

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ КОМАХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С. Л. Кан<sup>1,2</sup>, Ю. А. Чурляев<sup>1,2</sup>, Д. Г. Данцигер<sup>3</sup>,  
А. А. Косовских<sup>1</sup>, А. В. Екимовских<sup>3</sup>, П. Г. Ситников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН (Филиал), Новокузнецк

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ и СР РФ

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №1, Новокузнецк

### Peripheral Microcirculation and Endothelial Function in Comas Induced by Acute Cerebrovascular Accident

S. L. Kan<sup>1,2</sup>, Yu. A. Churlyayev<sup>1,2</sup>, D. G. Dantsiger<sup>3</sup>,  
A. A. Kosovskikh<sup>1</sup>, A. V. Ekimovskikh<sup>3</sup>, P. G. Sitnikov

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences (Branch), Novokuznetsk

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians,  
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital One, Novokuznetsk

**Цель исследования** — изучить состояние общей микроциркуляции и функции эндотелия при комах, обусловленных острым нарушением мозгового кровообращения. **Материал и методы.** Исследование проведено в первые 7 суток острого периода ОНМК у 38 человек, находящихся в коме, которые были разделены на группы согласно этиологии инсульта: 20 больных геморрагическим инсультом составили I группу, средний возраст у них составил  $56,6 \pm 2,3$  лет, 18 человек с ишемическим инсультом — II группу, средний возраст —  $58,5 \pm 2,2$  лет. Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека, средний возраст  $55,1 \pm 2,1$  лет. Состояние микроциркуляторного русла оценивалось на протяжении 7 суток методом накожной лазерной доплерографической флоуметрии, которую осуществляли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО «ЛАЗМА», РФ). Одновременно с регистрацией состояния микроциркуляторного кровотока проводили забор образцов крови для исследования концентрации в сыворотке крови эндотелина 1, стабильных метаболитов оксида азота, фактора Виллебранда и тромбомодулина. **Результаты.** На протяжении всего периода исследования у пациентов, находящихся в коме, обусловленной острым нарушением мозгового кровообращения, регистрируются нарушения микроциркуляции, заключающиеся в увеличении микроперфузии на фоне выраженного повышения влияния активных модуляторов сосудистого тонуса и определяются функционально-структурные изменения эндотелия. **Заключение.** Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об однотипности изменений состояния и регуляции общего микрокровоотока у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения вне зависимости от типа инсульта (геморрагический или ишемический). **Ключевые слова:** инсульт, микроциркуляция, микрососудистое русло, микрокровооток, перфузия тканей, эндотелий.

**Objective:** to study the state of systemic microcirculation and endothelial function in comas induced by acute cerebrovascular accident (ACA). **Subjects and methods.** The study was conducted within the first 7 days of ACA in 38 coma patients, who were divided into groups according to the etiology of stroke: Group 1 comprised 20 patients with hemorrhagic stroke; their mean age was  $56.6 \pm 2.3$  years; Group 2 consisted of 18 patients with ischemic stroke; their mean age was  $58.5 \pm 2.2$  years. A control group included 34 apparently healthy individuals; their mean age was  $55.1 \pm 2.1$  years. The microcirculatory bed was evaluated within 7 days, by applying cutaneous laser Doppler flowmetry using a LAKK-02 capillary blood flow laser analyzer made in Russia (LAZMA Research-and-Production Association, the Russian Federation). Coincidentally with recording of the microcirculatory blood flow, blood samples were collected to explore the serum concentrations of endothelin-1, stable nitric oxide metabolites, van Willebrand factor, and thrombomodulin. **Results.** Throughout the study, the patients with coma induced by ACA were found to have microcirculatory disorders consisting in higher microperfusion along with the markedly increased influence of active modulators of vascular tone, as well as endothelial functional structural changes. **Conclusion.** The data obtained in the study suggest that there were uniform changes in the state and regulation of systemic microcirculation in patients with ACA irrespective of the type of stroke (hemorrhagic or ischemic). **Key words:** stroke, microcirculation, microvascular bed, micro blood flow, tissue perfusion, endothelium.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из основных причин смерт-

ности населения во всех странах мира. «Омоложение» больных с инсультом, высокие частота, летальность и инвалидизация выживших обуславливают особую социально-экономическую значимость проблемы сосудистых повреждений головного мозга [1–3].

