природой конкретного механизма регуляции микроциркуляции, а максимальная амплитуда отражает активность данного механизма во время ЛДФ-метрии. Типичные для кожи человека частотные диапазоны колебаний кровотока и лежащие в их основе регуляторные механизмы приведены в табл. 2. Для мелких лабораторных животных (например, крыс) аналогичные параметры микрогемодинамики смещены в сторону более высокочастотных значений [26, 27].

Физиологическое значение вазомоций и флуксуций остается предметом научных дискуссий. Некоторые исследователи считают вазомоции неотъемлемым атрибутом нормальной микроциркуляции [1, 28]. С другой стороны, в ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что в большинстве сосудистых бассейнов вазомоции слабо выражены в нормальном состоянии организма, но значительно усиливаются при ряде метаболических нарушений (ацидоз) и гипотензии, в том числе вызванных острой кровопотерей [29, 30]. Считается, что вазомоции усиливаются при снижении трансмурального давления в сосуде до нижней границы ауторегуляции кро-

some extent regardless of the stationary component, i.e. vasomotion may grow stronger or fainter both in vasodilation and vasoconstriction of the vessel [24].

Methods for studying oxygenation and metabolism of tissues

Among the methods of this group, gastric pH-tonometry, sublingual capnometry, tissue reflectance photometry and near-infrared spectroscopy (NIRS) are most often used to assess the microcirculation in blood loss and shock [34, 35].

Gastric tonometry and sublingual capnometry are based on the determination of pH and pCO₂ in the mucosa of the test organ. Reduction of mucosal perfusion leads to CO₂ accumulation and pH decrease in the mucosa. However, when interpreting the results, it is necessary to take into account the impact of other factors (systemic acidosis, gastric acidity, perfusion heterogeneity). Measuring the gastric-arterial pCO₂ difference (pCO₂-gap) is more informative in this regard.

Microvascular hemoglobin oxygen saturation (SO₂) and tissue hemoglobin concentration (so-called, «capillary hematocrit») can be measured in a particular region of skin or mucosa. These parameters are calculated by the spectral analysis of the light reflected from tissue, which contains information about the ratio of oxygenated and reduced hemoglobin. This method usually detects hemoglobin oxygen saturation in the capillary and venous blood depending upon the distribution of blood in the microvasculature.

When using NIRS near-infrared light (700–1000 nm) easily penetrates tissues and is absorbed by hemoglobin, myoglobin and intracellular chromophore Aa3. Based on this absorption, the average hemoglobin oxygen saturation in tissue (tHbO₂ or tSO₂) is calculated. This method is most frequently used for non-invasive evaluation and

вотока [25]. Есть экспериментальные данные, что активация вазомоций и флаксмоций может приводить к улучшению перфузии и оксигенации тканей в условиях гипоперфузии, что позволяет рассматривать их как местную адаптивную реакцию [31, 32].

Некоторые исследователи выделяют два основных типа вазомоций/флаксмоций: «медленно-волновые» (частотой около 2–3 колебаний/мин, характерны для относительно крупных артериол) и «быстро-волновые» (частотой 10–25 колебаний/мин, характерны для терминальных артериол) [19, 33]. Однако, при этом не учитывается весь амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока, что ограничивает использование данного подхода для оценки активности факторов модуляции кровотока.

По-видимому, колебательный компонент сосудистого тонуса (вазомоции/флаксмоции) регулируется в определенной степени независимо от его стационарного компонента, т.е. вазомоции могут усиливаться и ослабевать как на фоне вазодилатации, так и вазоконстрикции сосуда [24].

Методы исследования оксигенации и метаболизма тканей

Среди методов данной группы, для оценки состояния микроциркуляции при кровопотере и шоке наибольшую популярность получили желудочная тонометрия (*англ.* gastric pHi-tonometry), сублингвальная капнометрия, оптическая тканевая оксиметрия (*англ.* tissue reflectance photometry) и околоинфракрасная спектроскопия (*англ.* Near-infrared spectroscopy, NIRS) [34, 35].

Желудочная тонометрия и сублингвальная капнометрия основаны на определении pH и $p\text{CO}_2$ в слизистой оболочке исследуемого органа. Снижение перфузии слизистой оболочки приводит к накоплению в ней CO_2 и снижению pH. Однако, при интерпретации полученных результатов следует учитывать влияние и других факторов (системный ацидоз, кислотность желудочного сока, гетерогенность перфузии). Более информативным в этом аспекте считается измерение разности $p\text{CO}_2$ между слизистой желудка и артериальной кровью ($p\text{CO}_2\text{-gap}$).

С помощью оптической тканевой оксиметрии измеряют сатурацию гемоглобина кислородом в микроциркуляторном русле (SO_2) и так называемый капиллярный гематокрит в определенном участке кожи или слизистой оболочки. Данные показатели рассчитываются в результате спектрального анализа отраженного от тканей света, содержащего информацию о соотношении оксигенированного и восстановленного гемоглобина. Этим методом, как правило, регистрируется сатурация гемоглобина капиллярно-ве-

monitoring of brain and muscle oxygenation, but like the previous methods has disadvantages (sensitivity to artifacts, unknown tissue penetration depth and bad spatial resolution).

Comparative aspects of regional blood flow regulation in acute blood loss

In the first part of the review [36] the compensatory and adaptive reactions of body to acute blood loss were described in detail. One of these basic reactions aimed at maintaining the blood flow to vital organs is the centralization of circulation. It is based on opposite changes in vascular tone in different vascular regions of the body, which leads to a redistribution of blood flow during hypovolemia.

The relative role of a particular mechanism in the regulation of vascular tone (myogenic, metabolic, neurogenic, etc.) differs in different organs. In terms of regional blood flow regulation, it is possible to distinguish two groups of organs. In the first group of organs (brain, heart, and, to some extent, skeletal muscle), local metabolic mechanisms dominate. In the second group (skin, kidneys, organs of the abdominal cavity), the neurogenic sympathetic influence prevails [37].

In the organs of the first group, the basal tone of arterioles is usually high, and the blood flow at rest only slightly higher than the minimum value required to meet the metabolic needs of these organs. Changes in the impulse activity of sympathetic nerves have little effect on the blood flow in these organs as compared to the effects caused by changes in their metabolic activity. For example, the increased sympathetic nerves activity is not able to cause pronounced vasoconstriction since this effect is leveled by vasodilating metabolites accumulated in the tissues. On the contrary, an increase in metabolic rate and the concentration of vasodilating substances in tissue can cause a significant increase in blood flow by reducing the arteriolar tone. Well-developed metabolic and myogenic regulation of vascular tone in cerebral and coronary vessels determines the pronounced ability of the brain and heart to blood flow autoregulation, i.e., keeping the blood flow relatively constant over a wide range of changes in perfusion pressure [34]. During functional stress the blood flow rate in the heart and skeletal muscles can be increased by several times (active hyperemia).

In the organs of the second group, blood flow at rest significantly exceeds small metabolic needs of these organs. The arterioles of skin and abdominal organs have a small basal tone. Therefore, the blood flow in these organs increases almost to the maximum in the absence of sympathetic nerves effects. On the other hand, the activation of the sympathoadrenal system leads to a significant blood flow reduc-

нозной крови, что определяется распределением крови в микроциркуляторном русле.

При использовании NIRS свет околоинфракрасного диапазона (700–1000 нм) легко проникает в ткани и поглощается гемоглобином, миоглобином и внутриклеточным хромофором Аа3. На основе этого рассчитывается средняя сатурация кислородом гемоглобина в тканях (tHbO₂ или tSO₂). Наиболее часто этот метод используется для неинвазивной оценки и мониторинга оксигенации мышц и головного мозга, однако, как и предыдущие методы, имеет недостатки (чувствительность к артефактам, неизвестная глубина проникновения в ткани и плохая пространственная разрешающая способность).

Сравнительные аспекты регуляции регионарного кровотока при острой кровопотере

В первой части данного обзора [36] были подробно описаны компенсаторно-приспособительные реакции организма на острую кровопотерю. Одной из основных таких реакций, направленных на поддержание кровотока в жизненно важных органах, является централизация кровообращения. В основе ее лежит разнонаправленное изменение сосудистого тонуса в разных сосудистых бассейнах организма, что и приводит к перераспределению потока крови во время гиповолемии.

Относительная роль конкретного механизма регуляции сосудистого тонуса (миогенный, метаболический, нейрогенный и др.) отличается в разных органах. С точки зрения регуляции регионарного кровотока можно условно выделить (1) группу органов (головной мозг, сердце и, в некоторой степени, скелетные мышцы), в которых доминирующее значение имеют локальные метаболические механизмы, и (2) органы (кожа, почки, ряд органов брюшной полости), в которых преобладают нейрогенные симпатические влияния [37].

В органах первой группы базальный тонус артериол обычно высокий, а кровоток в покое лишь незначительно превышает минимальные значения, необходимые для удовлетворения метаболических потребностей этих органов. Изменения импульсной активности симпатических нервов оказывают незначительные воздействия на кровоток в данных органах по сравнению с воздействиями, обусловленными изменением их метаболической активности. Например, повышение активности симпатических нервов не способно вызвать выраженную вазоконстрикцию, поскольку их действие нивелируется накапливающимися в тканях сосудорасширяющими метаболитами. Напротив, увеличение интенсивности метаболических процессов и повышение концентрации в тканях сосудорасширяющих веществ может вы-

ти в органах, playing an important role in the centralization of circulation during acute hemorrhage. Even reduced thereby blood flow is sufficient to ensure minimal metabolic needs, and transient interruptions in the perfusion and oxygenation of these tissues have no significant clinical value [37].

The influence of neurogenic and hormonal factors on organ blood flow is largely dependent on the types, density and distribution of receptors in the vascular system [34]. For example, hemorrhage, being a potent stress factor, can greatly reduce perfusion of the skin and skeletal muscles due to the high density of α -adrenoreceptors and V1-arginine vasopressin receptors in the arterioles.

Among the organs relating to both the first and second groups, there are significant differences in susceptibility to hypoxia. For example, skeletal muscle is much more resistant to ischemia than the brain, and the skin is more resistant compared to the kidneys.

Given the above, it seems appropriate to consider changes in the microcirculation during acute blood loss on the basis of organ belonging to the group of «vital» or «sacrificed» organs. However, it should be emphasized that this classification is conditional, since severe acute blood loss and hemorrhagic shock are accompanied by a decrease in perfusion and oxygenation of almost all organs, with the possible exception of coronary blood flow [38].

Regional blood flow and microcirculation in the skin, mucous membranes, skeletal muscles and abdominal organs in acute blood loss.

Skin and oral mucosa are the most accessible regions for the non-invasive investigation of microcirculation in clinical practice. Cold pale skin and acrocyanosis are the classic signs of hemorrhagic shock. However, when interpreting the results of the investigation one should take into account a number of features of cutaneous blood flow [17, 37]. Cutaneous blood flow at rest is greatly variable depending on the body part, skin temperature and physiological state of the body (rest, stress, and others). Changing the cutaneous blood flow is the primary mechanism for maintaining the temperature homeostasis. Skin vessels in the distal parts of the body (hands, feet and earlobes) are abundantly innervated by the sympathetic adrenergic vasoconstrictor fibers. This leads to a marked influence of the autonomic status of the body on the blood flow in these sites. The subpapillar venous plexus of the skin contains approximately 1500 ml of blood, which can be mobilized during the centralization of circulation by means of neurogenic venous tone increasing [39]. Spatial heterogeneity of skin perfusion is caused by the uneven distribution of microvessels in the skin resulting in several arteriolar and venular plexuses, as well as areas with good and bad vascularization [40]. Clinically it is manifested as «marble» skin in shock and other critical states.

звать значительное повышение кровотока за счет уменьшения тонуса артериол. Хорошо развитая метаболическая и миогенная регуляция тонуса церебральных и коронарных сосудов определяет выраженную способность мозга и сердца к ауторегуляции кровотока в них, т.е. поддерживать его на относительно постоянном уровне в широком диапазоне изменений перфузионного давления [34]. При функциональной нагрузке скорость кровотока в сердце и скелетных мышцах может увеличиваться в несколько раз (активная гиперемия).

В органах второй группы кровоток в покое существенно превышает их минимальные метаболические потребности. Артериолы кожи и органов брюшной полости обладают небольшим базальным тонусом, поэтому кровоток в них увеличивается почти до максимума при отсутствии воздействий симпатических нервов. С другой стороны, активация симпато-адреналовой системы ведет к существенному снижению кровотока в данных органах, что играет важную роль в реализации централизации кровообращения при острой кровопотере. При этом даже редуцированный таким образом кровоток достаточен для обеспечения минимальных метаболических потребностей, а преходящие перебои в перфузии и оксигенации этих тканей не имеют существенного клинического значения [37].

Влияние нейрогенных и гормональных факторов на органый кровоток в значительной степени зависит от типа рецепторов, их плотности и распределения в сосудистой системе [34]. Например, кровотечение, являясь мощным стрессирующим фактором, может значительно снизить перфузию кожи и скелетных мышц из-за высокой плотности α -адренорецепторов и V1 вазопрессинновых рецепторов в артериолах.

Следует также отметить, что среди органов, относящихся как к первой, так и ко второй группам, имеются существенные различия в чувствительности к гипоксии. Так, скелетные мышцы намного более устойчивы к ишемии, чем мозг, а кожа — по сравнению с почками.

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным рассмотреть изменения микроциркуляции при острой кровопотере с учетом принадлежности органов к группе «жизненно важных» или «приносимых в жертву». Однако, следует еще раз подчеркнуть, что это деление условно, поскольку тяжелая острая кровопотеря и геморрагический шок сопровождаются снижением перфузии и оксигенации практически всех органов, за возможным исключением коронарного кровотока [38].

