

Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере

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

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Comparative Aspects of the Regulation of Cutaneous and Cerebral Microcirculation During Acute Blood Loss

Ivan A. Ryzhkov, Yuri V. Zarzhetsky, Irina S. Novoderzhkina

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Цель исследования — установить особенности регуляции кожной и церебральной микрогемодициркуляции на ранних стадиях острой фиксированной по объему кровопотери с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа колебаний микрокровотока.

Материалы и методы. Эксперименты провели на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно). С целью измерения артериального давления (АД) и забора крови катетеризировали хвостовую артерию. Микрогемодициркуляцию в коже правого уха и пиаальных сосудах левой теменной области регистрировали одновременно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02; НПП «ЛАЗМА», Россия). Использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. В течение 10 мин после окончания кровопотери (постгеморрагический период) проводили регистрацию АД и запись ЛДФ-граммы. При анализе ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ); максимальная амплитуда колебаний кровотока (A_{\max}) и соответствующая ей частота (F_{\max}) в частотном диапазоне 0,01 — 0,4 Гц. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0.

Результаты. В исходном состоянии ПМ, A_{\max} и F_{\max} в мозге выше чем в коже. В постгеморрагическом периоде АД снизилось, в среднем, со 105 до 41 мм рт. ст., на этом фоне ПМ в коже снизился по сравнению с исходом на 65%, а в мозге только на 17% ($p \leq 0,0001$). В этот же период отмечалась однонаправленная динамика изменений флуксуций: в обеих исследуемых областях происходило резкое увеличение A_{\max} и снижение F_{\max} . В постгеморрагическом периоде происходило не только «замедление» флуксуций, но и их синхронизация в относительно узкой полосе частот: для кожи около 0,04 Гц (на границе эндотелиального и нейрогенного диапазона), для мозга около 0,09 Гц (нейрогенный диапазон).

Заключение. Острая кровопотеря в объеме 30% от ОЦК сопровождается однонаправленной динамикой изменений амплитудно-частотных характеристик колебаний кожного и мозгового кровотока: увеличение амплитуды, замедление и синхронизация флуксуций в узком частотном диапазоне. Результаты собственных исследований и данные литературы позволяют высказать предположение о том, что в условиях гипотензии механизмы снижения доминирующей частоты флуксуций связаны с уменьшением давления на стенки сосудов, а увеличение амплитуды — с активацией симпатoadrenalовой системы.

Ключевые слова: кожный кровоток; мозговой кровоток; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия; вейвлет-анализ; острая кровопотеря

Objective. Using laser Doppler flowmetry (LDF) and wavelet-analysis of microvascular blood flow oscillations to determine the features of regulation of cutaneous and cerebral microhemocirculation at early stages of acute fixed volume blood loss.

Materials and methods. Experiments were carried out on 31 male outbred rats weighing 300 g to 400 g. The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). The tail artery was catheterized for invasive measurement of mean blood pressure (BP) and blood withdrawal. The LDF method (ЛАКК-02 device, LAZMA, Russia) was used to record microvascular blood flow simultaneously in the right ear and the pial vessels of the left parietal region. An acute fixed-volume hemorrhage model was used. The target blood loss volume was 30% of the total blood volume (TBV). Within 10 minutes after the end of hemorrhage (posthemorrhagic period), the blood pressure and the LDF-gram were recorded. The following LDF-gram parameters were analyzed: the mean

Адресс для корреспонденции:

Иван РЫЖКОВ
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ivan Ryzhkov
E-mail: riamed21@gmail.com

value of IP; the maximum amplitude of blood flow oscillations (Amax) and the corresponding frequency (Fmax) in the frequency band 0.01–0.4 Hz. Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0.

Results. At baseline, the values of IP, Amax and Fmax in the brain were higher than in the skin. At posthemorrhagic period, BP decreased, on average, from 105 to 41 mm Hg. Against this background, IP in the skin decreased by 65%, while in the brain it reduced only by 17%, as compared with the baseline values ($P \leq 0,0001$). In the same time these organs were characterized by a unidirectional dynamics of patterns of fluxmotion. In both investigated organs, Amax increased sharply, and Fmax decreased. In posthemorrhagic period, fluxmotion not only «slowed down», but was also synchronized in a relatively narrow frequency band: for the skin Fmax was about 0.04 Hz (at the border of the endothelial and neurogenic band), for the brain about 0.09 Hz (neurogenic range).

Conclusion. Acute blood loss at a volume of 30% of TBV is accompanied by the unidirectional dynamics of changes in the amplitude and frequency characteristics of cutaneous and cerebral blood flow oscillations: an increase in the amplitude, slowing down and synchronization of the fluxmotion in a narrow frequency band. The results of present study and literature data allow assuming that during hypotension, the mechanisms for reducing the dominant fluxmotion pattern frequency are associated with a decrease in pressure on the vessel walls, while an increase in amplitude is associated with the activation of the sympathoadrenal system.

Keywords: skin; brain; microcirculation; laser Doppler flowmetry; wavelet analysis; acute blood loss

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-18-27

Введение

В патогенезе тяжелой острой кровопотери выделяют несколько факторов, важнейшими из которых являются гиповолемия, снижение кислородной емкости крови (анемия) и гипоперфузия тканей. Действие этих факторов ведет к развитию гипоксии и повреждению клеток с последующей органной дисфункцией. С другой стороны, первичные гемодинамические и метаболические нарушения запускают в организме комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восстановление гомеостаза [1]. Централизация кровообращения, наряду с мобилизацией депонированной крови и аутогемодилюцией, является одной из ранних компенсаторно-приспособительных реакций организма на кровопотерю. Суть ее заключается в перераспределении сердечного выброса в пользу жизненно важных органов (сердце и мозг), за счет вазоконстрикции в регионах менее чувствительных к ишемии (кожа, мышцы, желудочно-кишечный тракт). При этом, тонус сосудов в том или ином сосудистом бассейне определяется не только активацией симпато-адреналовой системы, но и тесным ее взаимодействием с другими регуляторными факторами, такими как эндотелиальная, местная метаболическая и собственно миогенная регуляция сосудистого тонуса. Поэтому изменения регионарного кровотока и микроциркуляции при острой кровопотере могут значительно различаться в органах с разными морфологическими и функциональными особенностями кровоснабжения [2].