Суть мозгового повреждения заключается в том, что вследствие различных анатомо-морфологических

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кан Сергей Людовикович (Kan S. L.)  
E-mail: kansergey1980@mail.ru

нарушений (стеноз, дилатация, облитерация, разрыв сосудов, повреждение эндотелия и т. д.) последовательно нарастают патобиохимические расстройства (деструкция клеточных мембран нейронов, глиальных элементов и эндотелиоцитов, нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза), приводящие к еще большему повреждению головного мозга, в том числе и его микрососудистого русла [1–5], что в конечном итоге не может не отразиться на состоянии общей микроциркуляции.

Микрососудистое русло — это то место, где, в конечном счете, реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается трансапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз. Одной из важнейших составляющих системы микроциркуляции является эндотелий, которому отводят роль органа внутренней секреции, регулирующего тонус сосудов, состояние системы гомеостаза, процесс воспаления, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. Расстройства микроциркуляции являются одним из ключевых моментов в развитии и течении критического состояния. И зачастую именно функциональное состояние системы микроциркуляции определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [6–11]. В настоящее время в современной литературе данные о состоянии общей микроциркуляции и функции эндотелия у пациентов с ОНМК встречаются редко и имеют косвенный характер.

Цель исследования — изучить состояние общей микроциркуляции и функции эндотелия при комах, обусловленных острым нарушением мозгового кровообращения.

## Материал и методы

Исследование проведено в первые 7 суток у 38 человек, находящихся в коме, обусловленной острым периодом ОНМК. Больные были разделены на группы согласно этиологии инсульта: 20 больных геморрагическим инсультом составили I группу, средний возраст у них составил  $56,6 \pm 2,3$  лет, 18 человек с ишемическим инсультом — II группу, средний возраст —  $58,5 \pm 2,2$  лет. Все пациенты поступали в течение первых 6 часов после развития клиники ОНМК. Критерием исключения из исследования являлось наличие тяжелой сопутствующей хронической патологии в стадии декомпенсации (клинически выраженной недостаточности кровообращения, сахарного диабета, онкологической патологии). Состояние больных при поступлении расценивали как крайне тяжелое, и по шкале APACHE II определяли в  $18,4 \pm 2,2$  и  $17,8 \pm 2,2$  баллов, соответственно. Оценка степени утраты сознания проводилась по шкале комы Глазго и в 1-е сутки в I группе составила  $7,4 \pm 0,8$  баллов, во II группе —  $7,2 \pm 0,8$  баллов. Гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца выявляли у всех больных. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести исходного состояния, срокам поступления. Всем поступившим проводилось комплексное обследование, включающее в себя клиническую оценку неврологического статуса, нейрофизиологические, рентгенологические и клинико-лабораторные методы исследования. Пациенты I группы не были оперированы ввиду отсутствия показаний к оперативному лечению. Интенсивная терапия включала общие мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций органов и систем организма: искусственную вентиляцию легких современными