Регионарный кровоток и микроциркуляция в коже, слизистых оболочках, скелетных мышцах и органах брюшной полости при острой кровопотере.

In animal experiments it was shown that the vasoconstriction of skin vessels is sustained in hemorrhagic shock. The authors concluded that cutaneous vasoconstriction in these conditions is due primarily to an increased level of catecholamines in the blood and increased neurogenic output plays a lesser role [41].

During the development of hemorrhagic shock, larger arterioles and venules of the skin and underlying tissues are exposed to severe vasoconstriction, whereas the small terminal arterioles tend to dilatation [42]. During prolonged hypovolemia, cutaneous blood flow is not restored to the baseline values even after fluid resuscitation with autologous blood or other fluids. This is a result of sustained vasoconstriction [43].

Kerger H. et al. [44] in experiments on hamsters used the 4-h hemorrhagic shock model followed by autologous whole blood resuscitation. Perfusion and oxygenation of skeletal skin muscle and subcutaneous connective tissue in a dorsal skinfold were investigated by videomicroscopy and phosphorescence decay. Animals did not survive 24-h after resuscitation (nonsurvivors), were different from survivors by more severe hypotension, hyperventilation and metabolic acidosis. Nonsurvivors have also had lower values of microvascular blood flow, functional capillary density and oxygen tension in studied tissues. The differences in the microcirculatory parameters were manifested both in the period of hemorrhagic shock, and after resuscitation. Moreover, the authors found the expressed disturbances of tissue perfusion and oxygenation in animals that survived day after resuscitation, but were in poor condition. Whole blood resuscitation of blood loss in most cases did not restore the studied microcirculatory parameters in the skin fold to the baseline values, and the severity of microcirculatory disturbances was a predictor of the outcome in this experimental hemorrhagic shock model.

Using LDI it was revealed that decreasing of skin perfusion, as opposed to changes in systemic hemodynamic (blood pressure and heart rate), occurs in the first minutes of hemorrhage [45]. In another experimental study the most sensitive parameters, responding to blood loss of 5–10% of the CBV, were changes in the pulse pressure and mean arterial pressure as well as in hemodynamics of the pulmonary circulation. In this study, the cutaneous pO_2 was starting to decrease only at a blood loss achieving 40% of the CBV. According to the authors, such delayed decline in cutaneous oxygenation could be attributed to the low metabolic needs of the skin, which in the earlier stages of blood loss were met, despite the decrease in oxygen delivery [46].

According to modern concepts, vasomotion and fluxmotion increase at the development (or at risk of development) of tissue hypoxia. Its activation is aimed at optimizing the perfusion and oxygenation

Кожный покров и слизистая оболочка полости рта — наиболее доступные области для неинвазивного исследования микроциркуляции в клинической практике. Классическими признаками геморрагического шока являются холодный, бледный кожный покров, а также акроцианоз. Однако при интерпретации результатов исследования необходимо учитывать ряд особенностей кровоснабжения кожи [17, 37]. Кожный кровоток в покое характеризуется значительными колебаниями в зависимости от участка тела, температуры кожного покрова и физиологического состояния организма (покой, стресс и др.). Изменение кожного кровотока является основным механизмом поддержания температурного гомеостаза. Сосуды кожи акральных участков тела (кисти, стопы, мочки ушей) богато иннервированы симпатическими адренергическими сосудосуживающими волокнами, что приводит к выраженному влиянию вегетативного статуса организма на кровоток в этих участках. В подсосочковом венозном сплетении кожи содержится около 1500 мл крови, которая может быть мобилизована при централизации кровообращения за счет нейрогенного повышения тонуса вен [39]. Пространственная гетерогенность перфузии кожи обусловлена неравномерным распределением микрососудов в ней с формированием нескольких артериоларных и веноулярных сплетений, а также хорошо и плохо васкуляризированных участков [40]. Клинически это проявляется «мраморностью» кожного покрова при шоке и других критических состояниях.

В экспериментальных условиях было показано, что вазоконстрикция кожных сосудов при геморрагическом шоке носит стойкий характер. Авторы пришли к заключению, что кожная вазоконстрикция в этих условиях обусловлена преимущественно повышенным уровнем катехоламинов в крови, а не повышенной нейрогенной импульсацией [41].

В ходе развития геморрагического шока крупные артериолы и венулы кожи и подлежащих тканей подвергаются выраженной вазоконстрикции, в то время как мелкие терминальные артериолы имеют тенденцию к дилатации [42]. При длительной гиповолемии вследствие сохраняющейся вазоконстрикции кожный кровоток не восстанавливается до исходных значений даже после восполнения кровопотери аутологичной кровью или другими инфузионными растворами [43].

Kerger Н. с соавт. [44] в эксперименте на хомяках использовали модель четырехчасового геморрагического шока с последующей реинфузией аутологичной крови. Перфузия и оксигенация мышцы и подкожной соединительной ткани в кожной складке исследовались методами видеомикроскопии и угасающей фосфоресценции. Животные, не выжившие в течение 24 ч последующе-

of tissues under the conditions of reduced oxygen delivery [25, 33]. On the other hand, Colantuoni A et al. observed rhythmic oscillations of arteriolar diameter in the hamster skin at the initial state without anesthesia. During hemorrhagic shock, the rhythmic activity of microvessels disappeared and was restored only after blood reinfusion [42]. In all probability, the difference in the results of the authors is due to different methodological approaches to the study oscillatory processes at the level of microcirculation, as well as the experimental conditions (anesthesia, animal species, etc.).

In experiments on rats, fluxmotion dynamics in the skin of ear was studied during acute blood loss and after reinfusion of autologous blood using LDF with wavelet analysis [47]. The animals were divided into two groups depending on the amount of blood loss needed to achieve blood pressure of about 50 mmHg. In both groups, the period of hemorrhagic hypotension (60 minutes) was characterized by a decrease in cutaneous blood flow and increase in fluxmotion amplitude in the neurogenic frequency range (An). At the end of this period the intergroup differences consisted in a higher value of An in the group of animals with smaller volume of blood loss. These results indicate that the degree of fluxmotion amplitude increase in the skin during hemorrhagic hypotension is associated with the compensatory ability to maintain blood pressure. The results of reinfusion also indicated the poor tolerance of bleeding in these animals. After blood reinfusion, in the same group of animals the An was higher, while skin blood flow and blood pressure were lower than in the group with greater blood loss, which was needed to reduce blood pressure to 50 mm Hg.

The same authors, but using a fixed volume blood loss model (30% of the CBV), investigated the effect of perftoran administration at a dose of 3 mL/kg on the dynamics of cutaneous microcirculation [48]. In the first minutes after blood withdraw there was a decrease in blood pressure, cutaneous blood flow and an increase in the An. Perftoran administration compared to normal saline resulted in a greater increase in blood pressure and cutaneous blood flow. The An remained above the baseline values in both groups. In addition, perftoran administration caused an increase in fluxmotion amplitude in the endothelial frequency range (Ae). The Ae was remaining increased throughout the period of hemorrhagic hypotension. This may indicate a stimulatory effect of perftoran on the endothelium associated fluxmotion mechanisms in the skin during acute blood loss.

The features of cutaneous microcirculation in patients with severe trauma and blood loss were studied using LDF [49]. On the first day after ICU admission, this category of patients was characterized by a decrease in cardiac index, the index of perfusion and fluxmotion amplitudes in myogenic and

го наблюдения, отличались от выживших особей более выраженными артериальной гипотензией, гипервентиляцией и метаболическим ацидозом, а также меньшими значениями скорости кровотока в микрососудах, плотности функционирующих капилляров и напряжения кислорода в исследуемых тканях. Различия по параметрам микроциркуляции проявлялись как в периоде геморрагического шока, так и после восполнения кровопотери. Более того, авторы обнаружили выраженные расстройства тканевой перфузии и оксигенации у животных, которые выжили через сутки после реинфузии, но находились в тяжелом состоянии. Таким образом, восполнение кровопотери аутологичной кровью в большинстве случаев не восстанавливало исследуемые показатели микроциркуляции в кожной складке до исходных значений, а выраженность микроциркуляторных нарушений являлась прогностическим фактором исхода геморрагического шока в данной экспериментальной модели.

Методом LDI было выявлено, что снижение перфузии кожи, в отличие от изменения показателей системной гемодинамики (АД и ЧСС), происходит с первых минут кровотечения [45]. В другом экспериментальном исследовании наиболее чувствительными параметрами, реагирующими на кровопотерю в 5–10% от ОЦК, оказались изменения пульсового и среднего АД, а также показатели гемодинамики малого круга кровообращения. В данном исследовании pO_2 в коже начало снижаться только при кровопотере в 40% от ОЦК. По мнению авторов такое отсроченное снижение оксигенации кожи может быть объяснено низкими метаболическими потребностями кожи, которые на более ранних этапах кровопотери удовлетворялись, несмотря на снижение доставки кислорода [46].

Согласно современным представлениям, вазомоции и флаксмоции усиливаются при развитии (или риске развития) гипоксии тканей. Их активация направлена на оптимизацию перфузии и оксигенации тканей в условиях ограниченной доставки кислорода [25, 33]. С другой стороны, Colantuoni A. с соавт. наблюдали ритмические колебания диаметра артериол в коже хомяков в исходном состоянии без анестезии. В период геморрагического шока эта ритмическая активность микрососудов исчезала и восстанавливалась только после реинфузии крови [42]. По всей вероятности, различие в результатах обусловлено разными методологическими подходами авторов к исследованию колебательных процессов на уровне микроциркуляции, а также условиями эксперимента (анестезия, вид животного и т.п.).

В экспериментах на крысах методом ЛДФ с вейвлет-анализом изучалась динамика флаксмоций в коже уха при острой кровопотере и реинфузии ау-

тогенной частоты. Прямая корреляция была найдена между параметрами системной гемодинамики и локальной кожной кровотока, т.е. коррекция гиповолемии и нормализация системной гемодинамики были сопровождаемы улучшением микроциркуляции в коже. Эта корреляция не была типична для пациентов с перитонитом.

Многие исследователи используют скелетную мышцу как объект для изучения микроциркуляторных изменений при острой кровопотере в эксперименте, особенно при изучении вазомоции. Это связано, очевидно, с хорошей и однородной васкуляризацией мышц. Мышечный кровоток значительно снижен при геморрагическом шоке, несмотря на хорошо развитую метаболическую регуляцию кровотока во время упражнения. Артериолы и прекапиллярные сфинктеры сужены. Количество плазматических капилляров увеличивается из-за невозможности прохождения красных кровяных клеток через суженные микрососуды [50]. Существует предположение, что декомпенсация шока в мышцах (васодилатация) вызвана ингибирующим эффектом простагландинов, накапливающихся в тканях на симпатическую нервную систему [41]. Как было показано в экспериментальном исследовании на крысах, восстановление микроциркуляторного кровотока в мышцах после кровопотери было маркером выживаемости животных. Выжившие также продемонстрировали прогрессирующие микроциркуляторные нарушения и микровазальную нечувствительность к норадреналину [51].

Тяжелая изоволемическая анемия сопровождается значительным снижением pO_2 в мышечной ткани. Тот факт, что pO_2 в венозной крови, выходящей из мышц, превышает значение этого параметра в ткани, указывает на нарушение диффузии кислорода из микровазатуры к клеткам [52]. Однако, одной из местных компенсаторных реакций в ответ на мышечную гипоксию является увеличение перфузированной капиллярной плотности, направленное на увеличение площади поверхности обмена и минимизацию расстояния для транспорта кислорода из микрососудов к клеткам [53]. Предположительно, эта реакция реализуется в условиях легкой централизации кровообращения.

В эксперименте, артериальная гипотензия и ишемия были сопровождаемы дилатацией трансверсальных и терминальных артериол в скелетной мышце. В процессе снижения перфузионного давления, терминальные артериолы демонстрировали чередование периодов регулярной вазомоции и отсутствия сосудистой активности. Вазомоция прекратилась, когда давление упало до 30–50 мм рт.ст. и возобновилось только во время реактивной гиперемии [54]. Однако, другие исследования показали, что регулярная «медленная волна» вазомоции/флюксомоции не является характерной для нормальной мышечной микроциркуляции, но появляется при снижении давления ниже определенного уровня. Borgström P. et al. [19] с помощью ЛДФ изучали динамику кровотока в скелетной мышце кролика в а

тологичной крови [47]. Животные были разделены на две группы в зависимости от объема кровопотери, необходимого для достижения АД среднего около 50 мм рт. ст. В обеих группах для периода геморрагической гипотензии (60 минут) было характерно снижение кожного кровотока и повышение амплитуды флуксуций в нейрогенном частотном диапазоне (Ан). К концу данного периода межгрупповые различия заключались в большем значении Ан в группе животных с меньшим объемом кровопотери. Эти результаты указывают, что степень увеличения амплитуды флуксуций в коже при геморрагической гипотензии сопряжена со способностью к компенсаторному поддержанию АД среднего. На плохую переносимость периода кровопотери этими животными указывали также результаты реинфузии. После реинфузии крови у животных этой же группы Ан осталась выше, а значения кожного кровотока и АД среднего были ниже, чем в группе с большей кровопотерей, потребовавшейся для снижения АД среднего до 50 мм рт. ст.

Той же группой авторов, но на модели острой фиксированной по объему кровопотери (30% от ОЦК) исследовалось влияние инфузии перфторана в дозе 3 мл/кг на динамику кожной микроциркуляции [48]. В первые минуты после забора крови происходило снижение АД среднего, кожного кровотока и увеличение Ан. Введение перфторана по сравнению с 0,9% раствором NaCl приводило к более выраженному увеличению АД среднего и кожного кровотока. Ан оставалась повышенной относительно исхода в обеих группах. Введение перфторана вызывало также увеличение амплитуды флуксуций в эндотелиальном частотном диапазоне (Аэ). Аэ оставалась увеличенной на протяжении всего периода геморрагической гипотензии. Это может указывать на стимулирующее действие перфторана на эндотелий зависимые механизмы флуксуций в коже при острой кровопотере.

