

Особенности функционирования микрососудистого русла коры головного мозга после ишемии

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Реферат

Введение и цель работы. Исход и отдаленные последствия ишемии зависят от состояния микроциркуляторной сети. Значительное место в развитии ишемии головного мозга занимают расстройства механизмов регуляции микрососудов, состояние которых влияет на адекватность перфузии и оксигенации мозговой ткани. Цель работы – изучение динамики изменения микрокровотока в коре головного мозга крыс и оценка изменений колебательных компонентов миогенной, нейрогенной и эндотелиальной составляющих тонуса микрососудов коры в течение 21 дня после однократной кратковременной ишемии головного мозга.

Материал и методы. У крыс линии Wistar ишемию вызывали 12-минутной окклюзией обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией (45 ± 3 мм рт. ст.) и последующей реинфузией крови. Методом лазерной доплеровской флоуметрии при помощи многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М проводили регистрацию параметров микрокровотока в коре головного мозга у интактных и в 5 отдельных группах ишемизированных крыс: через 1 ч и на 2-й, 7-й, 14-й и 21-й день после ишемии.

Результаты исследования. В первые 7 дней постишемического периода в микрососудистом русле коры обнаружено снижение периферического сопротивления и доминирование нутритивного кровотока. К 14-му дню после ишемии это приводило к застою крови, связанному с развитием эндотелиальной дисфункции. С 14-го по 21 день постишемического периода отмечено усиление шунтового кровотока, вероятно, являющееся следствием происходящих в коре головного мозга процессов сброса крови в обход нутритивного звена, что способствует избавлению микроциркуляторного русла от застойных явлений.

Выводы. Установлено, что однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит в последующие 3 недели к изменению функционирования микрососудистого русла коры головного мозга крыс: первоначальное доминирование нутритивного кровотока, вероятно, связанное с застоем крови вследствие эндотелиальной дисфункции, к 3-й неделе сменяется усилением шунтового кровотока, что может способствовать снижению застоя крови в микроциркуляторном русле.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, тонус сосудов

Головной мозг имеет хорошо развитую микроциркуляторную сеть, обеспечивающую его высокие энергетические потребности за счет активного транспорта кислорода и энергетических субстратов. Исход и отдаленные последствия ишемии головного мозга во многом зависят от состояния микроциркуляторной сети. После острой ишемии в головном мозге формируется цепь патологических механизмов, реализующихся большей частью в системе микроциркуляции и приводящих впоследствии к повреждению нейронов головного мозга [12, 18, 20–22]. Имеющиеся исследования особенностей микроциркуляции головного мозга после перенесенной ишемии немногочисленны, разрозненны и носят фрагментарный характер [12, 22, 23]. В настоящее время требуется дальнейшее изучение закономерностей развития процессов, происходящих в микроциркуляторном звене головного мозга во время и после ишемии и лежащих в основе возникновения повторных ишемических поражений мозга. Изменения микроциркуляции в мозге в отдаленном постишемическом периоде имеют свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно полно.

Значительное место в развитии ишемических состояний головного мозга занимают расстройства механизмов регуляции микрососудов, состояние которых непосредственно влияет на адекватность перфузии и оксигенации мозговой ткани. Поэтому целью работы было изучение динамики изменения микрокровотока в коре головного мозга крыс и оценка изменений колебательных компонентов миогенной, нейрогенной и эндотелиальной составляющих тонуса микрососудов коры мозга в течение 21 дня после перенесенной однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar массой 240–320 г ($n=52$). Для воспроизведения ишемии мозга использовали технику окклюзии обеих сонных артерий с управляемой гипотензией [3]. Постишемические изменения исследовали в 5 отдельных группах наркотизированных (уретан, внутривенно, 125 мг/100 г массы тела) крыс: I группа – через 1 ч, II–V группы – соответственно на 2-й, 7-й, 14-й и 21-й день после ишемии.

Основные показатели микрокровотока у интактных и ишемизированных крыс

Показатель	Интактные	Подвергнутые ишемии, после ишемии через				
		1 ч	2 дня	7 дней	14 дней	21 день
$A_{\text{норм}}$, перф. ед.	0,32±0,07	0,31±0,05	0,27±0,05	0,29±0,06	0,21±0,05*	0,33±0,05
$A_{\text{н}}$, перф. ед.	0,33±0,06	0,32±0,05	0,37±0,06	0,31±0,06	0,26±0,06	0,29±0,06
$A_{\text{м}}$, перф. ед.	0,21±0,03	0,18±0,03	0,19±0,04	0,23±0,05	0,12±0,03*	0,17±0,03
V_t , %	17,72±2,03	18,18±1,58	19,01±3,11	13,73±3,91	22,54±2,7*	22,03±1,74*
АД ср, мм рт. ст.	76,35±4,45	71,11±2,77	76,56±3,55	74,8±2,84	77,2±3,64	73,01±1,19

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с интактными крысами.