микропроцессорными респираторами в соответствии с концепцией «безопасной ИВЛ», профилактику инфекционных осложнений, нутритивную поддержку и специфические — нормализация мозгового кровообращения, а также предупреждение и лечение отека головного мозга. Начиная с 1-х суток, 9-и (45%) больным I группы и 8-и (44,4%) II группы, с целью поддержания системного кровотока требовалось введение дофамина в дозах  $7,6 \pm 0,8$  мкг/кг/мин. В дальнейшем, начиная с 5-х суток, дозы дофамина увеличивали до  $12,4 \pm 0,4$  мкг/кг/мин. Объем гидратации за сутки составлял от 30 до 38 мл/кг массы тела. Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека, средний возраст  $55,1 \pm 2,1$  лет. Состояние микроциркуляторного русла оценивали с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО «ЛАЗМА», РФ) методом накожной лазерной доплеровской флоуметрии [9]. Исследования проводили ежедневно на протяжении 7 суток при температуре помещения  $20–22^\circ\text{C}$  на коже предплечья по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Выбор этой области обусловлен тем, что она бедна артериоло-венулярными анастомозами и отражает состояние общей микроциркуляции [9, 12]. В ходе исследования регистрировались следующие показатели: среднее значение индекса микроциркуляции (ИМ) — величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО) — характеризует временную изменчивость перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах; коэффициент вариации (КВ) — соотношение между флуксуом и средней перфузией в зондируемой области, указывает на процентный вклад активных факторов регуляции в общую модуляцию тканевого кровотока. Эти показатели дают общую оценку состояния микроциркуляции [9, 12–14]. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла проводили на этапе обработки графического отображения (ЛДФ-грамма) базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови с помощью вейвлет-преобразования, которое помогает лучше определить вклад отдельных механизмов регуляции, модулирующих микрокровооток, что позволяет проводить анализ нормированных характеристик ритмов колебаний кровотока: нейрогенного (НТ), миогенного тонуса (МТ), а также рассчитать индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) — соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных эндотелиальным, миогенным, нейрогенным механизмами и дополнительных парасимпатических влияний на него [9, 13]. В контрольной группе ИМ составил  $3,96 \pm 0,38$  перф. ед, СКО —  $1,06 \pm 0,1$  перф. ед, КВ —  $28,08 \pm 1,61\%$ , ИЭМ —  $1,37 \pm 0,06$ , НТ —  $1,67 \pm 0,10$  мм рт. ст./перф. ед, МТ —  $1,79 \pm 0,10$  мм рт. ст./перф. ед. Одновременно с регистрацией состояния микроциркуляторного кровотока проводили забор образцов крови для лабораторных исследований. Иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Biomedica (Австрия) в сыворотке крови определяли содержание эндотелина 1 (ЭТ-1). Продукцию оксида азота (NO), фактора Виллебранда (vWF) и тромбомодулина оценивали с помощью тест-систем фирмы R&D Systems (США) и Technoclone (Австрия) с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер-инкубатор) фирмы «BioRad» (США). Статистическую обработку данных проводили путем вычисления среднего значения исследуемых величин ( $M$ ), средней ошибки ( $m$ ) для каждого показателя. Оценку достоверности межгрупповых различий полученных данных проводили с использованием критерия парных сравнений  $U$ -теста Манна-Уитни (Mann-Whitney  $U$ -Test), внутригрупповых различий — с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) [15]. Внутри- и межгрупповые различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 1

## Показатели микроциркуляции контрольной группы и при comaх, обусловленных острыми нарушениями мозгового кровообращения

Показатели	Значение показателей на этапах исследования, сутки														
	Контроль n=35			1-е			3-и			5-е			7-е		
	геморрагический инсульт n=20	ишемический инсульт n=18	геморрагический инсульт n=19	геморрагический инсульт n=18	ишемический инсульт n=18	геморрагический инсульт n=16	ишемический инсульт n=17	геморрагический инсульт n=12	ишемический инсульт n=12	геморрагический инсульт n=12	ишемический инсульт n=12				
ИМ, перф. ед	3,96±0,38	6,08±0,21*	6,07±0,24*	4,83±0,51#	4,53±0,33o	6,43±0,42*	4,53±0,33o	5,43±0,29*	4,46±0,70	5,43±0,29*	4,46±0,70				
СКО, перф. ед.	1,06±0,1	0,24±0,03*	0,19±0,01*	0,28±0,06*	0,22±0,05*	0,20±0,17*	0,22±0,05*	0,24±0,03*	0,19±0,01*	0,24±0,03*	0,19±0,01*				
КВ, %	28,08±1,61	6,35±1,23*	3,76±0,27*	7,27±1,21*,#	4,14±0,39*	5,58±1,25*	4,14±0,39*	5,28±0,79*	5,13±0,73*	5,28±0,79*	5,13±0,73*				
НТ, мм. рт. ст./перф. ед	1,67±0,10	9,59±0,66*	11,43±0,66*	11,35±0,91*	12,53±1,42*,#	8,39±0,67*	12,53±1,42*,#	11,69±0,95*	9,86±1,63*	11,69±0,95*	9,86±1,63*				
МТ, мм. рт. ст./перф. ед	1,79±0,10	7,07±0,32*	7,73±0,41*	7,06±0,27*	8,01±0,74*,#	6,73±0,31*	8,01±0,74*,#	8,03±0,55*	6,32±0,66*,#	8,03±0,55*	6,32±0,66*,#				
ИЭМ	1,37±0,06	0,76±0,06*	0,53±0,04*	0,77±0,17*	0,58±0,06*	0,68±0,04*	0,58±0,06*	0,66±0,05*	0,75±0,11*	0,66±0,05*	0,75±0,11*				