Кровоснабжение кожи при острой кровопотере значительно снижается, что в клинических условиях проявляется бледностью (иногда мраморностью) кожного покрова и снижением периферической температуры тела. В экспериментальных и клинических исследованиях при геморрагическом шоке в коже наблюдались выраженная вазоконстрикция, снижение перфузии и микроциркуляторные нарушения [3, 4]. Головной мозг является жизненно важным орга-

Introduction

Several factors have been identified in the pathogenesis of severe acute blood loss. The most important factors include hypovolemia, decreased oxygen-carrying capacity of blood (anemia), and tissue hypoperfusion. Impact of these factors leads to the development of hypoxia and cell injury followed by organ dysfunction. On the other hand, initial hemodynamic and metabolic alterations trigger a set of compensatory and adaptive reactions in the body to restore the homeostasis [1]. The centralization of circulation, along with the mobilization of deposited blood and auto-hemodilution, is one of the initial compensatory-adaptive body responses to blood loss. Its essence lies in the redistribution of cardiac output in favor of the vital organs (heart and brain), through the vasoconstriction in regions which are less sensitive to ischemia (skin, muscle, gastrointestinal tract). At that, vascular tone in a particular vascular region is determined not only by the activation of sympathoadrenal system, but also close interaction of this system with other regulatory factors, such as endothelial, local metabolic and myogenic regulation of vascular tone. Therefore, regional blood flow and microvascular alterations in the acute blood flow can vary significantly in organs with different morphological and functional features of blood supply [2].

Cutaneous blood supply is significantly reduced in acute blood loss. In clinical setting this is manifested through pale (sometimes mottled) skin and decreased peripheral body temperature. In experimental and clinical studies, severe vasoconstriction, decreased perfusion and microcirculatory disturbances were observed in the skin during hemorrhagic shock [3, 4]. The brain is a vital organ thence during acute hemorrhage its blood supply is maintained at a relatively constant level. This is due both to a pronounced ability of cerebral vessels to blood flow autoregulation and the centralization of circulation [5, 6]. Compensatory possibilities, however, are not unlimited. In severe hemorrhagic shock or under the influence of additional aggravating factors the cerebral blood flow is reduced,

ном, поэтому при острой кровопотере его кровоснабжение поддерживается на относительно постоянном уровне. Это обусловлено как выраженной способностью церебральных сосудов к ауторегуляции кровотока, так и централизацией кровообращения [5, 6]. Однако резервы компенсаторных возможностей не безграничны. При тяжелом геморрагическом шоке или действии дополнительных отягчающих факторов мозговой кровотока снижается, что сопровождается развитием энцефалопатии и гипоксических повреждений мозга [7, 8].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) позволяет не только исследовать величину кровотока на уровне микроциркуляции, но и с помощью математического анализа его колебаний (флаксмоций, от англ. fluxmotion) оценить активность механизмов регуляции микроциркуляции [9]. Ранее в эксперименте уже было показано, что острая кровопотеря и последующая реперфузия сопровождаются существенными изменениями амплитудно-частотного спектра флаксмоций в коже [10] и мозге [11, 12], что отражает изменение активности факторов регуляции микроциркуляции. Однако в доступной литературе не найдено работ, посвященных изучению сравнительных аспектов кожной и мозговой микроциркуляции с анализом флаксмоций при острой кровопотере.

Цель настоящего экспериментального исследования: установить особенности регуляции кожной и церебральной микрогемодикуляции на ранних стадиях острой фиксированной по объему кровопотери с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа колебаний микротока.

Материал и методы

Эксперименты провели на 31 беспородных крыс-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезию поддерживали повторными внутривенными инъекциями анестетика (нембутал 10 мг/кг по требованию). С целью инвазивного измерения среднего артериального давления (АД) и забора крови катетеризировали хвостовую артерию. Катетер периодически промывали раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 50 ЕД/мл).

Голову животного фиксировали в специальном станке. После срединного разреза кожи и мягких тканей головы, с помощью бура выполнили краниотомию в левой теменной области (диаметр отверстия 2 мм, координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва). Твердую мозговую оболочку и тонкий внутренний слой кости оставляли интактными, увлажняли физиологическим раствором.

Кровоток в неокортексе и коже уха крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Суть метода ЛДФ состоит в оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим лазерным излучением и анализе излучения, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов [13, 14]. Отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) излучение имеет доплеровское смещение частоты относительно

which is accompanied by the development of encephalopathy and hypoxic brain damage [7, 8].

The laser Doppler flowmetry (LDF) allows not only to investigate the microcirculatory blood flow, but also to assess the regulatory mechanisms of microcirculation by means of a mathematical analysis of blood flow oscillations (fluxmotions) [9]. Previously in experimental settings it had been already shown that the acute blood loss and subsequent reperfusion were accompanied by significant changes in the amplitude and frequency of fluxmotions in the skin [10], and brain [11, 12], which reflected a change in activity of the regulatory factors of microcirculation. However, no studies on the comparative aspects of cutaneous and cerebral microcirculation with fluxmotion analysis in acute blood loss have been published.

The purpose of the study was to characterize the features of cutaneous and cerebral microcirculation in the early stages of acute fixed-volume blood loss using LDF and wavelet analysis.

Materials and Methods

Experimental studies were started after the approval by the Ethical Committee of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology. Experiments were carried out on 31 male outbred rats weighing 300g to 400g during spontaneous breathing, at a room temperature of 20–22°C. The animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). Anesthesia was maintained by additional intraperitoneal injections of the anesthetic (pentobarbital 10 mg/kg as required). The caudal artery was catheterized for invasive measurement of the average blood pressure (BP) and blood withdrawal. The catheter was flushed intermittently with saline solution (0.1 ml) containing 50 IU/ml of unfractionated heparin.

Heads of anesthetized rats were firmly fixed using a special device. After a midline incision of skin and soft tissues of the head, a craniotomy was performed in the left site of the parietal bone using a drill (the hole diameter was 2 mm, the coordinates of the center were as follows: 3 mm caudal from Bregma and 2 mm to the left from the sagittal suture). The dura mater and a thin inner layer of the bone remained intact and were moistened with the saline.