Регистрацию параметров микрокровотока в коре головного мозга у интактных и перенесших ишемию крыс проводили с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Россия), совмещающего методы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии (ОТО). Датчик прибора помещали в высверленное в теменной области черепа отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$), твердую мозговую оболочку в пределах которого удаляли. Параллельно измеряли среднее системное артериальное давление в бедренной артерии с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Среднее артериальное давление у наркотизированных интактных крыс составило $76,35 \pm 4,45$ мм рт. ст., во всех группах ишемизированных крыс – $74,53 \pm 1,31$ мм рт. ст. (таблица).

Методом ЛДФ определяли статистические характеристики показателя микроциркуляции крови. Показатель микроциркуляции записывали на протяжении 12 мин. Для регистрации ЛДФ-грамм и их последующей обработки применяли прилагаемое к аппарату стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows. Программа автоматически рассчитывала среднюю величину показателя микроциркуляции (М) и среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (СКО). Методом ОТО оценивали показатель объемного кровенаполнения (V_t) ткани. После окончания эксперимента проводили амплитудно-частотный анализ ритмов микрокровотока, позволяющий диагностировать активность механизмов регуляции [9, 19, 21]. В комплексе ЛАКК-М при анализе ЛДФ-граммы применялось вейвлет-преобразование. Этот алгоритм вычисления амплитудно-частотного спектра наилучшим образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов, представленных в одной записи, и широко применяется для анализа сигналов физиологической природы, в том числе и ЛДФ-граммы [19].

Ввиду разброса колебаний амплитуд ритмов (А), анализировались их нормированные характеристики. Нормирование производилось по формуле [7, 8]:

$$A_{\text{норм}} = A / \text{СКО},$$

где А – максимальная амплитуда колебаний в выбранном частотном диапазоне; СКО – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока. Такое нормирование позволяет перейти

к безразмерным величинам и исключить влияние нестандартных условий проведения исследований. Вклад различных ритмических составляющих оценивался по мощности их спектра (Р) в процентном отношении к общему спектру активных колебаний микрокровотока по формулам:

$$P = A_{\text{э}}^2 / (A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2) 100 \%,$$

$$P = A_{\text{н}}^2 / (A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2) 100 \%,$$

$$P = A_{\text{м}}^2 / (A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2) 100 \%,$$

где $A_{\text{э}}$ – амплитуды эндотелиальных; $A_{\text{н}}$ – нейрогенных; $A_{\text{м}}$ – миогенных ритмов колебаний тканевого кровотока.

На основании данных об амплитудах колебаний соответствующих частот с учетом среднего артериального давления рассчитывали величину нейрогенного тонуса (НТ) прекапиллярных резистивных микрососудов [9]:

$$\text{НТ} = (\text{СКО} \cdot \text{АД}_{\text{ср}}) / A_{\text{н}} \cdot M,$$

где М – среднее арифметическое значение перфузии; СКО – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока; $\text{АД}_{\text{ср}}$ – среднее артериальное давление; $A_{\text{н}}$ – максимальное значение амплитуды колебаний мозгового кровотока крыс в нейрогенном диапазоне частот (0,04–0,126 Гц) [1].

По аналогичным формулам рассчитывали величины миогенного тонуса (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров (частота колебаний микрокровотока 0,126–0,4 Гц) и эндотелийзависимого тонуса (ЭТ) микрососудов (частота колебаний микрокровотока 0,01–0,04 Гц) [1].

Показатель шунтирования (ПШ) рассчитывали по формуле [9]:

$$\text{ПШ} = \text{МТ} / \text{НТ},$$

где МТ – величина миогенного тонуса; НТ – величина нейрогенного тонуса микрососудов.

Для диагностики состояния перфузии по шунтовым и нутритивным путям рассчитывали величину нутритивной перфузии ($M_{\text{нутр}}$) по формуле [9]:

$$M_{\text{нутр}} = M / (1 + \text{ПШ}),$$

где М – среднее арифметическое значение перфузии; ПШ – показатель шунтирования.

Величину шунтовой перфузии ($M_{\text{шунт}}$) оценивали по формуле [9]:

$$M_{\text{шунт}} = M - M_{\text{нутр}}.$$

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики и представляли в виде средней арифметической и ее средней ошибки с оценкой достоверности разности с помощью критерия Стьюдента.