**Примечание.** \* — статистическая достоверность в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); # — статистическая достоверность сравнения разницы средних величин между пациентами с геморрагическим и ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения по суткам ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Значения показателей микроциркуляции приведены в табл. 1. Согласно полученным данным, у больных инсультом на фоне проводимой терапии в 1-е сутки заболевания регистрировали увеличение перфузии тканей кровью, о чем свидетельствовало достоверное повышение ИМ в обеих группах в сравнении с контрольной. В дальнейшем, начиная с 3-х суток, во II группе ИМ снижался до контрольных значений, а в I группе, напротив, на протяжении 5-и суток заболевания сохранялось повышение перфузионного кровотока, и лишь к 7-м суткам ИМ достигал контрольных величин. Повышение микроперфузии обеспечивалось предельной нагрузкой на все звенья регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют данные полученные путем вейвлет преобразования ЛДФ-грамм. Так, нейрогенный и миогенный модуляторы сосудистого тонуса регистрировались достоверно повышенными, начиная с 1-х суток заболевания, и не изменялись на протяжении всего периода исследования у больных обеих групп в сравнении с контролем. На 5-е сутки исследования во II группе определяли еще большее достоверное увеличение значений МТ и НТ, что свидетельствовало об увеличении вклада активных модуляторов микрокровотока в обеспечение микроперфузии, а к 7-м суткам происходило уменьшение нейрогенных влияний на регуляцию сосудистого тонуса при сохраняющемся повышенном вкладе миогенного компонента. Такая картина позволяет предположить, что в ответ на развитие инсульта происходило повышение нагрузки на активные звенья регуляции микрокровотока, конечная цель которой — обеспечение и поддержание микроперфузии тканей. При этом эффективного функционирования микрососудистого русла не происходило, так как индекс эффективности микроциркуляции, среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации в обеих группах на протяжении всего периода исследования регистрировали достоверно сниженным в сравнении с контрольными данными.

Маркеры функционального состояния эндотелия у пациентов, находящихся в коме, обусловленной ОНМК, приведены в табл. 2. Эндотелин-1 экспрессируется в основном в клетках монослоя эндотелия артериального русла, обладает выраженным инотропным, хронотропным и вазопрессорным эффектами. Его секрецию инициируют вазоактивные гормоны, гипоксия, напряжение сдвига, создаваемое на поверхности эндотелия потоком крови, экзо и эндотоксины, а ингибирует синтезируемый эндотелиоцитами оксид азота по принципу обратной связи [16]. В нашем исследовании в период с 1-х по 5-е сутки исследования в I группе определяли достоверное снижение уровня ЭТ-1 с дальнейшим его ростом выше контрольных значений на 7-е сутки. Во II группе секреция ЭТ-1 на протяжении всего исследования определялась нормальной, лишь на 3-и сутки заболевания уровень ее повышался относительно предыдущих суток. Особенностью NO является короткий период жизни, его вазодилататорный эффект