Методом ЛДФ изучались особенности микроциркуляции в коже у пациентов с тяжелой травмой и кровопотерей [49]. В первые сутки после поступления в ОРИТ данная категория пациентов характеризовалась снижением сердечного индекса, ПМ и амплитуд флуксуций в нейрогенном и миогенном частотных диапазонах. Выявлена прямая корреляция между показателями системной гемодинамики и локальным кожным кровотоком, т.е. коррекция гиповолемии и нормализация системной гемодинамики сопровождалась улучшением микроциркуляции в коже. Подобная корреляция была не характерна для пациентов с перитонитом.

Многие исследователи используют скелетные мышцы в качестве объекта для изучения изменений микроциркуляции при острой кровопотере в эксперименте, особенно, при изучении вазомоторики. Обусловлено это, по-видимому, хоро-

model of acute fixed volume blood loss (30% of CBV). At the baseline, fluxmotion was not registered. After blood loss completing, the blood pressure was an average of 35 mm Hg, and over the following 30 minutes, almost all of the animals exhibited «slow wave» fluxmotion. The same research group has demonstrated the modulating influence of neurogenic and humoral factors on locally controlled vasomotion. Denervation of the muscle on the background of its hypoperfusion led to the disappearance of regular vasomotion while vasopressin infusion under these conditions induced reappearance of the vasomotion [55].

According to the M. Intaglietta's concepts the activation of vasomotion in hemorrhagic shock simultaneously enables maintaining tissue perfusion and mobilizing interstitial fluid into the bloodstream. Increased sympathetic activity causes pronounced vasoconstriction in most organs of the second group (see above). The diameter of the terminal arterioles may be reduced to the values at which red blood cells can no longer pass through them into the capillaries. Under these conditions, vasomotion can provide intermittent perfusion despite the fact that an average diameter of the arterioles would be significantly smaller than the diameter of the red blood cells [33]. This mechanism is particularly relevant under the conditions of impaired red blood cells deformability and aggregation during shock.

In experiments on rats, arteriolar vasomotion and corresponding fluxmotion were induced in muscle tissue by the hind limb hypoperfusion. Under these conditions, the perfused capillary density did not change despite slowing of capillary blood flow. Abrogation of vasomotion by a calcium channel blocker resulted in a decrease in the perfused capillary density. Based on these data, the authors concluded that in the context of critical hypoperfusion, vasomotion and fluxmotion in skeletal muscle preserved nutritive blood flow [56].

Hemorrhage is accompanied by a decrease in perfusion of the oral mucosa and wall of the gastrointestinal tract [57, 58]. Vasoconstriction of the mesenteric arterioles and decreasing of blood flow in the microvasculature occur [59]. Using videomicroscopy it was revealed that blood flow was slowing down and arteriolar spasm in the intestinal wall preserved even after reinfusion [60]. Increased adhesion and extravasation of neutrophils are the additional factors of ischemic and reperfusion injury under these conditions [61].

Dubin A. et al. using videomicroscopy investigated microcirculatory changes in the sublingual region, serous and mucous membranes of sheep small intestine during progressive acute blood loss. In this study, it was noteworthy that the microvascular flow indexes and red blood cell velocities in capillaries progressively decreased in all three region from the

шей и равномерной васкуляризацией мышц. При геморрагическом шоке кровоснабжение мышц значительно снижается, несмотря на хорошо развитую метаболическую ауторегуляцию кровотока при физической нагрузке. Артериолы и прекапиллярные сфинктеры сужаются. Из-за невозможности прохождения эритроцитов через суженные микрососуды увеличивается количество плазматических капилляров [50]. Есть предположение, что в мышцах фаза декомпенсации шока (вазодилатация) обусловлена ингибирующим действием накапливающихся в тканях простагландинов на симпатическую иннервацию сосудистой стенки [41]. Как показало экспериментальное исследование на крысах, восстановление микроциркуляторного кровотока в мышцах после реинфузии крови служило маркером выживаемости животных после перенесенного геморрагического шока. При этом у невыживших животных отмечались прогрессирующие расстройства микроциркуляции и нечувствительность микрососудов к инфузии норадреналина [51].

Тяжелая изоволемическая анемия сопровождается значительным снижением pO_2 в мышечной ткани. Тот факт, что pO_2 в оттекающей от мышц венозной крови превышает значения этого показателя в тканях, указывает на нарушение диффузии кислорода из микроциркуляторного русла к клеткам [52]. Тем не менее, одной из локальных компенсаторных реакций в ответ на гипоксию в мышцах является увеличение количества перфузируемых капилляров, что направлено на увеличение площади обменной поверхности и минимизацию расстояния для транспорта кислорода от микрососудов к клеткам [53]. По-видимому, подобный ответ реализуется в условиях слабо выраженной централизации кровообращения.

Артериальная гипотензия и ишемия в эксперименте сопровождались дилатацией поперечных и терминальных артериол скелетных мышц. По мере прогрессивного снижения перфузионного давления, в терминальных артериолах отмечалось чередование регулярных вазомотий и периодов отсутствия сосудистой активности. При снижении среднего артериального давления до 30–50 мм рт. ст. вазомотии прекращались и возобновлялись только в период реактивной гиперемии [54]. Однако, результаты других исследований указывают, что регулярные «медленно волновые» вазомотии/флаксмоции не характерны для мышечной микроциркуляции в норме, но появляются при снижении среднего АД ниже определенного уровня. Так, Borgström P. с соавт. [19] с помощью ЛДФ изучали динамику кровотока в скелетной мышце кролика в модели острой фиксированной по объему кровопотери (30% от ОЦК). В исходном состоянии флаксмоции не регистрировались. После окончания кровопотери уровень среднего АД со-

early stages of blood loss. These microcirculatory disturbances were accompanied by a decrease in the cardiac output, systemic and «intestinal» oxygen delivery and an increase in lactate levels in the arterial blood. However, hypotension, metabolic acidosis and acidosis within the intestinal wall (increase in pCO_2 -gap) developed in a significant degree only in the last stage of blood loss [58].

Some studies indicate that microcirculatory disturbances in the intestinal mucosa during hemorrhagic hypovolemia are less pronounced than in sepsis. In experiments on rats against a background of approximately the same levels of arterial hypotension, the hemorrhagic shock was accompanied by a less pronounced decrease in perfused capillary density than in the group of septic shock, and the capillary red blood cell velocities were preserved in most cases. Nevertheless, the identified microcirculatory alterations in hemorrhagic shock were correlated with mortality of the laboratory animals in this experimental model [62].

Torres Filho I. P. et al. in the experiments on rats studied vasomotion in the mesentery of the small intestine in acute blood loss using videomicroscopy. At the baseline vasomotion was not detected. When blood pressure reduced to 50 mm Hg, 42% of the animals were exhibiting arteriolar vasomotion, which was presented both slow oscillations (an average of 1.7 oscillations per minute) with relatively high amplitude and rapid oscillations (an average of 7 oscillations per minute) with low amplitude [59]. Similar results were obtained in a study of vasomotion in a rat pancreas. Hemorrhagic hypotension caused a decrease in perfused capillary density, intermittent capillary perfusion and vasomotion enhancement. The frequency of vasomotion (an average of 4.7 oscillations per minute) coincided with the frequency of intermittent capillary perfusion [63].

In an experiment, changes in vascular tone in the skin, muscle and mesenteric vascular beds were compared under the conditions of compensated and decompensated hemorrhagic shock [64]. Initially neurogenic vasoconstriction was observed in all vascular beds. However, in the skeletal muscle and intestine, in contrast to the skin, blood flow autoregulation was maintained for a while during blood pressure reducing to a level of 40–60 mmHg, and delayed vasodilation was noted as well. During the development of hemorrhagic shock, the vessels of studied areas had different norepinephrine sensitivity, which was changing over time.

In the aforementioned experimental study [46], the authors, along with an assessment of systemic hemodynamics, studied pO_2 changes in the liver, small and large intestines, as well as microcirculation (using LDF) in the muscular and mucous membranes of the small intestine. The fixed volume blood loss model was used. Blood was withdrawn 5–10% of

ставил, в среднем 35 мм рт. ст., и на протяжении последующих 30 мин практически у всех животных регистрировались «медленно-волновые» флаксмоции. Этой же исследовательской группой была продемонстрирована модулирующая роль нейрогенного и гуморального факторов на локально контролируемые вазомоции. Денервация исследуемой мышцы на фоне ее гипоперфузии приводила к исчезновению регулярных вазомоций, а инфузия вазопрессина в этих условиях индуцировала их повторное появление [55].

Согласно представлениям Intaglietta M. активация вазомоций при геморрагическом шоке позволяет одновременно поддерживать перфузию тканей и мобилизовать поступление интерстициальной жидкости в сосудистое русло. Увеличенная симпатическая импульсация вызывает выраженную вазоконстрикцию в большинстве органов второй группы (см. выше). Диаметр терминальных артериол может уменьшиться до значений, при которых эритроциты больше не смогут проходить через них в капилляры. В этих условиях, вазомоции могут обеспечить прерывистую перфузию несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита [33]. Этот механизм приобретает особую актуальность в условиях нарушенной деформируемости и агрегируемости эритроцитов при шоке.

В экспериментах на крысах артериоларные вазомоции и соответствующие им флаксмоции индуцировались в мышечной ткани с помощью гипоперфузии задней конечности животного. В этих условиях, несмотря на замедление капиллярного кровотока, плотность перфузируемых капилляров не изменялась. «Выключение» вазомоций с помощью блокаторов кальциевых каналов сопровождалось уменьшением «плотности» перфузируемых капилляров. На основании этих данных авторы сделали вывод, что в условиях критической гипоперфузии вазомоции и флаксмоции в мышечной ткани поддерживают nutritивный кровоток [56].

Кровопотеря сопровождается снижением перфузии как слизистой полости рта, так и стенки желудочно-кишечного тракта [57, 58]. Отмечается вазоконстрикция мезентериальных артериол и снижение кровотока в микроциркуляторном русле [59]. С помощью видеомикроскопии обнаружено, что замедление кровотока и спазм артериол в стенке кишки сохраняются даже после реинфузии [60]. Дополнительным фактором развития ишемических и реперфузионных повреждений в этих условиях является усиление адгезии и экстравазации нейтрофильных лейкоцитов [61].

Dubin A. с соавт. с помощью видеомикроскопии исследовали изменения микроциркуляции в подъязычной области, серозной и слизистой оболочках тонкой кишки овец в ходе прогрессирующей

the CBV at an interval of 10 minutes. The oxygenation of studied internal organs started to decrease after reaching the blood loss of 20% of CBV. It is noteworthy that in this study, in contrast to most others, the microvascular blood flow in small intestine mucosa did not decrease even when a blood loss volume reached 40% of CBV. The authors attributed this fact with good mesenteric blood flow autoregulation. But features of the experimental model should also be taken into account.

At the microcirculatory level, liver ischemia is manifested as a decrease in perfused sinusoids density, which develops due to endothelial edema and the blockade of capillary blood flow. In experimental settings, systemic blood pressure normalization did not provide restoration of microcirculation in the liver. The prevalence of hepatocyte necrosis during reperfusion is well correlated with the number of not perfused sinusoids [65].

Legrand M et al. showed in an experimental study [66] that hemorrhagic shock was associated with reducing of the renal blood flow, regional oxygen delivery and consumption, as well as with a decrease in pO_2 in the renal microvasculature. It was noteworthy that the fluid resuscitation strategy targeting mean blood pressure > 80 mm Hg did not lead to higher renal microvascular pO_2 compared with fluid resuscitation targeted to mean blood pressure > 80 mm Hg. Moreover, the deterioration of renal tissue oxygenation persisted even after blood autotransfusion and renal blood flow restoration.

Using LSCI Wu C. Y. et al. investigated changes in microcirculation and oxygenation simultaneously in several rat organs (intestine, liver, kidney, skeletal muscle) during hemorrhagic shock. Microcirculatory blood flow decreased to the greatest extent in the intestinal mucosa and kidneys. Tissue oxygenation decreased almost equally in all investigated internal organs. Microcirculatory alterations after reperfusion were most pronounced in the small intestine [67].

So, the severity of microcirculatory and metabolic alterations in organs during acute blood loss depends both on the severity of the blood loss (volume, duration of hypovolemia, reperfusion injury) and the functional features of the organs. During vasoconstriction, the activation of vasomotion can provide intermittent organ perfusion despite the fact that an average diameter of the arterioles would be significantly smaller than the diameter of the red blood cells, and red blood cells deformability decreased as well.

Regional blood flow and microcirculation in the myocardium and central nervous system.

During hemorrhage, the blood supply of the myocardium and brain is maintained both by redistribution of blood from other organs and by a pronounced ability of the coronary and cerebral vessels

щей острой кровопотери. В данном исследовании примечательным оказалось то, что индексы микрокровотока и линейные скорости эритроцитов в капиллярах прогрессивно снижались во всех трех областях с первых этапов кровопотери. Указанные нарушения микроциркуляции сопровождались снижением сердечного выброса, системной и «кишечной» доставки кислорода и повышением уровня лактата артериальной крови. Однако, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз и ацидоз внутри стенки кишки (рост $p\text{CO}_2\text{-gap}$) в существенной степени развивались только на последнем этапе кровопотери [58].

Есть данные, что микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке кишечника при геморрагической гиповолемии выражены в меньшей степени, чем при сепсисе. Так, в эксперименте на крысах на фоне приблизительно одинакового уровня артериальной гипотензии геморрагический шок сопровождался менее выраженным снижением «плотности» перфузируемых капилляров, чем в группе септического шока, а скорость движения эритроцитов в капиллярах в большинстве случаев сохранялась. И тем не менее, выявленные нарушения микроциркуляции при геморрагическом шоке соотносились с летальностью лабораторных животных в данной экспериментальной модели [62].