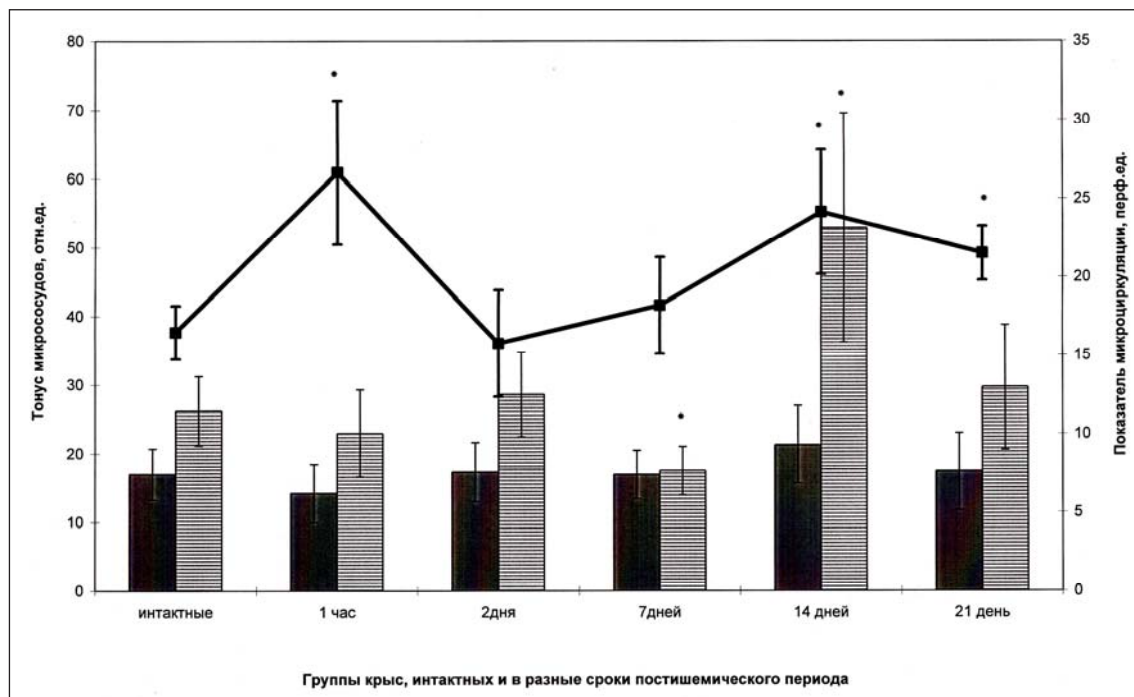


Рис. 1. Тонус микрососудов головного мозга и показатель микроциркуляции у интактных и перенесших кратковременную ишемию крыс: темная заливка – нейрогенный компонент тонуса; штриховка – миогенный компонент тонуса; кривая – показатель микроциркуляции

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к изменению средних величин перфузии коры головного мозга крыс. У интактных крыс среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции M составило $16,49 \pm 1,69$ перф. ед. ($p < 0,05$). У крыс через 1 ч после перенесенной ишемии показатель M увеличился в среднем на 61,83 % по сравнению со

значением M у интактных животных ($p < 0,05$) (рис. 1). Это увеличение, вероятно, связано с возникновением постишемической гиперемии вследствие обильного поступления крови через коллатерали, высвобождения из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов и изменения реологических свойств крови [13, 17]. В последующие 7 дней среднее значение показателя перфузии у крыс, перенесших ишемию, достоверно не отличалось от