The cerebral blood flow in rat's neocortex and cutaneous blood flow in the rat's ear were recorded by LDF. The purpose of the LDF is a non-invasive optical tissue sensing using monochromatic laser and analysis of the radiation reflected from moving red blood cells [13, 14]. The reflected radiation from moving red blood cells has a Doppler shift relative to the probe beam. This variable component of the reflected signal is proportional to the number of red blood cells in the investigated area and to their velocity. Then the computer software calculates the index of perfusion (IP) that reflects the tissue perfusion level in the tested volume of the tissue (about 1 mm³) per time unit and is measured in arbitrary perfusion units (PU).

Variations of the IP represent a complex function that includes different harmonic components. Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify these harmonic components. For this purpose, the wavelet analysis with high resolution have been used [15]. Spectral decomposition of LDF-gram into harmonic components enables one to determine the amplitude and frequency charac-

зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. В результате компьютерной обработки отраженного сигнала формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм³) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Колебания ПМ во времени представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразовании Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [15], отличающийся высокой разрешающей способностью. Спектральное разложение ЛДФ-граммы дает возможность определить амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока на микроциркуляторном уровне (флаксмоций).

В данной работе использовали подход к анализу флаксмоций, подразумевающий выделение максимальной амплитуды колебаний микрокровотока (A_{\max}) и соответствующей ей частоты (F_{\max}). Такой подход позволяет выявить доминирующую амплитудно-частотную составляющую флаксмоций при изменении функционального состояния организма, особенно при регистрации так называемых «медленно-волновых» флаксмоций (*англ.* slow-wave flowmotion) [16], которые часто выявлялись в наших экспериментах в постгеморрагическом периоде.

По данным литературы используется также другая методика анализа флаксмоций. В основе ее лежит выделение нескольких частотных диапазонов, в рамках которых с помощью вейвлет-анализа определяются соответствующие максимальные амплитуды колебаний микрокровотока [9, 15]. Границы отдельного частотного диапазона определяются природой конкретного механизма регуляции микроциркуляции, а максимальная амплитуда отражает активность данного механизма во время ЛДФ-метрии. Т.е. спектральный анализ флаксмоций позволяет оценить состояние механизмов регуляции микрогемодикуляции и изменение их активности под влиянием различных факторов. Среди механизмов регуляции микрогемодикуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. В данном случае ритмические колебания кровотока в микроциркуляторном русле (флаксмоции) обусловлены ритмическими колебаниями диаметра микрососудов, прежде всего, артериол (вазомоциями). Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный — 0,04–0,15 Гц, миогенный — 0,15–0,4 Гц, дыхательный — 0,4–2 Гц, пульсовой — 2–5 Гц [17]. В исследовании В. В. Александрина [18] колебания мозгового кровотока ней-

теристических blood flow oscillations at the microcirculatory level (fluxmotion).

In this study, we applied an approach to fluxmotion analysis that involved an allocation of a maximum amplitude of microvascular blood flow oscillations (A_{\max}) and the corresponding frequency (F_{\max}). This approach allows identifying the dominant amplitude and frequency component of fluxmotion during changes in the functional state of the organism, especially during the registration of so-called «slow wave» fluxmotion [16], which is often detected in our experiments in the posthemorrhagic period.

According to the literature, the other method of fluxmotion analysis is also used. It is based on the selection of multiple frequency bands within which the corresponding maximum amplitudes of microvascular blood flow oscillations are determined using wavelet analysis [9, 15]. The boundaries of a single frequency band are determined by the nature of the specific mechanism of blood flow regulation, and the maximum amplitude reflects the activity of this mechanism during LDF registration. Thus, the spectral analysis of fluxmotion allows assessing the state of regulatory mechanisms of microcirculation and changing their activity under the influence of various factors. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors. Active blood flow modulation factors are endothelial, neurogenic and myogenic mechanisms of vascular lumen regulation. These factors modulate the blood flow affecting the vascular wall, are released through muscular component of the latter creating oscillations in the blood flow through vasoconstriction and vasodilation alternation. In this case, rhythmic blood flow oscillations in the microvasculature (fluxmotion) are caused by rhythmic oscillations in the diameter of microvessels, primarily, arterioles (vasomotions). Passive factors cause oscillations of blood flow outside the microvasculature. These are a pulse wave from the arteries and the «respiratory pump» from the veins.

In laboratory animals, for each of five mentioned blood flow regulatory mechanisms (for the skin), the characteristic frequency bands were as follows: endothelial (A_e) — 0.01–0.04 Hz, neurogenic (A_n) — 0.04–0.15 Hz, myogenic (A_m) — 0.15–0.4 Hz, respiratory (A_r) — 0.4–2 Hz, pulse (A_p) — 2–5 Hz [17]. A study by V. V. Alexandrin [18] demonstrated that the cerebral blood flow oscillations of neurogenic (sympathetic adrenergic) origin were recorded within the band 0.04–0.126 Hz.

Probe No.1 of device LAKK-02 (SPE «LAZMA», Russia; wavelength: 0.63 μ m) was set over the inner surface of the right ear and probe No.2 was mounted above the trephine opening prepared in advance with a minimal clearance. Care was taken to place the probe at areas with minimal vascularization. The LDF-gram registration was performed simultaneously in the skin and brain for 8–10 min at each stage of the experiment. When there were significant «noise factors» (due to the movements of the rat, external noise etc.) LDF-gram fragments that lasted at least for 4 minutes (without «noise») were allocated. The following LDF-gram parameters were analyzed: the mean value of IP within the registration time interval; the maximum amplitude of blood flow oscillations (A_{\max}) and the corresponding frequency (F_{\max}) within the frequency band of 0.01–0.4 Hz.

We employed an acute fixed-volume hemorrhage model that allows evaluating the natural course of the pathological process in posthemorrhagic period [19]. The circulating blood volume (CBV) was calculated as 6.5% of rat's body weight [20, 21]. The target blood loss volume was 30% of CBV. Blood was withdrawn by means of a syringe in

рогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц.