Torres Filho I. P. с соавт. в эксперименте на крысах с помощью видеомикроскопии изучали вазомоции в брыжейке тонкой кишки при острой кровопотере. В исходном состоянии вазомоции не выявлялись. При снижении уровня среднего АД до 50 мм рт. ст. у 42% животных выявлялись артериоларные вазомоции, которые были представлены медленными колебаниями (в среднем 1,7 колебаний в мин) с относительно высокой амплитудой и быстрыми колебаниями (в среднем 7 колебаний/мин) с низкой амплитудой [59]. Похожие результаты были получены при исследовании вазомоций в поджелудочной железе крыс. Геморрагическая гипотензия вызывала снижение плотности перфузируемых капилляров, прерывистость кровотока в них и активизацию вазомоций, частота которых (в среднем 4,7 колебаний/мин) совпадала с частотой прерывистой перфузии капилляров [63].

В эксперименте сравнивались изменения сосудистого тонуса в кожных, мышечных и мезентериальных сосудистых бассейнах в условиях компенсированного и декомпенсированного геморрагического шока [64]. Сначала во всех сосудистых бассейнах отмечалась нейрогенная вазоконстрикция. Однако, в отличие от кожи, в скелетных мышцах и кишечнике некоторое время сохранялась ауторегуляция кровотока при снижении среднего АД до уровня 40–60 мм рт. ст., а также отмечалась отсроченная вазодилатация. В ходе развития геморрагического шока сосуды исследуемых областей имели разный (и меняющийся

to autoregulate the blood flow during perfusion pressure decreasing [57]. Changes in vascular tone in these organs are caused not only by the typical metabolic and myogenic factors (acidosis, hypoxemia, Bayliss effect), but also by a number of more specific regulatory mechanisms. For example, in coronary vessels the neuropeptide Y and ATP serve as cotransmitters modulating effects of sympathetic innervation [68]. In experiments on isolated coronary arterioles, it was shown that the resulting vascular tone is determined by a close interaction of endothelium (flow dependent vasodilation) and intrinsic myogenic response with pressure and flow velocity changing in the vessel [69].

Hypoxia and elevated concentration of epinephrine in blood increase the number of perfused capillaries in the myocardium [70]. This adaptive response is aimed at increasing of exchange surface area of capillaries and decreasing oxygen diffusion distance from the microvasculature to the cells. Despite the well-developed adaptive mechanisms, perfusion and contractile function of myocardium are reduced in severe blood loss and hemorrhagic shock. Reduced oxygen delivery to the myocardium can not be compensated by increasing the rate of oxygen extraction from the blood due to high values of this parameter in normal state [71, 72].

Hemorrhagic shock is accompanied by a depletion of endothelium-dependent mechanisms of vasodilation in coronary vessels, while the prostaglandin F_2 and K^+ -dependent vasoconstriction mechanisms are not substantially changed [73]. In an experimental model of hemorrhagic shock (BP 40 mmHg) application of NO-synthase inhibitors resulted in an increase in coronary and systemic vascular resistance, as well as the blood concentration of catecholamines. This was accompanied by increasing of myocardial ischemia [74]. Some experimental studies showed a decrease in the basal level of NO in the body at an early stage of severe blood loss. Exogenous sources of NO in these conditions contributed to the improvement of cardiac function and maintaining perfusion of other organs [75, 76].

Horton J. W. et al. studied the coronary blood flow distribution and myocardial ischemic injuries during hemorrhagic shock in dogs. At the baseline, the subendocardial heart regions were perfused better than epicardial, and the heterogeneity of left ventricle wall perfusion was noted as well. In the initial stage of blood loss the heterogeneity of myocardial perfusion remained. However, 2 hours after severe hemorrhagic hypotension (blood pressure of 30 mm Hg) a total myocardial hypoperfusion developed. Ischemic injuries were most pronounced in the subendocardial regions of myocardium [77]. Coronary artery stenosis aggravates alterations of regional blood flow distribution in the myocardium, which occur in hemorrhagic shock [78].

ся со временем) уровень чувствительности к норадреналину.

В упомянутом ранее экспериментальном исследовании [46] авторы, наряду с оценкой системной гемодинамики, изучали изменения pO_2 в печени, тонкой и толстой кишках, а также микроциркуляцию (методом ЛДФ) в мышечной и слизистой оболочках тонкой кишки. Использовалась модель фиксированной по объему кровопотери: кровь забиралась по 5–10% от ОЦК с интервалом в 10 мин. Оксигенация исследуемых внутренних органов начинала снижаться после достижения кровопотери 20% от ОЦК. Примечательно, что в этом исследовании, в отличие от большинства других, микрокровооток в слизистой оболочке тонкой кишки не снижался даже при объеме кровопотери 40% от ОЦК. Авторы связывают этот факт с хорошо развитой ауторегуляцией мезентериального кровотока. Но следует также учитывать особенности экспериментальной модели.

На микроциркуляторном уровне ишемия печени проявляется снижением плотности перфузируемых синусоидов, в том числе за счет развития отека эндотелия и блокады кровотока в капиллярах. В экспериментальных условиях нормализация системного артериального давления не обеспечивала восстановления микроциркуляции в печени, а обширность некроза гепатоцитов в период реперфузии хорошо коррелировала с количеством неперфузируемых синусоидов [65].

В экспериментальном исследовании Legrand M. с соавт. [66] было показано, что геморрагический шок сопровождается снижением почечного кровотока, регионарной доставки и потребления кислорода, а также снижением pO_2 в микроциркуляторном русле почек. Примечательно, что стратегия инфузионной терапии, направленная на поддержание более высокого уровня системного артериального давления (среднее АД > 80 мм рт. ст.) не увеличивала pO_2 в микроциркуляторном русле, по сравнению со стратегией поддержания среднего АД > 40 мм рт. ст. Более того, нарушения оксигенации почечной ткани сохранялись даже после аутогемотрансфузии и восстановления почечного кровотока.

Wu C. Y. с соавт. с помощью LSCI исследовали изменения микроциркуляции и оксигенации при геморрагическом шоке одновременно в нескольких органах крысы (кишечник, печень, почки, скелетная мышца). Микрокровооток в наибольшей степени снизился в слизистой оболочке тонкой кишки и в почках. Уровень оксигенации тканей снизился во всех исследуемых внутренних органах приблизительно одинаково. Реперфузионные нарушения микроциркуляции в наибольшей степени были выражены в тонкой кишке [67].

Таким образом, выраженность микроциркуляторных и метаболических нарушений в органах

Myocardial hypoperfusion during hemorrhagic shock causes rough metabolic disturbances, increasing serum levels of cardiac enzymes and contractile dysfunction, which may persist and progress after resuscitation [79].

The blood supply to the brain is regulated mostly by the local metabolic and myogenic mechanisms [80, 81]. However, it is not clear what is the relative role of these components in the cerebral autoregulation under normal and pathological conditions. Cerebral vascular tone largely depends on pCO_2 and pH of cerebrospinal fluid and to a lesser extent, on pO_2 . Furthermore, the cerebral vessels innervated by both sympathetic vasoconstrictor and parasympathetic vasodilator nerves, but in the normal state the cerebral blood flow changes very slightly under the influence of these factors [37]. An average rate of cerebral blood flow in humans is about 750 ml/min (13% of the cardiac output) and is characterized by constancy, because the whole brain exhibits almost constantly high level of metabolic activity. However, the activity of certain parts of the brain changes with time, whereby the blood flow in these parts changes as well. At the same time, the total cerebral blood flow changes insignificantly [39].

Experimental studies of Kovách AG showed that under the conditions of prolonged hypovolemic shock, limited ischemia areas occurred in the brain. Their regional distribution determined not only by the presence of boundary zones between the distribution fields of major cerebral arteries, but also by metabolism increasing (for example, in some areas of the thalamus and hypothalamus) under the influence of increased afferent impulsation (irritation of the sciatic nerve). The ischemic lesions identified during hypovolemia persisted after reperfusion [82]. These results are consistent with another study in which the cerebral blood flow (total and local) was studied in rats on the pressure controlled blood loss model using autoradiography. During blood pressure reducing to 40 mm Hg, the authors recorded an increase in the spatial heterogeneity of cerebral blood flow. In some brain structures, the local blood flow remained at control values, while severe hypoperfusion occurred in other structures [83]. In another study, the authors, using the method of labeled microspheres, showed no significant differences between blood flow in different parts of the dog's brain in hemorrhagic shock. The total cerebral blood flow significantly decreased compared to the control at the end of hypovolemia and the beginning of reperfusion, but exceeded the control values 8 hours after reperfusion [84]. However, this study has some methodological limitations that may explain the difference of the obtained results from the majority of other studies.

The dilation of small cerebral arteries and arterioles is the main adaptive response, which ensures

при острой кровопотере зависит как от тяжести кровопотери (объем, длительность гиповолемии, реперфузионные повреждения), так и от функциональных особенностей самих органов. В условиях вазоконстрикции активизация вазомоторов может обеспечить прерывистую перфузию органов несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита, а деформируемость самих эритроцитов снижается.

Регионарный кровоток и микроциркуляция в миокарде и ЦНС.

Кровоснабжение миокарда и мозга при кровопотере поддерживается как за счет перераспределения крови от других органов, так и за счет выраженной способности коронарных и церебральных сосудов к ауторегуляции кровотока при снижении перфузионного давления [57]. Изменения сосудистого тонуса в этих органах обусловлены не только типичными метаболическими и миогенными факторами (ацидоз, гипоксемия, эффект Бейлиса), но и рядом более специфических механизмов регуляции. Например, в коронарных сосудах АТФ и нейропептид Y служат как котрансммиттеры, модулирующие эффекты симпатической иннервации [68]. В эксперименте на изолированных коронарных артериолах было показано, что результирующий сосудистый тонус определяется тесным взаимодействием эндотелия (поток зависимая вазодилатация) и собственно миогенных реакций при изменении давления и скорости кровотока в сосуде [69].

Гипоксия и повышенные концентрации адреналина в крови увеличивают количество перфузируемых капилляров в миокарде [70]. Данная адаптивная реакция направлена на увеличение площади обменной поверхности капилляров и уменьшение расстояния диффузии кислорода из микрососудов к клеткам. Несмотря на хорошо развитые адаптивные механизмы, кровоснабжение и сократительная функция миокарда снижаются при тяжелой кровопотере и геморрагическом шоке. При этом снижение доставки кислорода к миокарду не может быть компенсировано увеличением коэффициента экстракции кислорода из крови, из-за высоких значений этого показателя даже в нормальных условиях [71, 72].

Геморрагический шок сопровождается истощением эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации коронарных сосудов, в то время как простагландин F_2 и K^+ зависимые механизмы вазоконстрикции не претерпевают существенных изменений [73]. В экспериментальной модели геморрагического шока (АД среднее 40 мм рт. ст.) применение ингибиторов NO-синтазы приводило к повышению коронарного и системного сосудистого сопротивления, а также повышению концентрации катехоламинов в крови. Это сопровождалось усилением степени ишемии миокарда [74].

the maintenance of cerebral blood flow during perfusion pressure decreasing [80]. It was shown that the vasodilation of pial arterioles in acute blood loss occurs in parallel with the vasodilation of arterioles in the brain parenchyma and reflects the state of total cerebral blood flow [85]. Therefore, pial vessels can be used to assess microcirculation in the brain cortex. Wan Z. et al. used OPS and SDF to study microcirculation in the pial vessels of rats in the model of acute fixed volume blood loss. Blood withdrawal in the amount of 35% of the CBV led to a decrease in cardiac output and blood pressure to 60 mm Hg. Under these conditions, the perfused capillary density and microvascular flow indices in pial vessels were not different from baseline values, whereas severe hypoperfusion developed in the buccal mucosa. Based on these data the authors concluded that the cerebral microcirculation was preserved in acute blood loss despite the alterations of systemic hemodynamics and the hypoperfusion of other organs [57].

Discussing the preservation of cerebral microcirculation during acute blood loss one should take into account a number of factors and, mainly, the state of cerebral autoregulation mechanisms. Both in animals and humans, the range of change in mean BP in which cerebral blood flow is constant, ranging from 60 to 140 mm Hg [81, 86]. However, these limits can be considerably shifted according to the age and state of the body. Changes in hormonal status, traumatic brain injury, stroke and brain tumors can greatly deteriorate the autoregulation and worsen cerebral ischemia in hemorrhagic hypotension, which is of great clinical significance [81]. The type of anesthesia affects the limits of cerebral autoregulation. For example, inhalational agents increase the lower limit of autoregulation up to 70 mmHg [86, 87]. In rats under chloralhydrate anesthesia, the autoregulation threshold is about 50 mmHg [88]. Interestingly, the use of barbiturates in an experimental model of acute blood loss shifted the lower limit of autoregulation to 40 mmHg, i.e. improved cerebral blood flow resistance to hypotension [89]. In addition, it is necessary to take into account individual and typological features of the body's reactions to the blood loss and reinfusion [21].

As discussed above, it is not known exactly which of the mechanisms of cerebrovascular tone regulation is crucial in maintaining cerebral blood flow, in particular during the development of hemorrhagic hypotension. Some authors believe that the intrinsic myogenic response plays a leading role in this process due to the myocytes aimed to maintain the constancy of vascular wall tension during blood pressure changing [88]. The myogenic response is caused by Ca^{2+} -dependent mechanisms of vascular wall myocytes contraction [90]. In other studies the important role of NO home-

Ряд экспериментальных исследований указывает на снижение базального уровня NO в организме уже в ранние сроки развития тяжелой кровопотери. Экзогенные источники NO в этих условиях способствовали улучшению функции сердца и поддержанию перфузии других органов [75, 76].