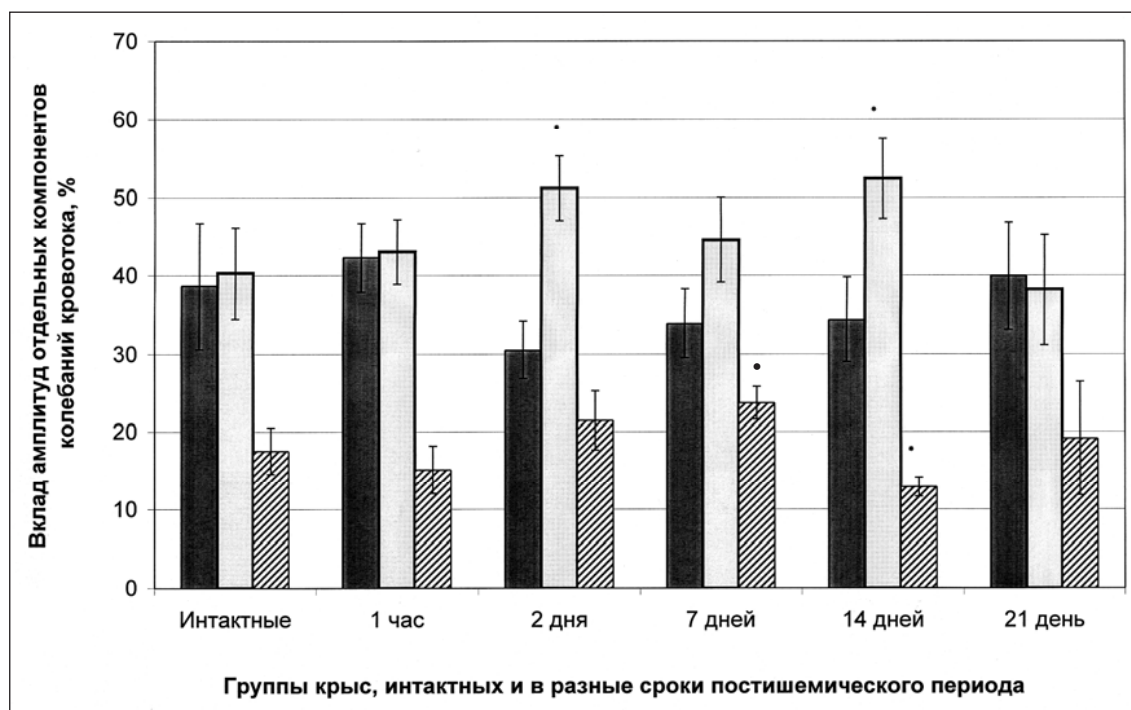


Рис. 2. Вклад амплитуд различных компонентов осцилляций тканевого кровотока в общую мощность спектра колебаний: темная заливка – эндотелиальный компонент; светлая заливка – нейрогенный компонент; штриховка – миогенный компонент колебаний тканевого кровотока

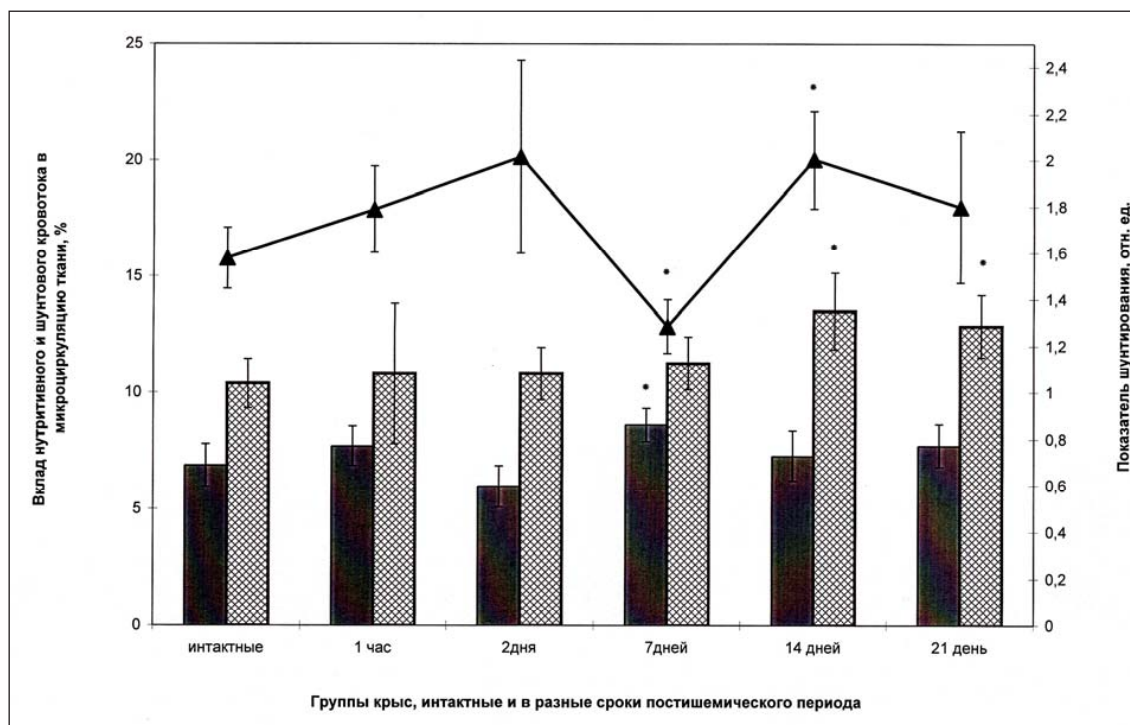


Рис. 3. Микроциркуляция в ткани головного мозга: вклад нутритивного и шунтового кровотока у интактных и перенесших кратковременную ишемию крыс: темная заливка – вклад в микроциркуляцию нутритивного кровотока; штриховка – вклад шунтового кровотока; кривая – показатель шунтирования микроциркуляторного русла