Световой зонд №1 двухканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия; длина волны 0,63 мкм) устанавливали над внутренней поверхностью правого уха, зонд №2 — над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществляли одновременно в коже и мозге на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделяли фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. При анализе каждой ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: среднее значение ПМ в интервале времени регистрации; максимальная амплитуда колебаний кровотока (A_{max}) и соответствующая ей частота (F_{max}) в частотном диапазоне 0,01–0,4 Гц.

В данной работе использовали модель острой фиксированной по объему кровопотери, позволяющей оценить естественное течение патологического процесса в постгеморрагическом периоде [19]. ОЦК крысы рассчитывали как 6,5% от массы тела [20, 21]. Целевой объем кровопотери составил 30% от ОЦК. Кровь забирали шприцем из хвостовой артерии, тремя равными порциями (по 10% ОЦК) в течение 20 мин (1-я, 10-я и 20-я минуты).

Регистрацию среднего АД и запись ЛДФ-граммы проводили в исходном состоянии (через 20 мин стабилизации после подготовительных процедур) и в течение 10 мин после третьего забора крови (постгеморрагический период).

Эвтаназию осуществляли летальной дозой анестетика (нембутал 150 мг/кг).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий соответствующих показателей в коже и мозге использовали критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни, изменения показателя после кровопотери по сравнению с исходом — парный критерий T Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализируемые величины представили в виде: Me (25%; 75%). Объем кровопотери представили в виде среднего значения (M) и ошибки средней (m).

Результаты и обсуждение

Объем кровопотери составил $6,5 \pm 0,2$ мл. Основные результаты данной работы приведены в таблице. В исходном состоянии, на фоне нормального для крысы среднего АД значения ПМ в мозге были почти в 3 раза выше, чем в коже. Полученные различия в перфузии кожи и мозга ожидаемы и соответствуют известным анатомо-функциональным особенностям кровоснабжения этих органов [2]. В частности, мозговой кровоток поддерживается на относительно высоком уровне даже в состоянии функционального покоя и наркоза, ввиду постоянно высоких энергетических потребностей мозга. Энергетические потребности кожи значительно ниже, а увеличение кожного кровотока обычно является проявлением терморегуляции при гипертермии и осуществляется за счет открытия артериовенозных анастомозов (шунтов).

three equal portions (10% of the CBV) during 20 min (1st, 10th and 20th minute).

Registration of mean blood pressure (BP) and LDF-gram was performed at a baseline (20 min after animal stabilization) and within 10 minutes after the third step of blood loss (posthemorrhagic period).

The animals were euthanized by an injection of a lethal dose of pentobarbital (150 mg/kg).

Statistical processing of the data was performed using the Statistica 7.0 software. To assess the significance of differences between the same parameters in the skin and the brain the Mann-Whitney U test was used. To assess the significance of parameter changed after the blood loss as compared to the baseline, a Wilcoxon signed-rank test was employed. Differences were considered significant at $P < 0.05$. The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges: Me (25%, 75%). The amount of blood loss was reported as a mean (M) and a standard error of the mean (m).

Results and Discussion

The volume of the blood loss was 6.5 ± 0.2 ml. The main results of this study are presented in the Table. At the baseline, against the background of a normal mean BP for rats, the values of IP in the brain were almost 3 times higher than that in the skin. The obtained differences in the skin and brain perfusion are expected and correspond to known anatomical and functional features of the blood supply of these organs [2]. Particularly, the cerebral blood flow is maintained at a relatively high level even at a rest and anesthesia, due to constantly high demand of the brain in energy. The energy demand of the skin seems much lower. The increase in skin blood flow is generally a manifestation of thermoregulation during hyperthermia and carried out through the opening of arteriovenous anastomoses (shunts).

The frequency band (0.01–0.4 Hz) used in this study for spectral analysis of fluxmotion contains information about all three factors of active regulation of microcirculation (endothelium, neurogenic influence and intrinsic activity of smooth muscle cells). The use of such a «generalized» band was justified among others by data on the relative conventionality of corresponding subbands delimitation. For example, sympathetic denervation in an experiment on rats led to a change in fluxmotion amplitudes not only in the neurogenic band, but also in the whole «active» one [22].

Wavelet analysis of LDF-grams at the baseline revealed differences between the amplitude and frequency characteristics of perfusion oscillations in the skin and brain. Both A_{max} and corresponding F_{max} in the brain were higher than those in the skin (Table). Subtle differences of skin and brain in A_{max} is apparently due to the fact that the absolute value of A_{max} is largely determined by the anatomical and functional characteristics of the investigated organ and the heterogeneity of its perfusion.

It was noteworthy that the studied organs differed in the dominant fluxmotion frequency at the baseline: 0.06 (0.03; 0.17) Hz in the skin vs 0.16 (0.1; 0.24) Hz in the brain. Given the above frequency bands for rats (see the section «Materials and Methods»), we

Изменения параметров кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере. Ме (25%; 75%). Changing the parameters of cutaneous and cerebral microcirculation in acute blood loss. Me (25%; 75%).

Stage of experiment	Skin			Brain			BP, mmHg
	IP, PU	A _{max} , PU	F _{max} , Hz	IP, PU	A _{max} , PU	F _{max} , Hz	
Baseline	6,5 (4,6; 8,2)	0,11 (0,07; 0,13)	0,06 (0,03; 0,17)	18,6* (17,0; 23,0)	0,19* (0,16; 0,23)	0,16* (0,1; 0,24)	105 (100; 115)
Posthemorrhagic period	2,3** (1,8; 4,3)	0,41** (0,19; 0,75)	0,04# (0,04; 0,04)	15,4* ** (13,5; 20,0)	1,0* ** (0,8; 1,5)	0,09# * (0,08; 0,1)	41** (35; 46)

Note. * – $P \leq 0.0007$ vs corresponding parameter in the skin at the same stage of the experiment; ** – $P \leq 0.0001$ vs Baseline; # – $P \leq 0.005$ vs Baseline.

PU – perfusion unit; IP – the index of perfusion, PU; A_{max} – the maximum amplitude of fluxmotion in the band of 0,01–0,4 Hz, PU; F_{max} – fluxmotion frequency, corresponding to A_{max}, Hz; BP – blood pressure.