проявляется в течение того времени, пока его синтезирует и выделяет эндотелий [16]. В отношении стабильных метаболитов NO на протяжении всех суток исследования в обеих обследуемых группах разницы получено не было. Фактор Виллебранда и тромбомодулин являются общепризнанными маркерами повреждения эндотелия. Они синтезируются и накапливаются эндотелиоцитами и могут попадать в кровь не только при стимуляции, но и при активации и повреждении эндотелия [8, 16]. Активность vWF в 1-е сутки исследования регистрировали в нормальном диапазоне как в I, так и во II группе. К 3-м суткам она возростала, превышая физиологическую норму в обеих группах больных. При этом в указанный период во II группе активность vWF определяли достоверно повышенной, в сравнении с I группой. На 5-е сутки заболевания в I группе происходило снижение активности vWF до нормальных значений, тогда как во II группе она сохранялась достоверно высокой. На 7-е сутки исследования активность фактора Виллебранда регистрировали в диапазоне нормальных значений у всех пациентов. Концентрация тромбомодулина у больных I группы изменялась следующим образом: на 1-е сутки она регистрировалась в диапазоне нормальных величин, возростала к 3-им суткам, превышая норму, и к 5-м — 7-м суткам возвращалась в пределы физиологических значений. Во II группе уже с 1-х суток исследования регистрировали достоверное увеличение концентрации тромбомодулина, в дальнейшем, до 5-х суток исследования, отмечали статистически значимый рост значения указанного показателя, и лишь к 7-м суткам его содержание снижалось до физиологических величин. Таким образом, в I группе регистрировали выраженные нарушения микроциркуляции, которые заключались в более раннем функциональном ответе эндотелия на возникшую в организме катастрофу (в отличие от II группы). Снижение концентрации ЭТ-1 при нормальных значениях NO, возможно, приводило к периферической вазодилатации, что и объясняет повышение перфузии (высокие значения ИМ) с уменьшением влияния на микроциркуляторное русло факторов, регулирующих кровотоки в тканях (снижение коэффициента вариации), на фоне напряжения активных модуляторов микроперфузии (высокие значения миогенного и нейрогенного тонуса). При этом на 3-и сутки регистрировали возможное структурное повреждение эндотелия, подтверждающееся повышением активности фактора Виллебранда и тромбомодулина в сыворотке крови. Во II группе только в 1-е сутки развития заболевания микроциркуляторная перфузия повышалась (высокие значения ИМ), при этом значения ЭТ-1 и NO определялись в пределах нормы. В это же время регистрировалось повышение активности фактора Виллебранда и концентрации тромбомодулина, сохраняющееся на одном уровне до 5-х суток исследования. Такая картина позволяет предположить, что во II группе регистрировалось более раннее структурное повреждение эндотелия при сохраненной функциональной активности.

Маркеры повреждения эндотелия при comaх, обусловленных острыми нарушениями мозгового кровообращения

Таблица 2

Маркеры повреждения	Норма	Значение показателей на этапах исследования, сутки							
		1-е		3-и		5-е		7-е	
		геморрагический инсульт n=20	ишемический инсульт n=18	геморрагический инсульт n=19	ишемический инсульт n=18	геморрагический инсульт n=16	ишемический инсульт n=17	геморрагический инсульт n=12	ишемический инсульт n=12
Эндотелин, фмоль/мл	0,58±0,07	0,43±0,02*	0,51±0,04	0,44±0,02*	0,59±0,16**	0,38±0,05***	0,48±0,04	0,71±0,07***	0,45±0,06
NO, мкмоль/л	22,59±5,74	23,75±2,04	37,29±5,74	23,77±2,66	25,52±9,30	31,51±5,98	32,59±9,59	24,53±2,08	25,47±3,00
Ф. Виллебранда, %	50–160	117,39±2,07	170,33±6,41#	172,22±2,78**	183,39±2,56#	146,14±5,94**	189,53±3,97***	133,26±3,83**	140,47±8,52
Тромбомодулин, нг/мл	3,1–5,82	3,38±0,22	6,34±0,35#	6,18±0,22**	7,23±0,31**	3,52±0,21	7,29±0,17***	5,53±0,23**	5,7±0,46

**Примечание.** \* — статистическая достоверность в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,05$ ); # — статистическая достоверность сравнения величин между пациентами с геморрагическим и ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения по суткам ( $P < 0,05$ ); \*\* — статистическая достоверность сравнения разницы средних величин с 1-ми сутками внутри групп пациентов с геморрагическим и ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения по суткам ( $P < 0,05$ ).

## Заключение

Изменения общей микроциркуляции при комах, обусловленных острыми геморрагическими и ишемическими инсультами, однотипны и направлены на обеспечение перфузии тканей кровью за счет повышения нагрузки на активные модуляторы сосудистого тонуса.

ОНМК сопровождаются структурно-функциональными изменениями эндотелия. При геморрагическом инсульте развиваются более ранние функциональные нарушения, а при ишемическом — структурные. При геморрагическом инсульте повышение перфузии тканей более выражено и сохраняется длительное, в отличие от ишемического.