значений у интактных животных. Через 14 дней показатель M вновь увеличился до $24,15 \pm 3,96$ перф. ед. ($p < 0,05$) (рис. 1). Величина среднего значения показателя микроциркуляции коры головного мозга оставалась повышенной по сравнению с ее значением у интактных крыс и на 21-й день после ишемии (в среднем на 30,5 %, рис. 1). Изменение показателей перфузии у крыс, перенесших ишемию, наблюдалось преимущественно в теменной области полушарий головного мозга. Отсутствие значимых изменений показателей микроциркуляции в затылочной и лобной областях, вероятно, вызвано проявлением феномена no-reflow, т. е. неполного восстановления кровотока, обусловленного ишемическими реперфузионными повреждениями микрососудов мозга в зонах смежного кровообращения [5].

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, проведенный с помощью вейвлет-преобразования ритмов микрокровотока, показал, что у интактных крыс вклад нейрогенного и эндотелий-зависимого компонента в общую мощность спектра осцилляций кровотока примерно одинаков и составляет в среднем около 40 %, а $17,51 \pm 3,01$ % приходится на долю миогенных колебаний (рис. 2). У крыс, перенесших ишемию, со 2-го по 14-й день после ишемии достоверно увеличивался вклад амплитуды нейрогенного компонента в общую мощность спектра (в среднем на 23,46 %, рис. 2). Известно, что увеличение доли амплитуды нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления сосудов микроциркуляторного русла [8], а также это свидетельствует о преобладании эрготропной (симпатической) направленности регуляции тканевого микрокровотока [10].

Вклад амплитуды миогенных колебаний сосудистого тонуса в общую мощность спектра после ишемии также изменялся. Тенденция к увеличению доли миогенных колебаний отмечалась уже через 2 дня после перенесенной ишемии. К 7-му дню постишемического периода доля миогенных колебаний возросла до $23,69 \pm 2,09$ % по сравнению с $17,51 \pm 3,01$ % ($p < 0,05$) у интактных крыс (рис. 2), что, в свою очередь, приводило к снижению показателя миогенного тонуса (в среднем на 33,32 %, рис. 1) в этот отрезок постишемического периода. Осцилляции миогенного диапазона отражают активность миоцитов прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол и являются ведущим механизмом регуляции числа функционирующих капилляров [15]. Поскольку миогенный тонус является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом, то его снижение указывает на увеличение числа функционирующих капилляров [14]. Это, наряду с увеличением вклада нейрогенной амплитуды, создает условия для снижения сосудистого сопротивления и содействует направленному току крови в капиллярное русло [4, 14]. Об усилении кровотока по капиллярам у крыс через 7 дней после ишемии свидетельствует также снижение (в среднем на 18,9 % по сравнению с интактными) показателя шунтирования, отражающего относительную долю шунтового кровотока в общей локальной гемодинамике [4], и увеличение показателя нутритивной перфузии с $6,87 \pm 0,92$ до $8,61 \pm 0,71$ перф. ед. ($p < 0,05$) (рис. 3).

Через 14 дней после ишемии картина изменений амплитуды миогенных колебаний менялась. У перенесших ишемию крыс, по сравнению с интактными,

на фоне снижения (в среднем на 26,56 %, рис. 2) вклада миогенных колебаний в общую мощность спектра уменьшалась их амплитуда (таблица). Это приводило к росту показателя миогенного тонуса с $26,23 \pm 5,04$ до $52,88 \pm 6,64$ отн. ед. ($p < 0,05$) (рис. 1).

Увеличение миогенного тонуса, наряду с ростом вклада амплитуд нейрогенных колебаний, свидетельствует об усилении шунтового кровотока [8]. На усиление последнего также указывает увеличение в данный отрезок постишемического периода у ишемизированных крыс, по сравнению с интактными, показателя шунтирования в среднем на 26,58 % и увеличения показателя шунтового кровотока с $10,39 \pm 1,06$ до $13,5 \pm 1,65$ перф. ед. ($p < 0,05$) (рис. 3). Через 14 дней после ишемии также отмечено снижение амплитуды эндотелийзависимых колебаний в среднем на 36,1 % (таблица).