Примечание. Stage of experiment – этап эксперимента; Skin – кожа; Brain – мозг; BP – среднее артериальное давление; IP, PU – показатель микроциркуляции, перфузионные единицы; A_{max} – максимальная амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,01–0,4 Гц; F_{max} – частота флуксмоций, соответствующая A_{max}, Гц; Baseline – исходное состояние; Posthemorrhagic period – постгеморрагический период. * – $p \leq 0,0007$ по сравнению с соответствующим показателем в коже в тот же период наблюдения; ** – $p \leq 0,0001$ по сравнению с исходным значением этого показателя; # – $p \leq 0,005$ по сравнению с исходным значением этого показателя.

Частотный диапазон (0,01–0,4 Гц), использованный в данной работе для спектрального анализа флуксмоций, несет в себе информацию о всех 3-х факторах активной регуляции микрогемодинамики (эндотелий, нейрогенные влияния и собственная активность гладкомышечных клеток). Одним из аргументов в пользу использования такого «обобщенного» диапазона послужили данные об относительной условности выделения границ соответствующих поддиапазонов. Например, симпатическая денервация в эксперименте на крысах приводила к изменению амплитуд флуксмоций во всем «активном» частотном диапазоне, а не только в собственно нейрогенном [22].

Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм в исходном состоянии выявил различия между амплитудно-частотными характеристиками колебаний микрокровотока в коже и мозге. Как A_{max}, так и соответствующая ей F_{max} в мозге оказались выше чем в коже (таблица). Слабо выраженное различие кожи и мозга по A_{max}, по-видимому, связана с тем, что абсолютная величина A_{max} во многом определяется анатомо-функциональными особенностями исследуемого органа и гетерогенностью его перфузии.

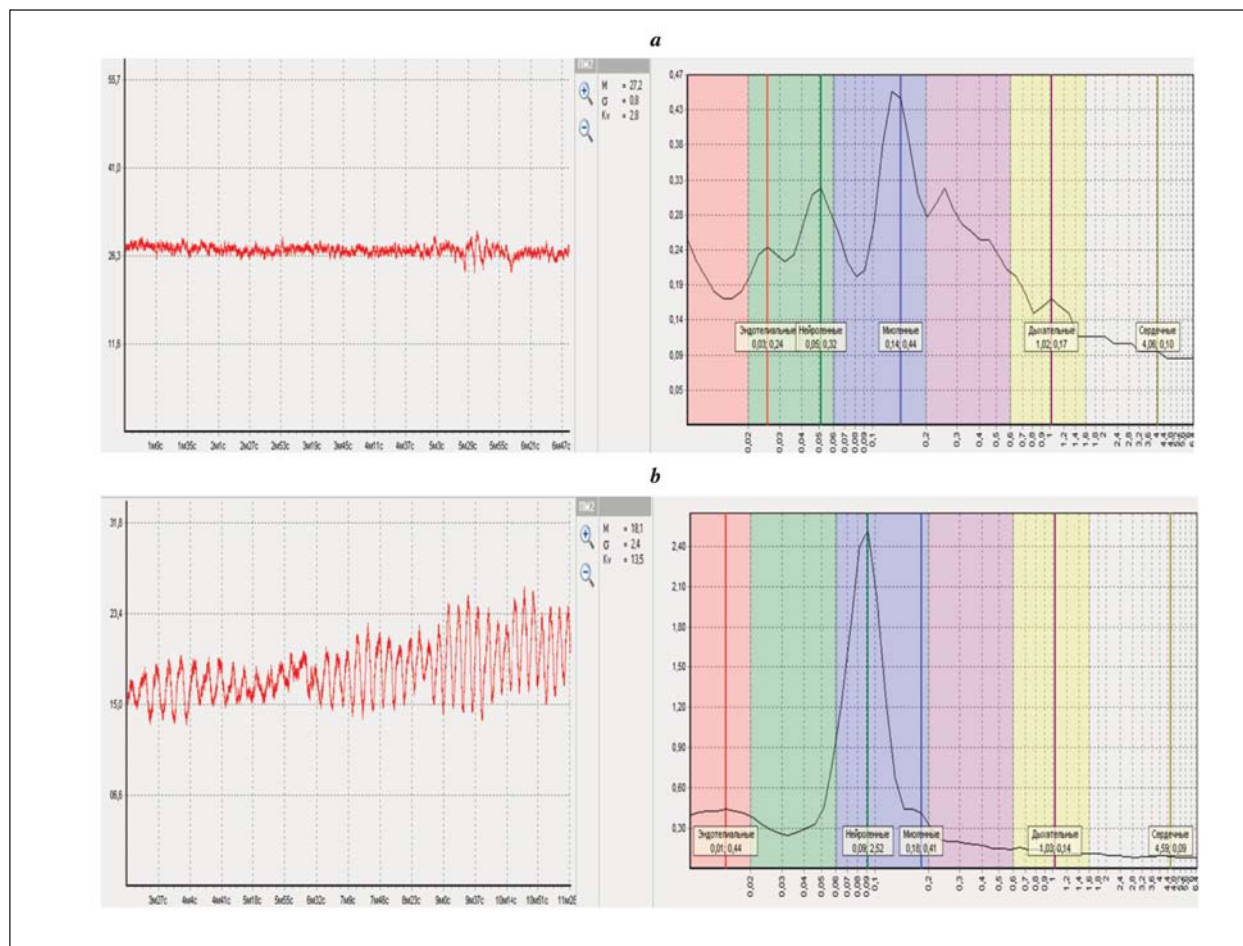
Примечательным оказалось различие исследуемых органов по доминирующей частоте флуксмоций в исходном состоянии: 0,06 (0,03; 0,17) Гц в коже vs 0,16 (0,1; 0,24) Гц в мозге. С учетом приведенных выше (см. раздел «Материалы и методы») частотных диапазонов для крыс, можно заключить, что доминирующим фактором регуляции микроциркуляции в коже являются симпатические адренергические влияния, в то время как в мозге доминирующей является собственно миогенная регуляция сосудистого тонуса. Полученные данные в целом соответствуют общепринятым представлениям об особенностях регуляции сосудистого тонуса в коже и мозге [23, 24]. На рисунке, а приведен характерный пример ЛДФ-граммы мозгового кровотока и ее вейвлет-анализа в исходном состоянии.