## Литература

1. *Скворцова В. И.* Ишемический инсульт. М.: Кордис Медиа; 2009.
2. *Скворцова В. И., Крылов В. В.* Геморрагический инсульт. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
3. *Heuschmann P. U., Kolominsky-Rabas P. L., Roether J. et al.* Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004; 292 (15): 1831–1838.
4. *Мороз В. В., Чурляев Ю. А.* Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006.
5. *Лукашев К. В., Валиахмедов А. З., Чурляев Ю. А. и соавт.* Особенности транспорта кислорода в остром периоде ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2010; VI (2): 30–33.
6. *Джонсон П.* Периферическое кровообращение. М.: Медицина; 1982.
7. *Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. М.: Медицина; 1975. 456.
8. *Петрищев Н. Н.* (ред.) Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: изд-во СПбГМУ; 2003. 184.
9. *Чурляев Ю. А., Верейн М. Ю., Данцигер Д. Г. и соавт.* Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2008; IV (5): 5–9.
10. *Золоева О. С., Быкова Е. В., Вартанян А. Р. и соавт.* Функциональные изменения микроциркуляции у шахтеров в зависимости от стажа подземных работ. *Общая реаниматология*. 2011; VII (5): 10–14.
11. *Кан С. Л., Косовских А. А., Чурляев Ю. А. и соавт.* Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом. *Общая реаниматология*. 2011; VII (4): 20–23.
12. *Крупаткин А. И., Сидоров В. В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005. 254.
13. *Козлов В. И., Корси Л. В., Соколов В. Г.* Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов, идущих в системе микроциркуляции. *Физиология человека* 1998; 24 (6): 125–135.
14. *Чуян Е. Н., Анащенко М. Н., Трибрат Н. С.* Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». Том 22 (61). 2009; 1: 99–112.
15. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312.
16. *Титов В. Н.* Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе. *Клин. лаб. диагностика* 2009; 2: 3–15.

## References

1. *Skvortsova V. I.* Ischemic stroke. Moscow: Kordis Media; 2009. (In Rus.)
2. *Skvortsova V. I., Krylov V. V.* Hemorrhagic stroke. Practical guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (In Rus.)
3. *Heuschmann P. U., Kolominsky-Rabas P. L., Roether J. et al.* Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004; 292 (15): 1831–1838.
4. *Moroz V. V., Churlyayev Yu. A.* Secondary brain damages in severe craniocerebral injuries. Moscow; 2006. (In Rus.)
5. *Lukashev K. V., Valiakhmedov A. Z., Churlyayev Yu. A. et al.* The Specific Features of Oxygen Transport in the Acute Period of Ischemic Stroke. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; VI (2): 30–33. (In Rus.)
6. *Johnson P.* Peripheral circulation. M.: Meditsina; 1982.
7. *Chernukh A. M., Alexandrov P. N., Alekseyev O. V.* Microcirculation. Moscow: Meditsina; 1975. 456. (In Rus.)
8. *Petrishchev N. N.* (ed.) Endothelial dysfunction: Causes, mechanisms, pharmacological correction. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical University Publishing House; 2003. 184. (In Rus.)
9. *Churlyayev Yu. A., Vereyn M. Yu., Dantsiger D. G. et al.* Abnormalities of microcirculation, intracranial and cerebral perfusion pressures in severe brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya* 2008; IV (5): 5–9. (In Rus.)
10. *Zoloyeva O. S., Bykova E. V., Vartanyan A. R. et al.* Functional Changes in Microcirculation in Miners in Relation to the Length of Underground Work. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (5): 10–14. (In Rus.)
11. *Kan S. L., Kosovskikh A. A., Churlyayev Yu. A. et al.* The Microcirculation System in Critical Conditions Caused by Abdominal Sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 20–23. (In Rus.)
12. *Krupatkin A. I., Sidorov V. V.* Laser Doppler flowmetry of blood circulation. Moscow: Meditsina; 2005. 254. (In Rus.)
13. *Kozlov V. I., Korsi L. V., Sokolov V. G.* Laser Doppler flowmetry and analysis of collective processes in the microcirculatory system. *Fiziologiya Cheloveka* 1998; 24 (6): 125–135. (In Rus.)
14. *Chuyan E. N., Ananchenko M. N., Tribirat N. S.* Update biophysical studies of microcirculatory processes. *Proceedings of the V. I. Vernadsky Tavrichesky National University. Biology, Chemistry Series. Volume 22 (61)*. 2009; 1: 99–112. (In Rus.)
15. *Rebrova O. Yu.* Statistical analysis of medical data: Application of a package of applied STATISTICA programs. Moscow: MediaSfera; 2002. 312. (In Rus.)
16. *Titov V. N.* Diagnostic value of endothelium-dependent vasodilation. Functional unity of endothelin, nitric oxide, and function formation in phylogenes. *Klin. Lab. Diagnosis* 2009; 2: 3–15. (In Rus.)

Поступила 16.02.12