Снижение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне может свидетельствовать о застое в микроциркулярном русле, связанном с развитием эндотелиальной дисфункции [2, 10]. Следует отметить, что изменения амплитудных показателей спектра осцилляций кровотока через 14 дней после ишемии наблюдались на фоне повышения среднего арифметического значения показателя микроциркуляции, который описывает изменение перфузии и характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации. Увеличение показателя микроциркуляции, с одной стороны, может быть связано с ослаблением артериолярного сосудистого тонуса, которое ведет к увеличению объема крови в артериолах [2], с другой стороны, с увеличением количества эритроцитов, поскольку показатель микроциркуляции пропорционален числу эритроцитов [2, 6]. Показатель объемного кровенаполнения (Vr), отражающий концентрацию эритроцитов в зондируемом объеме крови, к 14-му дню постишемического периода также достоверно увеличивался (таблица). Следовательно, увеличение M может быть связано с явлениями застоя крови в микроциркуляторном звене сосудистой сети коры головного мозга [2, 10, 16]. В таком случае наблюдаемое нами усиление шунтового кровотока может быть следствием происходящих в коре головного мозга процессов сброса крови в обход нутритивного звена, что способствует избавлению микроциркуляторного русла от застойных явлений. Такая реакция системы микроциркуляции является патологической и приводит к ишемии тканей, не получающих достаточное количество крови через капилляры [11].

Через 21 день после ишемии показатели микроциркуляции, шунтовой перфузии и объемного кровенаполнения оставались достоверно выше, чем у интактных животных (рис. 1; 3; таблица).

Выводы

1. Установлено, что у крыс однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к изменению функционирования микрососудистого русла коры головного мозга, наблюдаемому на протяжении 21 дня после перенесенной ишемии.

2. В первые 7 дней постишемического периода увеличивается количество функционирующих капилляров, снижается периферическое сопротивление сосудов и нутритивный кровоток доминирует на фоне депрессии шунтового. Эти явления к 14-му дню после ишемии приводят к развитию застоя крови в микроциркуляторном русле, обусловленному эндотелиальной дисфункцией.

3. В период с 14-го по 21-й день постишемического периода возрастает шунтовой кровоток, вероятно вследствие происходящих в коре головного мозга процессов сброса крови в обход нутритивного звена, что способствует избавлению микроциркуляторного русла от застойных явлений.

Работа выполнена с использованием животных из Биокolleкции ИФ РАН.

Литература

1. Александрин В. В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. Т. 9. № 4 (36). С. 63–66.
2. Бархатов И. В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // *Клин. мед.* 2013. № 11. С. 21–27.
3. Горшкова О. П., Шубаева В. Н., Ленцман М. В. и др. Отдаленные последствия кратковременной глобальной ишемии головного мозга // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Т. 13. № 2 (50). С. 69–74.
4. Гурков А. С., Лобов Г. И. Региональная гемодинамика после формирования артериовенозной фистулы для гемодиализа // *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5200> (дата обращения 04.04.2017).
5. Касумова С. Ю. Патологическая анатомия черепно-мозговой травмы // *Руководство по черепно-мозговой травме*. М.: Антидор. 1998.
6. Козлов В. И. Корси Л. В., Соколов В. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции // *Физиология человека*. 1998. Т. 24. № 6. С. 112–121.
7. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006. № 1. С. 84–101.
8. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005.
9. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: рук-во для врачей. М.: Либроком, 2013.
10. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Т. 13. № 1 (49). С. 83–99.
11. Рябков М. Г., Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е. и др. Причины формирования кишечных свищей при экстренной абдоминальной патологии, осложненной compartment-синдромом (экспериментальное исследование) // *Мед. альм.* 2012. № 2 (21). С. 164–167.
12. Семченко В. В., Степанов С. С., Алексеева Г. В. По-станоксическая энцефалопатия. Омск, 1999.
13. Скворцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // *Невролог. журн.* 2001. Т. 6. № 3. С. 4–9.