В постгеморрагическом периоде отмечали развитие выраженной артериальной гипотензии

can conclude that the sympathetic adrenergic influences are the dominant factor in the regulation of cutaneous microcirculation, while in the brain the dominant is the intrinsic myogenic regulation of the vascular tone. The findings are consistent with the generally accepted ideas about the peculiarities of vascular tone regulation in the skin and brain [23, 24]. Figure shows a typical example of cerebral blood flow LDF-gram and its wavelet analysis at the baseline.

In the posthemorrhagic period, severe arterial hypotension developed (see Table), the severity of which corresponded to the volume and rate of blood loss in the selected experimental model. Against this background, IP in the skin decreased by 65%, while in the brain it reduced only by 17%. These results indicate a relative preservation of cerebral microcirculation in the early posthemorrhagic period. It is in good agreement with the results of another experimental study in which microcirculation in the pial vessels and the mucosa of the cheek was compared using orthogonal polarization spectroscopy (a kind of video microscopy) [20]. Interpreting IP changes in the brain one should take into account that according to different authors the lower limit of cerebral blood flow autoregulation is at the level of 50–60 mm Hg (for mean BP) and depends on a number of factors [24, 25]. It is interesting to note that the use of barbiturates in the experimental model of acute blood loss reduced the lower limit of autoregulation to 40 mmHg, i.e. barbiturates increased the resistance of cerebral blood flow to hypotension [26].

Despite the obvious differences in the ability of skin and pial vessels to autoregulate blood flow (different degrees of IP decrease at the same level of hypotension), in the post-hemorrhagic period these organs were characterized by the unidirectional dynamics of fluxmotion changes. In both investigated organs, A_{max} increased sharply, and F_{max} decreased. The LDF-gram in this period was characterized by the appearance of high-amplitude («slow wave») perfusion oscillations, which during the wavelet analysis were manifested in the form of high «peaks» usually within the neurogenic frequency band [10, 12, 27, 28].



Пример ЛДФ-граммы локального мозгового кровотока крысы (слева) и ее вейвлет-анализа (справа).

An example of LDF-gram of rat's local cerebral blood flow (left side) and its wavelet analysis (right side)

Note. *a* – at the baseline; *b* – in posthemorrhagic period against decrease in BP. For the LDF-gram: The abscissa – time, minute (M) and seconds (c); the ordinate – the index of perfusion (IP), perfusion units (PU). For LDF-gram wavelet analysis: The abscissa – fluxmotion's frequency, Hz; the ordinate – fluxmotion's amplitude, perfusion units (PU).

Примечание. *a* – в исходном состоянии; *b* – в постгеморрагическом периоде на фоне снижения АД. Для ЛДФ-граммы: по оси абсцисс – время, минуты и секунды; по оси ординат – показатель микроциркуляции, пф.ед. Для вейвлет-анализа ЛДФ-граммы: по оси абсцисс – частота флуксмоций, Гц; по оси ординат – амплитуда флуксмоций, пф.ед.

(таблица), тяжесть которой соответствовала объему и скорости кровопотери в выбранной экспериментальной модели. На этом фоне ПМ в коже снизился на 65%, в то время как в мозге только на 17%. Эти результаты указывают на относительную сохранность церебральной микроциркуляции в раннем постгеморрагическом периоде и хорошо согласуются с результатами другой экспериментальной работы, в которой с помощью ортогональной поляризационной спектроскопии (разновидность видеомикроскопии) сравнивалась микроциркуляция в пилльных сосудах и слизистой щеки [20]. Интерпретируя изменения ПМ в мозге следует учитывать, что по данным разных авторов нижняя граница ауторегуляции мозгового кровотока находится на уровне 50–60 мм рт. ст. (для среднего АД) и зависит от ряда факторов [24, 25]. Интересно отметить, что использование барбитуратов в экспериментальной модели острой кровопотери смещало нижнюю границу ауторегуляции

What are the causes and functional significance of fluxmotion amplitude increase in the posthemorrhagic period? According to modern concepts, fluxmotion enhances during the development of tissue hypoxia (hypoxemia, metabolic acidosis, arterial hypotension, etc.) [29]. Its activation is aimed at optimizing the perfusion and oxygenation of tissues under the conditions of reduced oxygen delivery [30–32]. This allows considering the fluxmotion a local adaptive tissue reaction. In particular, under conditions of vasoconstriction that are typical for an acute blood loss, vasomotion can provide intermittent perfusion despite the fact that the average diameter of the arterioles will be significantly smaller than the red blood cell diameter [30]. This mechanism is particularly relevant to conditions of shock associated with altered red blood cell deformability and increased aggregation.

Precise mechanisms underlying the occurrence, maintaining and changing of fluxmotion are not fully understood. At present, the viewpoint prevails that cyclic

до 40 мм рт. ст., т.е. повышало устойчивость мозгового кровотока к гипотензии [26].

Несмотря на очевидные различия в способности кожных и пиальных сосудов к ауторегуляции кровотока (разная степень снижения ПМ при одинаковом уровне гипотензии), в постгеморрагическом периоде отмечали однонаправленную динамику изменений флуксоций: в обоих исследуемых органах происходило резкое увеличение A_{\max} и снижение F_{\max} . ЛДФ-грамма в этом периоде характеризовалась появлением высокоамплитудных («медленно-волновых») колебаний перфузии, которые при вейвлет-анализе проявлялись высокими «пиками» обычно в рамках нейрогенного частотного диапазона (рис. б) [10, 12, 27, 28].

Каковы причины и функциональное значение увеличения амплитуды флуксоций в постгеморрагическом периоде? Согласно современным представлениям, флуксоции усиливаются при развитии гипоксии тканей (гипоксемия, метаболический ацидоз, артериальная гипотензия и др.) [29]. Их активация направлена на оптимизацию перфузии и оксигенации тканей в условиях ограниченной доставки кислорода [30–32], что позволяет рассматривать их как местную адаптивную реакцию тканей. В частности, в условиях вазоконстрикции, характерной для острой кровопотери, вазомоции могут обеспечить прерывистую перфузию несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита [30]. Этот механизм приобретает особую актуальность в условиях нарушенной деформируемости и агрегируемости эритроцитов при шоке.