Horton J. W. с соавт. изучали распределение коронарного кровотока и ишемические повреждения миокарда при геморрагическом шоке у собак. В исходном состоянии кровоснабжение субэндокардиальных отделов было лучше эпикардиальных, а также отмечалась гетерогенность перфузии стенок левого желудочка. В раннем периоде кровопотери гетерогенность перфузии миокарда сохранялась. Однако, через 2 часа тяжелой геморрагической гипотензии (АД среднее 30 мм рт. ст.) развивалась тотальная гипоперфузия миокарда. При этом ишемические повреждения в наибольшей степени были выражены в субэндокардиальных отделах миокарда [77]. Стеноз коронарных артерий усугубляет возникающие при геморрагическом шоке нарушения регионального распределения кровотока в миокарде [78].

Гипоперфузия миокарда при геморрагическом шоке вызывает грубые метаболические нарушения, повышение сывороточной концентрации кардиоспецифических ферментов и сократительную дисфункцию, которые могут сохраняться и прогрессировать в постреанимационном периоде [79].

Кровоснабжение головного мозга регулируется преимущественно местными метаболическими и миогенными механизмами [80, 81]. Однако, не совсем ясно, какова относительная роль этих компонентов в ауторегуляции мозгового кровотока в нормальных и патологических условиях. Тонус церебральных сосудов в значительной степени зависит от $p\text{CO}_2$ и pH ликвора и, в меньшей степени, от $p\text{O}_2$. Кроме того, церебральные сосуды получают как симпатическую сосудосуживающую, так и парасимпатическую сосудорасширяющую иннервацию, но в норме мозговой кровоток меняется очень слабо под действием этих факторов [37]. Средняя скорость мозгового кровотока у человека составляет примерно 750 мл/мин (13% от сердечного выброса) и отличается постоянством, поскольку в целом мозге существует почти постоянно высокий уровень метаболической активности. Однако, активность определенных отделов мозга изменяется во времени, вследствие чего кровотоков в них также изменяется, при этом общий мозговой кровоток меняется незначительно [39].

Экспериментальные исследования Kovách A. G. показали, что в условиях длительного гиповолемического шока в головном мозге появляются ограниченные участки ишемии. Их региональное расположение определялось не столько наличием пограничных зон кровоснабжения

ostasis disorders (endothelium-dependent mechanisms) has been demonstrated in the deterioration of cerebral autoregulation. For example, NO synthesis inhibition in rat cerebral cortex was accompanied by increasing the lower limit of the autoregulation to 90 mm Hg [87]. On the other hand, an excessive increase in the concentration of NO in the brain compared to the basal level also worsened cerebral blood flow autoregulation during inhalational anesthesia with sevoflurane [86]. Sympathetic denervation of a carotid artery significantly reduced perfusion of the cerebral cortex in acute blood loss as compared to the intact animals in the experiment [91]. Presumably, as in the coronary arteries, the adaptive capacity of cerebral vessels during blood loss and shock are determined by a complex integration of multiple regulatory factors of vascular tone.

Time is another important factor determining organ blood flow and the outcome of acute blood loss. In the model of pressure controlled blood loss (blood pressure 40 mm Hg) reduction in cerebral perfusion was noted only after 90 minutes of hemorrhagic hypotension and was been associated with increased plasma and tissue concentration of endothelin-1 [92]. On the other hand, 30 minutes uncontrolled hemorrhage (liver injury) was accompanied by a decrease in brain tissue $p\text{O}_2$ in the experiment. In the group of animals, in which the infusion of vasopressors could rapidly increase cerebral perfusion pressure and oxygenation, there was a significant reduction in mortality [93].

In the experiment, brain oxygenation ($t\text{SO}_2$) was evaluated during progressive bleeding using NIRS. $t\text{SO}_2$ index began to decline at the average blood pressure level of about 78 mm Hg, i.e. at the blood pressure greater than the expected limit of blood flow autoregulation. Reducing the $t\text{SO}_2$ delayed by a few minutes relative to the reduction of blood pressure and mixed venous oxygen saturation, though the $t\text{SO}_2$ well correlated with these parameters [94]. Using a multimodal optical imaging of the brain in the experiment showed that the 4-hour hemorrhagic shock caused not only a reduction in cerebral perfusion but also mitochondrial dysfunction. In the same study, after blood reinfusion there was delayed cerebral hypoperfusion [95].

Vasomotion and fluxmotion are presented in the brain, as in most other vascular beds. The pattern of vasomotion and fluxmotion changes with the development of acute blood loss [21, 96]. Blood pressure and metabolic status are the key factors influencing the frequency and amplitude of fluxmotion in the brain. In one of the earliest experimental studies on the topic, the dependence of the local cerebral blood flow and fluxmotion from changes in systemic blood pressure and arterial blood $p\text{CO}_2$ was studied using the LDF. The cerebral blood flow started to

между бассейнами основных церебральных артерий, сколько усилением метаболических процессов (например, в ряде областей таламуса и гипоталамуса) под влиянием повышенной афферентной импульсации (раздражение седалищного нерва). Выявленные в период гиповолемии ишемические очаги персистировали и в реперфузионном периоде [82]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором мозговой кровоток (общий и локальный) изучался методом ауторадиографии на модели контролируемой по давлению кровопотери у крыс. По мере снижения среднего АД до 40 мм рт. ст. авторы регистрировали усиление степени пространственной гетерогенности мозгового кровотока: в одних структурах мозга локальный кровоток оставался на уровне контрольных значений, в то время как в других структурах отмечалась выраженная гипоперфузия [83]. Еще в одном исследовании авторы, используя метод меченных микросфер, не выявили значимых различий между кровотоком в разных отделах мозга собаки при геморрагическом шоке. Общий мозговой кровоток существенно снижался по сравнению с контролем в конце периода гиповолемии и в начале реперфузии, но превышал контрольные значения через 8 часов после реперфузии [84]. Однако, данная работа имеет ряд методических ограничений, что, возможно, объясняет отличие полученных в ней результатов от большинства других работ.

Расширение мелких артерий и артериол мозга является главной адаптивной реакцией, обеспечивающей поддержание мозгового кровотока при снижении перфузионного давления [80]. Было показано, что вазодилатация пиальных артериол при острой кровопотере происходит параллельно с вазодилатацией артериол паренхимы мозга и отражает состояние общего мозгового кровотока [85]. Поэтому пиальные сосуды могут использоваться для оценки микроциркуляции в коре головного мозга. Wan Z. с соавт. использовали видеомикроскопию (OPS и SDF) для изучения микроциркуляции в пиальных сосудах крысы на модели острой фиксированной по объему кровопотери. Забор крови в объеме 35% от ОЦК приводил к снижению сердечного выброса и среднего АД до 60 мм рт. ст. В этих условиях плотность перфузируемых капилляров и индексы микрокровотока в пиальных сосудах не отличались от исходных значений, в то время как в слизистой оболочке щеки развивалась выраженная гипоперфузия. На основании полученных данных авторы сделали заключение, что при острой кровопотере микроциркуляция в мозге сохраняется, несмотря на нарушения системной гемодинамики и гипоперфузию других органов [57].

Говоря о сохранности микроциркуляции в мозге при острой кровопотере, следует учитывать

decrease with blood pressure reducing below 50–60 mmHg (i.e., the lower limit of the autoregulation). It was shown that on the background of progressive hemorrhagic hypotension fluxmotion frequency decreased, while its amplitude showed a reversed U-shaped curve with a peak at 60–80 mm Hg. Hypercapnia reduced and hypocapnia increased fluxmotion amplitude [97]. Subsequently, the same authors showed that NO-synthase blockade led to a reduction in fluxmotion frequency and an increase in fluxmotion amplitude in the brain whereas the sympathetic and parasympathetic denervation did not influence significantly on them [91, 98].

However, the investigation of cerebral blood flow using LDF and wavelet analysis showed that hemorrhagic hypotension was accompanied by an increase in fluxmotion amplitude primarily in neurogenic frequency range [21, 99]. Noteworthy that increasing of fluxmotion amplitude at an early stage of acute blood loss was associated with the ability of a group of animals to maintain higher levels of blood pressure within the followed 60 minutes of hemorrhagic hypotension. These blood pressure «compensated» animals are also better tolerated the recovery period (after blood reinfusion) in comparison with «decompensated» animals [21]. The same group of authors, but using the model of acute fixed volume blood loss (30% of CBV) investigated the effect of perftoran administration at a dose of 3 ml/kg on the dynamics of microcirculation in the pial vessels. Compared with saline, perftoran administration at the 10th minute of hypovolemia led to a decrease in fluxmotion amplitude in the neurogenic range. Further, between the groups there were no significant differences in the level of blood pressure or local cerebral blood flow values. It was concluded that perftoran led to a decrease in stress activation of compensatory mechanisms in the regulation of cerebral blood flow during hypovolemia [99]. It should be noted that in another independent study, hemorrhagic hypotension was accompanied by increasing of fluxmotion amplitude not only in the neurogenic range but also in the endothelial one. Moreover, while decreasing blood pressure below the limit of autoregulation an increase in fluxmotion amplitude in the myogenic range was noted as well [96].

At the end of this section, the results of comparative studies of organ blood flow during acute blood loss are presented. Considering the brain and heart belong to one group of organs with similar functional characteristics of blood supply, it was expected that in the experiment similar dynamics of blood flow reduction was observed in these organs during decompensated hemorrhagic shock [92]. Wan J. J. et al. observed a simultaneous decrease in perfusion and oxygenation in the brain and skeletal muscles during haemorrhage.

ряд обстоятельств и, прежде всего, состояние механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Как у животных, так и у человека, диапазон изменений среднего АД, при котором мозговой кровоток остается постоянным, составляет от 60 до 140 мм рт. ст. [81, 86]. Однако эти границы могут существенно сдвигаться в зависимости от возраста и состояния организма. Изменения гормонального статуса, черепно-мозговая травма, инсульт и объемные образования головного мозга могут в значительной степени нарушить ауторегуляцию и усугубить ишемию мозга при геморрагической гипотензии, что имеет большое клиническое значение [81]. Вид анестезии оказывает влияние на границы ауторегуляции мозгового кровотока. Так ингаляционные анестетики повышают нижнюю границу ауторегуляции до 70 мм рт. ст. [86, 87]. У крыс при использовании хлоралгидратного наркоза порог ауторегуляции составляет около 50 мм рт. ст. [88]. Интересно отметить, что использование барбитуратов в экспериментальной модели острой кровопотери смещало нижнюю границу ауторегуляции до 40 мм рт. ст., т.е. повышало устойчивость мозгового кровотока к гипотензии [89]. Кроме того, необходимо учитывать индивидуально-типологические особенности реакций организма на кровопотерю и реинфузию [21].

Как уже обсуждалось выше, точно не известно, какой из механизмов регуляции тонуса церебральных сосудов является ключевым в поддержании мозгового кровотока, в частности при развитии геморрагической гипотензии. Некоторые авторы считают, что собственно миогенные реакции играют ведущую роль в этом процессе за счет стремления миоцитов сохранить постоянство натяжения сосудистой стенки в условиях меняющегося АД среднего [88]. В основе таких миогенных реакций лежат Ca^{2+} зависимые механизмы сокращения миоцитов сосудистой стенки [90]. В других работах была продемонстрирована важная роль нарушений гомеостаза NO (эндотелий зависимые механизмы) в ухудшении ауторегуляции мозгового кровотока. Так, ингибирование синтеза NO в коре головного мозга крыс сопровождалось повышением нижней границы ауторегуляции до 90 мм рт. ст. [87]. С другой стороны, чрезмерное повышение концентрации NO в мозге относительно базального уровня также ухудшало ауторегуляцию мозгового кровотока при ингаляционной анестезии севофлураном [86]. Симпатическая денервация одной из сонных артерий в эксперименте существенно снижала перфузию коры головного мозга при острой кровопотере по сравнению с интактными животными [91]. По-видимому, также как и в коронарном русле, адаптивные возможности церебральных сосудов при кровопотере и шоке определяются сложной интеграцией нескольких факторов регуляции сосудистого тонуса.

However, the infusion of vasopressors under these conditions improved the blood supply to the brain, but reduced muscle blood flow [100].

Pulmonary blood flow and microcirculation.

Changes in blood flow and microcirculation in the lungs during acute hemorrhage deserve special consideration because the pulmonary circulation has a number of significant features [101]:

1. The whole cardiac output of the right ventricle is pumped through the pulmonary vasculature, and the nourishment of pulmonary tissue itself is performed through the bronchial vessels from systemic circulation.

2. Pulmonary circulation compared with the systemic one is a low pressure system with little resistance to the blood flow.

3. Arteries and arterioles are thin-walled and elastic; their smooth muscles are poorly developed and richly innervated by the adrenergic vasoconstrictor fibers.

4. Pulmonary arteries and veins have virtually no collaterals.

5. Due to the high extensibility of pulmonary vessels, hydrostatic factors (body position, airway pressure, and others) greatly affect the regional differences in lung perfusion.

6. Increased heterogeneity of pulmonary ventilation and perfusion in a number of pathological conditions can significantly impair pulmonary gas exchange, primarily in the form of hypoxemia.

7. Capillary pressure increase (in acute left ventricular failure), or alveolar-capillary membrane damage can disrupt the balance of Starling forces and lead to severe pulmonary edema.

In addition to the physical and structural features of the pulmonary circulation, pulmonary vessels have a unique response to local metabolic and humoral factors circulating in the blood. A typical example is the hypoxic vasoconstriction of pulmonary arterioles with a decrease in alveolar pO_2 (Euler-Liljestrand mechanism). This reaction is aimed at restoring ventilation/perfusion ratio in lungs, for example, in bronchial obstruction. This reduces the severity of hypoxia. Hypovolaemia in acute blood loss leads not only to the active constriction of pulmonary arterioles, but also to the passive elastic recoil of the veins due to reducing of hydrostatic pressure. As a result, the blood mobilized from the pulmonary circulation, serves as a reserve to fill the left heart [101]. The blood supply to lung tissue by the bronchial vessels is also reduced, that allows to consider lung as an organ, «sacrificed» in conditions of the centralization of circulation [102].