14. Трибрат Н. С., Чуян Е. Н. Модуляция микроциркуляторных процессов с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения (часть I) // Ученые записки Тавр. Нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер.: Биология, химия. 2010. Т. 23 (62). № 3. С. 167–175.
15. Чуян Е. Н., Древетняк Н. А., Богданова О. Д. и др. Типологические особенности микроциркуляции животных // Ученые записки Тавр. Нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер.: Биология, химия. 2012. Т. 25 (64). № 3. С. 222–239.
16. Bernjak A., Clarkson P. B. M., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment // *Microvasc. Res.* 2008. Vol. 76. P. 224–232.
17. Ceulemans A., Zgavc T., Kooijman R. et al. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia // *J. Neuroinflammation.* 2010. Vol. 7. P. 74.
18. Katsura K., Rodriguez de Turco E. B., Kristian T. et al. Alterations in lipid and calcium metabolism associated with seizure activity in the postischemic brain // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75. № 6. P. 2521–2527.
19. Kruger A., Stewart J., Sahityani R. et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 1. P. 157–164.
20. Kulkarni M., Armstead W. M. Superoxide generation links nociceptin/orphanin FQ (NOC/oFQ) release to impaired N-methyl-D-aspartate cerebrovasodilation after brain injury // *Stroke.* 2000. Vol. 31. № 8. P. 1990–1996.
21. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // *Microvasc. Res.* 2006. Vol. 72. № 3. P. 120–127.
22. Lewen A., Matz P., Chan P. H. Free radical pathways in CNS injury // *J. Neurotrauma.* 2000. Vol. 17. № 10. P. 871–890.
23. Siesjo B. K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2000. Vol. 13. № 3. P. 247–268.

UDK 612.135 И 612.15

Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N.**Characteristic of the cerebral cortex microcirculation after ischemia**

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences
199034, Russian Federation, St. Petersburg, Makarova emb., 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru*

Abstract

Introduction. The outcome of ischemia is depending on a condition of microcirculatory bed. The important factor in development of cerebral ischemia is regulation of microvascular function, influencing both perfusion and oxygenation of cerebral tissue. The aim of the current study was to examine the time course of microcirculatory changes in rat cerebral cortex, as well as to assess the changes in oscillatory components of myogenic, neurogenic and endothelial levels of cortical microvessel tone within 21 days after ischemia.

Methods. Transient global cerebral ischemia was induced in anesthetized Wistar rats by clamping of both common carotid arteries for 12 min with simultaneous controlled hypotension to 45 ± 3 mm Hg, followed by blood reinfusion and recovering from anesthesia. Five different groups of rats were re-anesthetized at 1 hour and 2, 7, 14 or 21 days after ischemia and subjected to studies using continuous wavelet transform analysis of laser Doppler flowmetry.

Results. In the first 7 days of the post-ischemic period, peripheral resistance was reduced in the cerebral cortex, which was associated with domination of nutritive blood flow. By 14th day after ischemia it resulted in the blood stagnation connected with development of endothelial dysfunction. From 14th to 21st day post-ischemia, the increase of shunt blood flow was noted. It was possibly a consequence of blood shunting processes happening in a cerebral cortex bypassing a nutritive level that prevents microcirculation from congestion.

Conclusions. It is established that transient global cerebral ischemia results in significant changes of microcirculation in cerebral cortex lasting at least 3 weeks after ischemia. Initial dominant nutritive blood flow is probably due to blood congestion because of endothelial dysfunction. Three weeks post-ischemia, it is followed by increase in shunt blood flow that can prevent blood congestion in microcirculatory vascular bed.

Keywords: cerebral ischemia, microcirculation, laser Doppler flowmetry, vessels tone

References

1. Aleksandrin V. V. Veyvlet-analiz mozgovogo krovotoka u kris [Wavelet analyze of cerebral blood flow in rat] // *Regionalnoe krovoobraschenie i mikroциркуляция* [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2010. V. 9. № 4 (36). P. 63–66. [In Russian].
2. Barchatov I. V. Otsenka sistemy mikroциркуляtsii krovi metodom lazernoj dopplerovskoy floumetrii [Assessment of system of blood microcirculation using laser Doppler flowmetry] // *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 2013. № 11. P. 21–27. [In Russian].
3. Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N., Lensman M. V et al. Otdalioynnye posledstviya kratkovremennoj global'noj ishemii golovnogo mozga [Long-term effects of short global cerebral ischemia] // *Regionalnoe krovoobraschenie i mikroциркуляция* [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2014. V. 13. №2 (50). P. 69–74. [In Russian].
4. Gurkov A. S., Lobov G. I. Regional'naja gemodinamika posle formirivaniya arteriovenoznoj fistuly dlja gemodializa [Regional hemodynamic after formation of the arteriovenous fistula for the hemodialysis] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education].

2011. № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5200> (data obrasheniya [date of the address]: 04.04.2017). [In Russian].