Точные механизмы, лежащие в основе возникновения, поддержания и изменения характеристик флуксоций в полной мере не изучены. В настоящее время доминирует представление, что циклические изменения тонуса микрососудов обусловлены колебанием уровня внутриклеточного Ca^{2+} в сосудистых гладкомышечных клетках и являются проявлением собственно миогенной регуляции сосудистого тонуса [29]. Однако в ряде экспериментальных работ была доказана ключевая роль нейрогенных (симпатических адренергических) и некоторых гуморальных факторов (катехоламины, вазопрессин) в инициации и модуляции флуксоций. Например, перерезка седалищного нерва или фармакологическая денервация мышц конечности в эксперименте на крысах приводила к ослаблению или исчезновению «медленно-волновых» флуксоций, индуцированных ишемией конечности [33]. И наоборот, электрическая стимуляция шейного симпатического ганглия приводила к увеличению амплитуды флуксоций в коже уха кролика, причем их частота (F_{\max}) оставалась постоянной несмотря на разные режимы стимуляции [32].

Есть экспериментальные данные, что увеличение амплитуды флуксоций может быть обусловлено не только активизацией вазомоций в отдельных артериолах, но и их синхронизацией по фазе во мно-

changes in the microvascular tone are due to the oscillation of intracellular Ca^{2+} level in vascular smooth muscle cells. This is a manifestation of the intrinsic myogenic regulation of vascular tone [29]. However, in a number of experimental studies, the key role of neurogenic (sympathetic adrenergic) and some humoral factors (catecholamines, vasopressin) in the initiation and modulation of fluxmotion have been demonstrated. For example, sciatic nerve transection or pharmacological denervation of limb muscles in an experiment in rats resulted in the attenuation or disappearance of «slow wave» fluxmotion that had been induced by limb ischemia [33]. Conversely, electrical stimulation of the cervical sympathetic ganglion resulted in an increase in fluxmotion amplitude in the skin of rabbit's ear, while fluxmotion frequency (F_{\max}) remained constant in spite of the different stimulation modes [32].

There are experimental data that an increase in fluxmotion amplitude may be not only due to the activation of vasomotion in individual arterioles but also to the phase synchronization of many arterioles in the organ under the influence of enhanced sympathetic output [34]. In the present study, in the posthemorrhagic period, fluxmotion not only «slowed down», but was also synchronized in a relatively narrow frequency band: for the skin F_{\max} was about 0.04 Hz (at the border of the endothelial and neurogenic band), for the brain about 0.09 Hz (neurogenic range). The coefficient of variation for F_{\max} in the skin and brain at the baseline was $83 \pm 0.9\%$ and $53 \pm 1.2\%$, respectively, and in the posthemorrhagic period it decreased to $35 \pm 0.2\%$ in the skin and $21 \pm 0.3\%$ in the pial vessels ($P < 0.001$).

In the study of Morita Y. et al [35], sympathetic, parasympathetic and sensory denervation of rat pial vessels was not accompanied by a change in cerebral perfusion or amplitude and frequency characteristics of the fluxmotion (before the development of blood loss and hypotension). However, in denervated animals, the ability to autoregulate cerebral blood flow was severely impaired. At a condition of hemorrhagic hypotension, this was manifested by decreasing the brain perfusion at higher values of blood pressure than in intact animals. In the study of these authors, the development of hemorrhagic hypotension led to a decreased frequency of fluxmotion in both denervated cerebral vessels and intact vessels (with intact innervation), i.e. the denervation of cerebral vessels did not affect the phenomenon of «slowing down» of fluxmotion during blood loss. In another study, high-amplitude fluxmotion in the rabbit ear was induced by electric stimulation of the cervical sympathetic ganglion, but its frequency remained constant over a wide range of stimulation frequency [32]. The results of this work and discussed data demonstrate that under hypotension conditions, the mechanisms contributing to reduced dominant fluxmotion frequency are associated with decreased pressure on the vessel walls, whereas increased fluxmotion amplitudes are associated with the activation of sympatho-adrenal system.

гих артериолах органа под действием усиленной симпатической импульсации [34]. В настоящей работе в постгеморрагическом периоде происходило не только «замедление» флуксоций, но и их синхронизация в относительно узкой полосе частот: для кожи около 0,04 Гц (на границе эндотелиального и нейрогенного диапазона), для мозга около 0,09 Гц (нейрогенный диапазон). Так коэффициент вариации для F_{\max} в коже и мозге в исходном состоянии составил $83 \pm 0,9\%$ и $53 \pm 1,2\%$ соответственно, а в постгеморрагическом периоде снизился до $35 \pm 0,2\%$ в коже и $21 \pm 0,3\%$ в пиллярных сосудах ($p < 0,001$).

В работе Morita Y и соавт. [35] симпатическая, парасимпатическая и сенсорная денервация пиллярных сосудов крыс не сопровождалась изменением перфузии мозга или амплитудно-частотных характеристик флуксоций (до развития кровопотери и гипотензии). Однако у денервированных животных выражено нарушалась способность к ауторегуляции церебрального кровотока, что в условиях геморрагической гипотензии проявлялось снижением перфузии мозга при более высоких значениях АД, чем у интактных животных. В исследовании этих авторов развитие геморрагической гипотензии приводило к снижению частоты флуксоций как в денервированных церебральных сосудах, так и в интактных (с сохранной иннервацией), т. е. денервация сосудов мозга не влияла на феномен «замедления» флуксоций при кровопотере. В другом исследовании высокоамплитудные флуксоции в ухе кролика индуцировались электрической стимуляцией шейного симпатического ганглия, но их частота оставалась постоянной в широком диапазоне частот

Литература

1. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
2. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть II). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 65-94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94
3. 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
4. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
5. 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
6. 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd100c. PMID: 20068466
7. Kováčh A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147-158. PMID: 3289019
8. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decomensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531-536. DOI: 10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F. PMID: 12352492
9. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 1 (49): 83-99.
10. Рыжков И.А., Новодерзхкина И.С., Зарзхетский Ю.В. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 19-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27

Conclusion

Acute blood loss at a volume of 30% of CBV is accompanied by the development of severe arterial hypotension, a decrease in perfusion of the skin, and preservation of cerebral blood flow presumably due to autoregulation. Unidirectional dynamics of changes of cutaneous and cerebral blood flow oscillations patterns include increase in the amplitude and slowing down and synchronization of the fluxmotion in a narrow frequency band.