Lungs act as a filter for toxic metabolites, and inflammatory mediators released by cells during hemorrhagic shock, and also for the bacteria and their toxins during the translocation of intestinal

Время — другой важный фактор, определяющий состояние органного кровотока и, в целом, исход острой кровопотери. Так, в модели контролируемой по давлению кровопотери (АД среднее 40 мм рт. ст.) снижение перфузии мозга отмечалось только через 90 минут геморрагической гипотензии и было ассоциировано с повышением плазменной и тканевой концентрации эндотелина-1 [92]. С другой стороны, неконтролируемая в течение 30 минут кровопотеря (травма печени) в эксперименте сопровождалась снижением pO_2 в ткани мозга. В группе животных, которым с помощью инфузии вазопрессоров удавалось быстро увеличить церебральное перфузионное давление и оксигенацию, отмечалось значительное снижение летальности [93].

С помощью NIRS в эксперименте оценивалась оксигенация мозга (tSO_2) в ходе прогрессирующего кровотечения. Показатель tSO_2 начинал снижаться при уровне среднего АД около 78 мм рт. ст., т.е. при АД, превышающем ожидаемый порог ауторегуляции кровотока. Снижение tSO_2 запаздывало на несколько минут относительно снижения среднего АД и сатурации смешанной венозной крови, хотя и хорошо коррелировало с этими показателями [94]. Использование мультимодальной оптической визуализации мозга в эксперименте показало, что 4-х часовой геморрагический шок вызывал не только снижение перфузии мозга, но и дисфункцию митохондрий. В этом же исследовании после реинфузии крови отмечалась отсроченная гипоперфузия мозга [95].

В мозге, как и в большинстве других сосудистых бассейнах, представлены вазомоции и флаксмоции, характер которых меняется при развитии острой кровопотери [21, 96]. Уровень АД и метаболический статус — ключевые факторы, влияющие на амплитудно-частотные характеристики флаксмоций в мозге. В одной из первых экспериментальных работ по этой теме с помощью ЛДФ изучалась зависимость локального мозгового кровотока и флаксмоций от изменений системного АД и pCO_2 в артериальной крови. Мозговой кровоток начинал снижаться при снижении среднего АД ниже 50–60 мм рт. ст. (т.е., нижнего порога ауторегуляции). Было показано, что на фоне прогрессирующей геморрагической гипотензии частота флаксмоций снижалась, а график изменения их амплитуды имел П-образную форму с пиком на уровне среднего АД 60–80 мм рт. ст. Гиперкапния уменьшала, а гипокапния увеличивала амплитуду флаксмоций [97]. В дальнейшем теми же авторами было показано, что блокада NO-синтазы приводила к снижению частоты и повышению амплитуды флаксмоций в мозге, в то время как симпатическая и парасимпатическая денервация не оказывала на них существенного влияния [91, 98].

microflora into the bloodstream. Blood loss as an indirect aggressive factor leads to lung damage and, in particular, structures of the air-blood barrier (the endothelium, alveolar epithelium and their basal membranes). In turn, the alteration of cellular and extracellular structures is accompanied by increased vascular permeability of hemomicrocirculatory bed that leads to the development of non-cardiogenic pulmonary edema (interstitial, alveolar), which is a central element in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [103]. ARDS develops, usually on the 1–3 days after severe trauma and may require prolonged respiratory support in these patients [104]. One of the factors of lung injury during blood loss is a disturbance of blood flow distribution at the level of the of alveoli microvasculature [105].

In experiments on rats, the morphological changes of pulmonary arteries were studied in the long-term posthemorrhagic period. The authors observed significant morphological changes comparable to the age-related changes of vessels in old age rats. This effect was manifested primarily in the reorganization of connective tissue component of vascular wall (increased amount of collagen fibers, destruction and deformation of the elastic membranes in media) and by the changes in morphometric parameters of the vessels at all levels investigated. The intraorganic arteries were characterized by a decrease in throughput [106].

Conclusion

Current approaches to the investigation of microcirculation include intravital video microscopy modifications, a number of methods based on the laser technologies and the methods for assessing tissue oxygenation and metabolic status. A relatively new approach is using mathematical analysis of oscillations in microcirculation (fluxmotion) to evaluate the regulatory mechanisms of microcirculation. Changes in regional blood flow and microcirculation during acute blood loss in a particular organ are largely determined by structural and functional features of organ's blood supply, as well as by the role of the organ in the pathogenesis of acute blood loss. In particular, the two groups of organs can be distinguished conditionally, depending on the direction of blood flow changes in them during centralization of circulation. These are «vital» and «sacrificed» organs. Changes in regional blood flow and microcirculation may have both adaptive and pathological significance depending on the stage and severity of the pathological process.

Acknowledgements: The authors are sincerely grateful to D.Sc. Yu. V. Zarzhetsky and D.Sc., Prof. V.M. Pisarev for their help in writing this review and valuable comments.

Однако исследования мозгового кровотока с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа показали, что геморрагическая гипотензия сопровождается увеличением амплитуды флуксуций, прежде всего, нейрогенного диапазона [21, 99]. Примечательно, что степень повышения амплитуды таких флуксуций (уже на начальном этапе острой кровопотери) была сопряжена со способностью группы животных в дальнейшем (в течение 60 мин геморрагической гипотензии) поддерживать более высокий уровень АД среднего. Эти же «компенсированные» по уровню АД среднего животные лучше переносили и восстановительный период (после реинфузии крови) по сравнению с «декомпенсированными» животными [21]. Той же группой авторов, но на модели острой, фиксированной по объему, кровопотери (30% от ОЦК) исследовалось влияние инфузии перфторана в дозе 3 мл/кг на динамику микроциркуляции в пилальных сосудах. По сравнению с раствором NaCl 0,9% перфторан, введенный на 10-й минуте гиповолемии, приводил к снижению амплитуды флуксуций нейрогенного диапазона. Между группами в дальнейшем не наблюдалось существенных различий по уровню АД среднего и величине локального мозгового кровотока. Был сделан вывод, что перфторан приводил к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока во время гиповолемии [99]. Следует отметить, что в другом независимом исследовании геморрагическая гипотензия сопровождалась увеличением амплитуды флуксуций не только нейрогенного, но и эндотелиального диапазона. Более того, при снижении АД среднего ниже порога ауторегуляции отмечалось также увеличение амплитуды флуксуций миогенного диапазона [96].

В заключении данного раздела приведем результаты сравнительных исследований органного кровотока при острой кровопотере. Учитывая принадлежность мозга и сердца к одной группе органов по функциональным особенностям кровоснабжения, вполне ожидаемо, что в эксперименте наблюдалась схожая динамика снижения кровотока в них при декомпенсации геморрагического шока [92]. Wan JJ с соавт. при кровопотере наблюдали одновременное снижение перфузии и оксигенации в скелетных мышцах и мозге. Однако инфузия вазопрессоров в этих условиях улучшала кровоснабжение мозга, но снижала мышечный кровоток [100].

Регионарный кровоток и микроциркуляция в легких.

Изменения кровотока и микроциркуляции в легких при острой кровопотере заслуживают отдельного рассмотрения, поскольку малый круг кровообращения имеет ряд существенных особенностей [101]:

1. Весь сердечный выброс из правого желудочка сердца нагнетается через сосудистую сеть

легких, при этом питание самой легочной ткани осуществляется бронхиальными сосудами большого круга кровообращения.

2. Малый круг кровообращения по сравнению с большим является системой низкого давления с незначительным сопротивлением кровотоку.

3. Артерии и артериолы легких тонкостенны и эластичны; их гладкомышечные элементы развиты слабо и обильно иннервированы сосудосуживающими адренергическими волокнами.

4. Легочные артерии и вены практически не имеют коллатералей.

5. В связи с высокой растяжимостью легочных сосудов гидростатические факторы (положение тела, давление в дыхательных путях и др.) в значительной степени влияют на регионарные различия в перфузии легких.

6. Усиление неравномерности вентиляции-перфузии легких при ряде патологических состояний может существенно нарушать газообменную функцию, прежде всего в виде развития гипоксемии.

7. Повышение капиллярного давления (при острой левожелудочковой недостаточности) или повреждение альвеоло-капиллярной мембраны может нарушить баланс сил Старлинга и привести к тяжелому отеку легких.

Помимо указанных физических и структурных особенностей легочного кровообращения, легочным сосудам свойственна совершенно своеобразная реакция на местные метаболические и циркулирующие в крови гуморальные факторы. Характерным примером является гипоксическая вазоконстрикция легочных артериол при снижении альвеолярного pO_2 (эффект Эйлера — Лильестранда). Данная реакция направлена на восстановление соотношения между вентиляцией и перфузией легочной ткани, например, при обструкции бронха. Это уменьшает выраженность развивающейся гипоксемии.

Гиповолемия при острой кровопотере приводит не только к активному сокращению артериол легких, но и к пассивной эластической отдаче (спадению) венозных сосудов вследствие снижения гидростатического давления в них. В результате, мобилизованная из малого круга кровообращения, кровь случит резервом для заполнения левых камер сердца [101]. Кровоснабжение легочной ткани по системе бронхиальных сосудов также снижается, что позволяет рассматривать легкие как орган, «приносимый в жертву» в условиях централизации кровообращения [102].

Легкие выступают своеобразным фильтром для токсических метаболитов и воспалительных медиаторов, высвобождаемых клетками при геморрагическом шоке, а также для бактерий и их токсинов при транслокации микрофлоры из кишечника в кровоток. Кровопотеря как непрямой фактор аг-

рессии ведет к повреждению легких и, в частности, структур аэрогематического барьера (эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран). В свою очередь альтерация клеточных и внеклеточных структур сопровождается повышением проницаемости сосудов гемомикроциркуляторного русла, что приводит к развитию некардиогенного отека легких (интерстициального, альвеолярного), являющегося центральным звеном в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [103]. ОРДС развивается, как правило, на 2–3 сутки после тяжелой травмы и может потребовать длительной респираторной поддержки у таких пациентов [104]. Одним из факторов повреждения легких при кровопотере является нарушение распределения кровотока на уровне микроциркуляторного русла альвеол [105].

В экспериментах на крысах изучались морфологические изменения артерий малого круга кровообращения в отдаленном постгеморрагическом периоде. Авторы наблюдали значительные морфологические изменения, сопоставимые с возрастными преобразованиями сосудов у крыс старческого возраста. Это проявлялось, прежде всего, в реорганизации соединительнотканного компонента стенки сосудов (увеличение содержания коллагеновых волокон, деструкция и деформация эластических мембран меди) и изменением морфометрических параметров сосудов на всех исследованных уровнях. Для внутриорганных артерий было характерно уменьшение пропускной способности [106].

Заключение

Современные подходы к исследованию состояния микроциркуляции включают в себя модификации прижизненной видеомикроскопии; ряд методов, основанных на лазерных технологиях; методы оценки оксигенации и метаболического состояния тканей. Относительно новым подходом является использование математического анализа колебаний микрокровотока (флаксометрии) для оценки механизмов регуляции микроциркуляции. Изменения регионарного кровотока и микроциркуляции при острой кровопотере в том или ином органе в значительной степени определяются структурными и функциональными особенностями его кровоснабжения, а также ролью данного органа в патогенезе острой кровопотери. В частности, условно можно выделить две группы органов, в зависимости от направленности изменений кровотока в них при централизации кровообращения: «жизненно важные» или «приносимые в жертву». Изменения регионарного кровотока и микроциркуляции могут иметь как адаптивное, так и патологическое значение в зависимости от стадии и тяжести патологического процесса.

Благодарность: Авторы искренне признательны д.б.н. Заржецкому Ю.В. и д.м.н., проф. Писареву В.М. за помощь в написании обзора и сделанные ценные замечания.

Литература

1. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5 (1): 84–101.
2. Rousti M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012; 19 (1): 47–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>. PMID: 21883640
3. Kerger H., Tsai A.G., Saltzman D.J., Winslow R.M., Intaglietta M. Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (1 Pt 2): H525–H537. PMID: 9038975
4. Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>
5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1813–1825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>. PMID: 20689916
6. Eriksson S., Nilsson J., Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med. Devices (Auckl)*. 2014; 7: 445–452. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S51426>. PMID: 25525397
7. Groner W., Winkelman J.W., Harris A.G., Ince C., Bouma G.J., Messmer K., Nadeau R.G. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* 1999; 5 (10): 1209–1212. <http://dx.doi.org/10.1038/13529>. PMID: 10502828
8. Goedhart P., Khalilzade M., Bezemer R., Merza J., Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Optics Express*. 2007; 15 (23): 15101–15114. <http://dx.doi.org/10.1364/OE.15.015101>. PMID: 19550794

References

1. Kozlov V.I. Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko-morfologicheskie aspekty izucheniya. [The system of microcirculation: clinical-morphological aspects of studying]. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5 (1): 84–101. [In Russ.]
2. Rousti M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012; 19 (1): 47–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>. PMID: 21883640
3. Kerger H., Tsai A.G., Saltzman D.J., Winslow R.M., Intaglietta M. Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (1 Pt 2): H525–H537. PMID: 9038975
4. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Monitoring the microcirculation in critical conditions: possibilities and limitations. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>. [In Russ.]
5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1813–1825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>. PMID: 20689916
6. Eriksson S., Nilsson J., Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med. Devices (Auckl)*. 2014; 7: 445–452. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S51426>. PMID: 25525397
7. Groner W., Winkelman J.W., Harris A.G., Ince C., Bouma G.J., Messmer K., Nadeau R.G. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* 1999; 5 (10): 1209–1212. <http://dx.doi.org/10.1038/13529>. PMID: 10502828
8. Goedhart P., Khalilzade M., Bezemer R., Merza J., Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation.