5. Kasumova S. U. Patologicheskaya anatomija chernno – mozgovoj travmy [Pathology anatomy of craniocerebral trauma] // Rukovodstvo po chernno – mozgovoj travme [Craniocerebral trauma manual]. M.: Antidor. 1998. [In Russian].

6. Kozlov V. I., Korsi L. V., Sokolov V. G. Lasernaja dopplerovskaja floumetrija i analiz kollektivnyh processov v sisteme mikrocirkuljacii [Laser Doppler flowmetry and analyze of collective process in microcirculation system] // Fisiologija cheloveka [Human physiology]. 1998. V. 24. № 6. P. 112-121. [In Russian].

7. Kozlov V. I. Sistema mikrocirkuljacii: kliniko-morfologicheskie aspekty izuchenija [The system of microcirculation: clinical – morphological aspects of studying] // Regionarnoe krovoobrasenie i mikrocirkuliacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2006. №1. P. 84–101. [In Russian].

8. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Lasernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. M.: Medicina [Medicine]. 2005. [In Russian].

9. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno – tkancevyh system [Functional diagnostics of microcirculation state] (Rukovodstvo dlja vrachei [Manual for doctors]). M.: Librokom. 2013. [In Russian].

10. Krupatkin A. I. Kolebanija krovotoka – novyj diagnosticheskij jazyk v issledovanii mikrocirkuljacii [Blood flow oscillations — new diagnostic language in microvascular research] // Regionarnoe krovoobrasenie i mikrocirkuliacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2014. V. 13. № 1 (49). P. 83-99. [In Russian].

11. Rjabkov M. G., Ismailov S. G., Lukojanychev E. E. et al. Prichiny formirovaniya kischechnyh svishej pri ekstremnoj abdominal'noj patologii, oslozhnionnoj compartment-sindromom (eksperimental'noe issledovanie) [The reasons of formation of intestinal fistulas at the emergency abdominal pathology complicated by a compartment-syndrome (pilot study)] // Medicinskij almanah [Medical almanac]. 2012. № 2 (21). P. 164-167. [In Russian].

12. Semchenko V. V., Stepanov S. S., Alekseev G. V. Postanoksicheskaja encefalopatija [Post anoxic encephalopathy]. Omsk. 1999. [In Russian].

13. Skvortsova V. I. Ishemicheskij insult: patogeneza ishemii, terapevticheskie podhody [Stroke: pathogenesis of ischemia,

therapeutic strategies] // Nevrologicheskij zhurnal [Journal of Neurology]. 2001. V. 6. № 3. P. 4-9. [In Russian].

14. Tribat N. S., Chujan E. N. Moduljacija mikrocirkuljatornyh processov s pomosh'ju nizkointensivnogo millimetrovogo izlucheniya (chast' I) [Modulation of microcirculation processes by means of low-intensive microwave radiation (part I)] // Uchionye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Serija "Biologija, himija" [Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University Series "Biology, chemistry"]. 2010. V. 23 (62). №3. P. 167-175. [In Russian].

15. Chujan E. N., Drevetnjak N. A., Bogdanova O. D. et al. Tipologicheskie osobennosti mikrocirkuljacii zhivotnyh [Typological features of animals microcirculation] // Uchionye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Serija "Biologija, himija" [Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University Series "Biology, chemistry"] 2012. V. 25 (64). № 3. P. 222-239. [In Russian].

16. Bernjak A., Clarkson P. B. M., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment // Microvasc. Res. 2008. V. 76. P. 224-232.

17. Ceulemans A., Zgavc T., Kooijman R. et al. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia // J. Neuroinflammation. 2010. V. 7. P. 74.

18. Katsura K., Rodriguez de Turco E. B., Kristian T. et al. Alterations in lipid and calcium metabolism associated with seizure activity in the postischemic brain // J. Neurochem. 2000. V. 75. N 6. P. 2521-2527.

19. Kruger A., Stewart J., Sahityani R. et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk // Kidney Int. 2006. V. 70. N 1. P. 157–164.

20. Kulkarni M., Armstead W. M. Superoxide generation links nociceptin/orphanin FQ (NOC/oFQ) release to impaired N-methyl-D-aspartate cerebrovasodilation after brain injury // Stroke. 2000. V. 31. N.8. P. 1990-1996.

21. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // Microvasc. Res. 2006. V. 72. N 3. P. 120–127.

22. Lewen A., Matz P., Chan P. H. Free radical pathways in CNS injury // J. Neurotrauma. 2000. V. 17. N 10. P. 871-890.

23. Siesjo B. K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury // Eur. J. Anaesthesiol. 2000. V. 13. N 3. P. 247-268.