стимуляции [32]. Результаты настоящей работы и приведенные выше данные литературы позволили высказать предположение о том, что в условиях гипотензии механизмы снижения доминирующей частоты флуксоций связаны с уменьшением давления на стенки сосудов, а увеличение амплитуды — с активацией симпато-адреналовой системы.

Заклучение

Острая кровопотеря в объеме 30% от ОЦК сопровождается развитием тяжелой артериальной гипотензии, снижением перфузии кожи, но относительной сохранностью мозгового кровотока вследствие хорошо развитых механизмов ауторегуляции. При этом отмечается однонаправленная динамика изменений амплитудно-частотных характеристик колебаний кожного и мозгового кровотока: увеличение амплитуды, замедление и синхронизация флуксоций в узком частотном диапазоне.

References

1. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part I). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. [In Russ., In Engl.]
2. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part II). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 65-94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. [In Russ., In Engl.]
3. 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
4. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18. [In Russ., In Engl.]
5. 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
6. 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd100c. PMID: 20068466
7. Kováčh A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147-158. PMID: 3289019
8. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decomensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531-536. DOI: 10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F. PMID: 12352492
9. Krupatkin A.I. Fluctuations in blood flow — a new diagnostic study of the language in the microcirculation. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 (1): 83-99. [In Russ.]
10. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Effect of perfluorane on the regulation of skin blood flow in acute blood loss (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (6): 19-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27. [In Russ., In Engl.]

11. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 47-52.
12. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзхетский Ю.В. Влияние перфлорана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 14-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-14-22
13. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛИБРОКОМ; 2013: 496.
14. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.; 2012: 32.
15. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46 (10): 1230-1239. DOI: 10.1109/10.790500. PMID: 10513128
16. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock*. 1992; 36 (1): 57-61. PMID: 1551185
17. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681-2694. DOI: 10.1088/0031-9155/51/10/020. PMID: 16675876
18. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9 (4): 63-66.
19. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szjártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. DOI: 10.1159/000348808. PMID: 23615606
20. Wang-Fischer Y. (ed.). Manual of stroke models in rat. Boca Raton (FL): CRC Press; 2009.
21. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль — 2С; 2010: 358.
22. Bajrovic F., Cencur M., Hozic M., Ribaric S., Stefanovska A. The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Pflugers Arch.* 2000; 439 (Suppl): R158-R160. DOI: 10.1007/s004240000129. PMID: 10653176
23. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000: 256.
24. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161-192. PMID: 2201348
25. 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
26. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banssillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277-283. DOI: 10.1159/000179186. PMID: 9049705
27. Рыжков И.А., Кирсанова А.К., Зарзхетский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-6-17
28. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзхетский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-6-17
29. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253-269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271
30. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101–112. DOI: 10.1177/1358836X9000100202
31. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2254. PMID: 11401461
32. 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. DOI: 10.1152/ajpheart.00280.2006. PMID: 16731646
33. 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
34. Borovik A., Golubinskaya V., Tarasova O., Aalkjaer C., Nilsson H. Phase resetting of arterial vasomotion by burst stimulation of perivascular nerves. *J. Vasc. Res.* 2005; 42 (2): 165-173. DOI: 10.1159/000084405. PMID: 15767763
35. 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. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x. PMID: 7572208
11. Aleksandrín V.V. The change of wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow. *Regionarное Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (3): 47-52. [In Russ.]
12. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Effect of perflorane on the amplitude-frequency spectrum of fluctuations in cerebral blood flow in hemorrhagic hypotension and during the reperfusion period. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 14-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-14-22. [In Russ., In Engl.]
13. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnosis of the state of micro-circulatory tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity. Moscow: LIBROKOM; 2013: 496. [In Russ.]
14. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Laser Doppler flowmetry in assessing the condition and disorder of blood microcirculation. Methodological manual for doctors. Moscow: RUDN; 2012: 32. [In Russ.]
15. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46 (10): 1230-1239. DOI: 10.1109/10.790500. PMID: 10513128
16. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock*. 1992; 36 (1): 57-61. PMID: 1551185
17. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681-2694. DOI: 10.1088/0031-9155/51/10/020. PMID: 16675876
18. Aleksandrín V.V. Wavelet-analysis of cerebral blood flow of rats. *Regionarное Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2010; 9 (4): 63-66. [In Russ.]
19. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szjártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. DOI: 10.1159/000348808. PMID: 23615606
20. Wang-Fischer Y. (ed.). Manual of stroke models in rat. Boca Raton (FL): CRC Press; 2009.
21. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. A handbook on laboratory animals and alternative models in biomedical studies. Moscow: Profil — 2C; 2010: 358. [In Russ.]
22. Bajrovic F., Cencur M., Hozic M., Ribaric S., Stefanovska A. The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Pflugers Arch.* 2000; 439 (Suppl): R158-R160. DOI: 10.1007/s004240000129. PMID: 10653176
23. Morman D., Heller L. Physiology of the cardiovascular system. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 256. [In Russ.]
24. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161-192. PMID: 2201348
25. 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
26. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banssillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277-283. DOI: 10.1159/000179186. PMID: 9049705
27. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Y.V. The amplitude and frequency spectrum of cerebral blood flow fluctuations in hemorrhagic shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-6-17. [In Russ., In Engl.]
28. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Y.V. The amplitude and frequency spectrum of skin blood flow fluctuations in acute blood loss (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (5): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-6-17. [In Russ., In Engl.]
29. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253-269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271
30. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101 – 112. DOI: 10.1177/1358836X9000100202
31. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2254. PMID: 11401461
32. 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. DOI: 10.1152/ajpheart.00280.2006. PMID: 16731646
33. 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
34. Borovik A., Golubinskaya V., Tarasova O., Aalkjaer C., Nilsson H. Phase resetting of arterial vasomotion by burst stimulation of perivascular nerves. *J. Vasc. Res.* 2005; 42 (2): 165-173. DOI: 10.1159/000084405. PMID: 15767763
35. 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. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x. PMID: 7572208

Поступила 28.06.17

Received 28.06.17