Review

9. Mathura K.R., Vollebregt K.C., Boer K., De Graaff J.C., Ubbink D.T., Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J. Appl. Physiol* (1985). 2001; 91 (1): 74–78. PMID: 11408415
10. Harris A.G., Sinitina I., Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 282 (4): H1502–H1509. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00475.2001>. PMID: 11893588
11. De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., Goedhart P., Büchle G., Ospina-Tascon G., Dobbe I., Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit. Care.* 2007; 11 (5): 101. <http://dx.doi.org/10.1186/cc6118>. PMID: 17845716
12. Nilsson J., Eriksson S., Blind P.J., Rissler P., Stureson C. Microcirculation changes during liver resection – a clinical study. *Microvasc. Res.* 2014; 94: 47–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.05.002>. PMID: 24840670
13. Pennings F.A., Ince C., Bouma G.J. Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery.* 2006; 59 (1): 167–171. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000219242.92669.3B>. PMID: 16823313
14. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
15. Nilsson G.E., Tenland T., Oberg P.A. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1980; 27 (10): 597–604. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.1980.326582>. PMID: 6449469
16. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics.* 1999; 40 (1): 31–35. <http://dx.doi.org/10.1080/001075199181693>
17. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 256.
18. 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.: РУДН; 2012: 32.
19. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock.* 1992; 36 (1): 57–61. PMID: 1551185
20. Tonnesen 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
21. 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>
22. Forrester K.R., Tulip J., Leonard C., Stewart C., Bray R.C. A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51 (11): 2074–2084. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2004.834259>. PMID: 15536909
23. Briers J.D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol. Meas.* 2001; 22 (4): R35–R66. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/22/4/201>. PMID: 11761081
24. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13 (1): 83–99.
25. Aalkjær C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf).* 2011; 202 (3): 253–269. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x>. PMID: 21518271
26. 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): 2681–94. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/10/020>. PMID: 16675876
27. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2010; 9 (4): 63–66.
28. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227
29. Schmidt J.A., Breit G.A., Borgström P., Intaglietta M. Induced periodic hemodynamics in skeletal muscle of anesthetized rabbits, studied with multiple laser Doppler flow probes. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1995; 15 (1): 28–36. <http://dx.doi.org/10.1159/000178946>. PMID: 7558623
30. Schmidt-Lucke C., Borgström P., Schmidt-Lucke J.A. Low frequency flowmotion/(vasomotion) during pathophysiological conditions. *Life Sci.* 2002; 71 (23): 2713–2728. PMID: 12383879
- Optics Express. 2007; 15 (23): 15101–15114. <http://dx.doi.org/10.1364/OE.15.015101>. PMID: 19550794
9. Mathura K.R., Vollebregt K.C., Boer K., De Graaff J.C., Ubbink D.T., Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J. Appl. Physiol* (1985). 2001; 91 (1): 74–78. PMID: 11408415
10. Harris A.G., Sinitina I., Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 282 (4): H1502–H1509. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00475.2001>. PMID: 11893588
11. De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., Goedhart P., Büchle G., Ospina-Tascon G., Dobbe I., Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit. Care.* 2007; 11 (5): 101. <http://dx.doi.org/10.1186/cc6118>. PMID: 17845716
12. Nilsson J., Eriksson S., Blind P.J., Rissler P., Stureson C. Microcirculation changes during liver resection – a clinical study. *Microvasc. Res.* 2014; 94: 47–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.05.002>. PMID: 24840670
13. Pennings F.A., Ince C., Bouma G.J. Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery.* 2006; 59 (1): 167–171. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000219242.92669.3B>. PMID: 16823313
14. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
15. Nilsson G.E., Tenland T., Oberg P.A. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1980; 27 (10): 597–604. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.1980.326582>. PMID: 6449469
16. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics.* 1999; 40 (1): 31–35. <http://dx.doi.org/10.1080/001075199181693>
17. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Rukovodstvo dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Guidelines for doctors]. Moscow: Meditsina Publishers; 2005: 256. [In Russ.]
18. 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 assessing the condition and disorder of blood microcirculation. Methodological manual for doctors]. Moscow: RUDN; 2012: 32. [In Russ.]
19. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock.* 1992; 36 (1): 57–61. PMID: 1551185
20. Tonnesen 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
21. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Yu.V. Amplitudno-chastotnyi spektr kolebanii mozgovogo krovotoka pri gemorragicheskom shoke. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The amplitude and frequency spectrum of cerebral blood flow fluctuations in hemorrhagic shock. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>. [In Russ.]
22. Forrester K.R., Tulip J., Leonard C., Stewart C., Bray R.C. A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51 (11): 2074–2084. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2004.834259>. PMID: 15536909
23. Briers J.D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol. Meas.* 2001; 22 (4): R35–R66. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/22/4/201>. PMID: 11761081
24. Krupatkin A.I. Kolebaniya krovotoka – novyi diagnosticheskii yazyk v issledovanii mikrotsirkulyatsii. [Fluctuations in blood flow – a new diagnostic study of the language in the microcirculation]. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2014; 13 (1): 83–99. [In Russ.]
25. Aalkjær C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf).* 2011; 202 (3): 253–269. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x>. PMID: 21518271
26. 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): 2681–94. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/10/020>. PMID: 16675876
27. Aleksandrin V.V. Veivlet-analiz mozgovogo krovotoka u krysa. [Wavelet-analysis of cerebral blood flow of rats]. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2010; 9 (4): 63–66. [In Russ.]
28. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227

31. 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
32. 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
33. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1 (2): 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>
34. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care. *Physiol. Meas.* 2007; 28 (9): R65–R86. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/R01>. PMID: 17827646
35. De Backer D., Donadello K., Cortes D.O. Monitoring the microcirculation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2012; 26 (5): 361–366. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-012-9383-8>. PMID: 22833180
36. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-66-89>
37. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000: 256.
38. Schlichtig R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J. Appl. Physiol* (1985). 1991; 70 (1): 169–178. PMID: 2010373
39. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. В кн.: Шмидт Р., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2004: 498–566.
40. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
41. Bond R.F. A review of the skin and muscle hemodynamics during hemorrhagic hypotension and shock. *Adv. Shock Res.* 1982; 8: 53–70. PMID: 6753542
42. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 133–142. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(85\)90045-7](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90045-7). PMID: 4046867
43. Sakai H., Hara H., Tsai A.G., Tsuchida E., Johnson P.C., Intaglietta M. Changes in resistance vessels during hemorrhagic shock and resuscitation in conscious hamster model. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (2 Pt 2): H563–H571. PMID: 9950858
44. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
45. Kaiser M.L., Kong A.P., Steward E., Whealon M., Patel M., Hoyt D.B., Cinat M.E. Laser Doppler imaging for early detection of hemorrhage. *J. Trauma.* 2011; 71 (2): 401–406. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318225458c>. PMID: 21825944
46. Pestel G.J., Fukui K., Kimberger O., Hager H., Kurz A., Hildebrand L.B. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *J. Surg. Res.* 2010; 160 (2): 288–293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.002>. PMID: 19482294
47. 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>
48. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфоратора на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 19–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-19-27>
49. 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>
50. Borgström P., Bruttig S.P., Lindbom L., Intaglietta M., Arfors K.E. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (1 Pt 2): H190–H196. PMID: 2375405
51. Zhao K.S., Junker D., Delano F.A., Zweifach B.W. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 143–153. PMID: 2931578
52. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
53. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2145–H2157. PMID: 10600832
54. Schmidt J.A., Breit G.A., Borgström P., Intaglietta M. Induced periodic hemodynamics in skeletal muscle of anesthetized rabbits, studied with multiple laser Doppler flow probes. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1995; 15 (1): 28–36. <http://dx.doi.org/10.1159/000178946>. PMID: 7558623
55. Schmidt-Lucke C., Borgström P., Schmidt-Lucke J.A. Low frequency flowmotion/(vasomotion) during pathophysiological conditions. *Life Sci.* 2002; 71 (23): 2713–2728. PMID: 12383879
56. 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
57. 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
58. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1 (2): 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>
59. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care. *Physiol. Meas.* 2007; 28 (9): R65–R86. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/R01>. PMID: 17827646
60. De Backer D., Donadello K., Cortes D.O. Monitoring the microcirculation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2012; 26 (5): 361–366. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-012-9383-8>. PMID: 22833180
61. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Ostraya krvopoterya: regionalnyi krovotok i mikrotsirkulyatsiya (obzor, chast' I). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Regional blood flow and microcirculation (review, part I). *General Reanimatology*]. 2016; 12 (2): 66–89. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-66-89>. [In Russ.]
62. Morman D., Heller L. Fiziologiya serdechno-sosudistoi sistemy. [Physiology of the cardiovascular system]. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 256. [In Russ.]
63. Schlichtig R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J. Appl. Physiol* (1985). 1991; 70 (1): 169–178. PMID: 2010373
64. Witzleb E. Funktsii sosudistoi sistemy. V kn.: Shmidt P., Thews G. (red.). Fiziologiya cheloveka. [The functions of the vascular system. In: *Shmidt P., Thews G. (eds.) Human Physiology*]. Moscow: Mir; 2004: 498–566. [In Russ.]
65. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
66. Bond R.F. A review of the skin and muscle hemodynamics during hemorrhagic hypotension and shock. *Adv. Shock Res.* 1982; 8: 53–70. PMID: 6753542
67. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 133–142. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(85\)90045-7](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90045-7). PMID: 4046867
68. Sakai H., Hara H., Tsai A.G., Tsuchida E., Johnson P.C., Intaglietta M. Changes in resistance vessels during hemorrhagic shock and resuscitation in conscious hamster model. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (2 Pt 2): H563–H571. PMID: 9950858
69. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
70. Kaiser M.L., Kong A.P., Steward E., Whealon M., Patel M., Hoyt D.B., Cinat M.E. Laser Doppler imaging for early detection of hemorrhage. *J. Trauma.* 2011; 71 (2): 401–406. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318225458c>. PMID: 21825944
71. Pestel G.J., Fukui K., Kimberger O., Hager H., Kurz A., Hildebrand L.B. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *J. Surg. Res.* 2010; 160 (2): 288–293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.002>. PMID: 19482294
72. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Amplitudno-chastotnyy spektr kolebaniy kozhnogo krovotoka pri ostroi krvopotere (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.]
73. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Vliyaniye perfortorana na regulyatsiyu kozhnogo krovotoka pri ostroi krvopotere (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of perfluorane on the regulation of skin blood flow in acute blood loss: (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2015; 11 (6): 19–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-19-27>. [In Russ.]
74. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri

Review

54. Meyer J.U., Borgström P., Lindbom L., Intaglietta M. Vasomotion patterns in skeletal muscle arterioles during changes in arterial pressure. *Microvasc. Res.* 1988; 35 (2): 193–203. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(88\)90062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(88)90062-3). PMID: 3367792
55. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol* (1985). 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
56. Rücker M., Strobel O., Vollmar B., Roesken F., Menger M.D. Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279 (2): H550–H558. PMID: 10924053
57. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.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
58. Dubin A., Pozo M.O., Ferrara G., Murias G., Martins E., Canullán C., Canales H.S., Kanoore Edul V.S., Estenssoro E., Ince C. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (3): 556–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1385-0>. PMID: 19127356
59. Torres Filho I.P., Contaijer Junior D., Garcia S., Neves L. da S. Vasomotion in rat mesentery during hemorrhagic hypotension. *Life Sci.* 2001; 68 (9): 1057–1065. PMID: 11212869
60. Fruchterman T.M., Spain D.A., Wilson M.A., Harris P.D., Garrison R.N. Complement inhibition prevents gut ischemia and endothelial cell dysfunction after hemorrhage/resuscitation. *Surgery.* 1998; 124 (4): 782–791. <http://dx.doi.org/10.1067/msy.1998.91489>. PMID: 9781002
61. Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M. Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200206000-00007>. PMID: 12045631
62. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J., Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8 Pt 1): 1526–1530. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.164.8.2009065>. PMID: 11704607
63. 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
64. Bond R.F., Bond C.H., Johnson G. 3rd. Intrinsic versus extrinsic regional vascular control during hemorrhagic hypotension and shock. *Circ. Shock.* 1986; 18 (2): 115–129. PMID: 3948337
65. Chun K., Zhang J., Biewer J., Ferguson D., Clemens M.G. Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. *Shock.* 1994; 1 (1): 3–9. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199401000-00002>. PMID: 7743324
66. Legrand M., Mik E.G., Balestra G.M., Lutter R., Pirracchio R., Payen D., Ince C. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 119–127. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c4a5e2>. PMID: 19996951
67. Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J. Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.003>. PMID: 26093177
68. Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone. Overview. *Anesthesiology.* 1993; 79 (6): 1368–1380. <http://dx.doi.org/10.1097/00005342-199312000-00029>. PMID: 8267212
69. Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (6 Pt 2): H1706–H1715. PMID: 1750529
70. Vetterlein F., Schmidt G. Effects of propranolol and epinephrine on density of capillaries in rat heart. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (2 Pt 2): H189–H196. PMID: 6696131
71. Grover G.J., Weiss H.R. Coronary adjustments to graded hypotension in rabbits. *Circ. Shock.* 1987; 23 (1): 71–80. PMID: 3690816
72. Horton J.W. Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ. Shock.* 1989; 28 (1): 23–35. PMID: 2731319
73. Parker J.L., Shelton J.A., Defily D.V., Gute D., Laughlin M.H., Adams H.R. Coronary vascular function after hemorrhagic hypotension in dogs. *Circ. Shock.* 1993; 41 (2): 119–129. PMID: 8242880
74. Adachi T., Hori S., Miyazaki K., Nakagawa M., Inoue S., Ohnishi Y., Nakazawa H., Aikawa N., Ogawa S. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates myocardial ischemia in hemorrhagic shock in constant pressure model. *Shock.* 1998; 9 (3): 204–209. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199803000-00008>. PMID: 9525328
75. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2009; 80 (6): 707–712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.001>. PMID: 19362408
- 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.]
50. Borgström P., Bruttig S.P., Lindbom L., Intaglietta M., Arfors K.E. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (1 Pt 2): H190–H196. PMID: 2375405
51. Zhao K.S., Junker D., Delano F.A., Zweifach B.W. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 143–153. PMID: 2931578
52. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
53. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2145–H2157. PMID: 10600832
54. Meyer J.U., Borgström P., Lindbom L., Intaglietta M. Vasomotion patterns in skeletal muscle arterioles during changes in arterial pressure. *Microvasc. Res.* 1988; 35 (2): 193–203. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(88\)90062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(88)90062-3). PMID: 3367792
55. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol* (1985). 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
56. Rücker M., Strobel O., Vollmar B., Roesken F., Menger M.D. Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279 (2): H550–H558. PMID: 10924053
57. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.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
58. Dubin A., Pozo M.O., Ferrara G., Murias G., Martins E., Canullán C., Canales H.S., Kanoore Edul V.S., Estenssoro E., Ince C. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (3): 556–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1385-0>. PMID: 19127356
59. Torres Filho I.P., Contaijer Junior D., Garcia S., Neves L. da S. Vasomotion in rat mesentery during hemorrhagic hypotension. *Life Sci.* 2001; 68 (9): 1057–1065. PMID: 11212869
60. Fruchterman T.M., Spain D.A., Wilson M.A., Harris P.D., Garrison R.N. Complement inhibition prevents gut ischemia and endothelial cell dysfunction after hemorrhage/resuscitation. *Surgery.* 1998; 124 (4): 782–791. <http://dx.doi.org/10.1067/msy.1998.91489>. PMID: 9781002
61. Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M. Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200206000-00007>. PMID: 12045631
62. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J., Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8 Pt 1): 1526–1530. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.164.8.2009065>. PMID: 11704607
63. 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
64. Bond R.F., Bond C.H., Johnson G. 3rd. Intrinsic versus extrinsic regional vascular control during hemorrhagic hypotension and shock. *Circ. Shock.* 1986; 18 (2): 115–129. PMID: 3948337
65. Chun K., Zhang J., Biewer J., Ferguson D., Clemens M.G. Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. *Shock.* 1994; 1 (1): 3–9. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199401000-00002>. PMID: 7743324
66. Legrand M., Mik E.G., Balestra G.M., Lutter R., Pirracchio R., Payen D., Ince C. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 119–127. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c4a5e2>. PMID: 19996951
67. Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J. Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.003>. PMID: 26093177
68. Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone. Overview. *Anesthesiology.* 1993; 79 (6): 1368–1380. <http://dx.doi.org/10.1097/00005342-199312000-00029>. PMID: 8267212
69. Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (6 Pt 2): H1706–H1715. PMID: 1750529
70. Vetterlein F., Schmidt G. Effects of propranolol and epinephrine on density of capillaries in rat heart. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (2 Pt 2): H189–H196. PMID: 6696131

76. Ремизова М.И., Гербут К.А. Роль оксида азота в развитии централизации кровообращения при геморрагическом шоке в эксперименте. *Бюл. экстр. биологии и медицины*. 2014; 157 (1): 27–29. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2482-4>. PMID: 24906962
77. Horton J.W., Poehlmann D.S. Regional coronary blood flow in canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 1987; 23 (4): 271–283. PMID: 3690819
78. Kleen M., Habler O., Meisner F., Kemming G., Pape A., Messmer K. Effects of primary resuscitation from shock on distribution of myocardial blood flow. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 88 (2): 373–385. PMID: 10658001
79. Dolgikh V.T., Meerson P.Z., Merginsky E.M., Rusakov V.V., Korpacheva O.V. Functional metabolic heart impairment after acute lethal hemorrhage followed by resuscitation. *Resuscitation*. 1991; 21 (2–3): 181–190. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(91\)90045-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(91)90045-Z). PMID: 1650021
80. Kontos H.A., Wei E.P. Oxygen-dependent mechanisms in cerebral autoregulation. *Ann. Biomed. Eng.* 1985; 13 (3–4): 329–334. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02584251>. PMID: 4037462
81. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161–192. PMID: 2201348
82. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147–158. PMID: 3289019
83. Waschke K.F., Riedel M., Lenz C., Albrecht D.M., van Ackern K., Kuschinsky W. Regional heterogeneity of cerebral blood flow response to graded pressure-controlled hemorrhage. *J. Trauma*. 2004; 56 (3): 591–603. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000075335.35705.E2>. PMID: 15128131
84. Slater G., Vladeck B.C., Bassin R., Brown R.S., Shoemaker W.C. Sequential changes in cerebral blood flow and distribution of flow within the brain during hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1975; 181 (1): 1–4. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197501000-00001>. PMID: 1119856
85. 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): H40–H51. PMID: 6742212
86. Werner C., Lu H., Engelhard K., Unbehaun N., Kochs E. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (2): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000160586.71403.A4>. PMID: 16037169
87. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253–H1262. PMID: 10199850
88. Александрин В.В. Сохранение постоянства напряжения сосудистых стенок пияльных артериол при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6 (4): 56–59.
89. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banskillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277–283. <http://dx.doi.org/10.1159/000179186>. PMID: 9049705
90. Faraci F.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J. Hypertens Suppl.* 1989; 7 (4): S61–S64. PMID: 2681598
91. 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
92. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531–536. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F>. PMID: 12352492
93. Cavus E., Meybohm P., Doerges V., Hugo H.H., Steinfath M., Nordstroem J., Scholz J., Bein B. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation*. 2009; 80 (5): 567–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.01.013>. PMID: 19217706
94. Navarro L.H., Lima R.M., Khan M., Dominguez W.G., Voigt R.B., Kinsky M.P., Mileski W.J., Kramer G.C. Continuous measurement of cerebral oxygen saturation (rSO₂) for assessment of cardiovascular status during hemorrhagic shock in a swine model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): 140–146. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182606372>. PMID: 22847085
95. Sun N., Luo W., Li L.Z., Luo Q. Monitoring hemodynamic and metabolic alterations during severe hemorrhagic shock in rat brains. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (2): 175–184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.11.017>. PMID: 24439331
96. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 47–52.
71. Grover G.J., Weiss H.R. Coronary adjustments to graded hypotension in rabbits. *Circ. Shock*. 1987; 23 (1): 71–80. PMID: 3690816
72. Horton J.W. Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ. Shock*. 1989; 28 (1): 23–35. PMID: 2731319
73. Parker J.L., Shelton J.A., Defily D.V., Gute D., Laughlin M.H., Adams H.R. Coronary vascular function after hemorrhagic hypotension in dogs. *Circ. Shock*. 1993; 41 (2): 119–129. PMID: 8242880
74. Adachi T., Hori S., Miyazaki K., Nakagawa M., Inoue S., Ohnishi Y., Nakazawa H., Aikawa N., Ogawa S. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates myocardial ischemia in hemorrhagic shock in constant pressure model. *Shock*. 1998; 9 (3): 204–209. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199803000-00008>. PMID: 9525328
75. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2009; 80 (6): 707–712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.001>. PMID: 19362408
76. Ремизова М.И., Гербут К.А. Роль оксида азота в развитии централизации кровообращения при геморрагическом шоке в эксперименте. [Role of nitric oxide in development of centralization of blood circulation upon experimental hemorrhagic shock]. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2014; 157 (1): 27–29. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2482-4>. PMID: 24906962. [In Russ.]
77. Horton J.W., Poehlmann D.S. Regional coronary blood flow in canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 1987; 23 (4): 271–283. PMID: 3690819
78. Kleen M., Habler O., Meisner F., Kemming G., Pape A., Messmer K. Effects of primary resuscitation from shock on distribution of myocardial blood flow. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 88 (2): 373–385. PMID: 10658001
79. Dolgikh V.T., Meerson P.Z., Merginsky E.M., Rusakov V.V., Korpacheva O.V. Functional metabolic heart impairment after acute lethal hemorrhage followed by resuscitation. *Resuscitation*. 1991; 21 (2–3): 181–190. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(91\)90045-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(91)90045-Z). PMID: 1650021
80. Kontos H.A., Wei E.P. Oxygen-dependent mechanisms in cerebral autoregulation. *Ann. Biomed. Eng.* 1985; 13 (3–4): 329–334. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02584251>. PMID: 4037462
81. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161–192. PMID: 2201348
82. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147–158. PMID: 3289019
83. Waschke K.F., Riedel M., Lenz C., Albrecht D.M., van Ackern K., Kuschinsky W. Regional heterogeneity of cerebral blood flow response to graded pressure-controlled hemorrhage. *J. Trauma*. 2004; 56 (3): 591–603. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000075335.35705.E2>. PMID: 15128131
84. Slater G., Vladeck B.C., Bassin R., Brown R.S., Shoemaker W.C. Sequential changes in cerebral blood flow and distribution of flow within the brain during hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1975; 181 (1): 1–4. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197501000-00001>. PMID: 1119856
85. 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): H40–H51. PMID: 6742212
86. Werner C., Lu H., Engelhard K., Unbehaun N., Kochs E. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (2): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000160586.71403.A4>. PMID: 16037169
87. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253–H1262. PMID: 10199850
88. Александрин В.В. Сохранение постоянства напряжения сосудистых стенок пияльных артериол при ауторегуляции мозгового кровотока. [Preservation of constant of pial arteriolar wall tension during the autoregulation of the cerebral blood flow]. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция*. 2007; 6 (4): 56–59. [In Russ.]
89. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banskillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277–283. <http://dx.doi.org/10.1159/000179186>. PMID: 9049705
90. Faraci F.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J. Hypertens Suppl.* 1989; 7 (4): S61–S64. PMID: 2681598
91. 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
92. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531–536. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F>. PMID: 12352492

Review

97. 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
98. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Effects of nitric oxide synthesis blockade and angiotensin II on blood flow and spontaneous vasomotion in the rat cerebral microcirculation. *Acta Physiol. Scand.* 1993; 148 (4): 449–454. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09581.x>. PMID: 8213199
99. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфоратора 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>
100. Wan J.J., Cohen M.J., Rosenthal G., Haitisma I.K., Morabito D.J., Derugin N., Knudson M.M., Manley G.T. Refining resuscitation strategies using tissue oxygen and perfusion monitoring in critical organ beds. *J. Trauma.* 2009; 66 (2): 353–357. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318195e222>. PMID: 19204507
101. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976: 463.
102. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol. (1985).* 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
103. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
104. 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
105. Conhaim R.L., Kluesner K.A., Watson K.E., Munoz-del-Rio A., Heisey D.M., Harms B.A. Hemorrhage progressively disturbs interalveolar perfusion in the lungs of rats. *Shock.* 2008; 29 (3): 410–416. <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e318145a342>. PMID: 17704732
106. Андреева С.А., Долгих В.Т. Структурно-функциональные изменения артерий малого круга кровообращения в отдаленном постгеморрагическом периоде. *Общая реаниматология.* 2008; 4 (6): 27–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-27>
93. Cavus E., Meybohm P., Doerges V., Hugo H.H., Steinfath M., Nordstroem J., Scholz J., Bein B. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation.* 2009; 80 (5): 567–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.01.013>. PMID: 19217706
94. Navarro L.H., Lima R.M., Khan M., Dominguez W.G., Voigt R.B., Kinsky M.P., Mileski W.J., Kramer G.C. Continuous measurement of cerebral oxygen saturation (rSO₂) for assessment of cardiovascular status during hemorrhagic shock in a swine model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): 140–146. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182606372>. PMID: 22847085
95. Sun N., Luo W., Li L.Z., Luo Q. Monitoring hemodynamic and metabolic alterations during severe hemorrhagic shock in rat brains. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (2): 175–184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.11.017>. PMID: 24439331
96. Aleksandrin V.V. Dinamika veivlet-spektra pri autoregulyatsii mozgovogo krovotoka. [The change of wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2013; 12 (3): 47–52. [In Russ.]
97. 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
98. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Effects of nitric oxide synthesis blockade and angiotensin II on blood flow and spontaneous vasomotion in the rat cerebral microcirculation. *Acta Physiol. Scand.* 1993; 148 (4): 449–454. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09581.x>. PMID: 8213199
99. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфоратора 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>. [In Russ.]
100. Wan J.J., Cohen M.J., Rosenthal G., Haitisma I.K., Morabito D.J., Derugin N., Knudson M.M., Manley G.T. Refining resuscitation strategies using tissue oxygen and perfusion monitoring in critical organ beds. *J. Trauma.* 2009; 66 (2): 353–357. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318195e222>. PMID: 19204507
101. Folkov B., Nil E. Kровообращение. [Blood circulation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1976: 463. [In Russ.]
102. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol. (1985).* 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
103. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogeneza ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
104. 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
105. Conhaim R.L., Kluesner K.A., Watson K.E., Munoz-del-Rio A., Heisey D.M., Harms B.A. Hemorrhage progressively disturbs interalveolar perfusion in the lungs of rats. *Shock.* 2008; 29 (3): 410–416. <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e318145a342>. PMID: 17704732
106. Andreyeva S.A., Dolgikh V.T. Strukturno-funktsionalnye izmeneniya arterii malogo kruga krovoobrashcheniya v otdalennom postgemoragicheskom periode. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Late posthemorrhagic structural and functional changes in pulmonary circulation arteries. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (6): 27–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-27>. [In Russ.]

Поступила 16.04.16

Submitted 16.04.16