

УДК 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70

РЫЖКОВ И. А., ЗАРЖЕЦКИЙ Ю. В.

Влияние циркуляторной и гемической гипоксии на микроциркуляцию в коже

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

e-mail: riamed21@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.12.17; принята к печати 26.03.18

Резюме

Цель исследования. Установить особенности кожной микрогемодициркуляции в условиях циркуляторной и гемической гипоксии.

Материал и методы. Эксперименты проведены на беспородных крысах под наркозом пентобарбиталом. Кровоток в коже уха крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Этапы эксперимента: исход; острая кровопотеря (30 % от объема циркулирующей крови); реинфузия (в группе «Контроль» – аутогемотрансфузия, в группе «Гелофузин» – инфузия раствора модифицированного желатина); гемодилюция гелофузином. Определялись среднее значение кровотока (M , пф. ед.); максимальная (доминирующая) амплитуда колебаний кровотока ($A_{\max}$) и соответствующая ей частота ($F_{\max}$) в частотном диапазоне 0,01–0,4 Гц. Для оценки тяжести гипоксии использовали коэффициент доставки кислорода (D_tO_2) к исследуемому участку ткани.

Результаты. На постгеморрагическом этапе снижались M , АД, гематокрит (Ht), D_tO_2 и $F_{\max}$ наряду с увеличением $A_{\max}$. $F_{\max}$ из миогенного частотного диапазона в исходе смещалась в нейрогенный частотный диапазон. Выявлена корреляция между $A_{\max}$ и АД ($r=-0,38$; $p<0,05$). На реперфузионном этапе не наблюдалось межгрупповых различий по M , $F_{\max}$, $A_{\max}$, несмотря на более высокие значения АД, Ht и D_tO_2 в группе «Контроль». По сравнению с исходным состоянием на этапе «гемодилюция», на фоне низких величин Ht и D_tO_2 , значения M не отличались от исхода, при более низком АД; $A_{\max}$ оставалась на повышенном уровне, а $F_{\max}$ сместилась в миогенный диапазон и не отличалась от исхода.

Заключение. Как кровопотеря, так и гемодилюция сопровождаются увеличением амплитуды флуксуций. Механизмы стимуляции флуксуций различны: увеличение амплитуды флуксуций при циркуляторной гипоксии связано с нейрогенными, а при гемической гипоксии – с миогенными механизмами регуляции микрогемодициркуляции. При кровопотере артериальная гипотензия является основным фактором, оказывающим активирующее влияние на амплитуду флуксуций.

Ключевые слова: кожный кровоток, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, вейвет-анализ, гипоксия

Для цитирования: Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В. Влияние циркуляторной и гемической гипоксии на микроциркуляцию в коже. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):66–72. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70

УДК 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70

RYZHKOVA I. A., ZARZHETSKY Yu. V.

Influence of circulatory and hemic hypoxia on cutaneous microcirculation

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation

107031, Russia, Moscow, Petrovka street, 25, build. 2

e-mail: riamed21@gmail.com

Received 22.12.17; accepted 26.03.18.

Summary

Objective. To establish the features of cutaneous microhemocirculation in conditions of circulatory and hemic hypoxia.

Material and methods. Experiments were carried out on outbred rats, anesthetized by pentobarbital. Blood flow in the skin of the rat ear was recorded by laser Doppler flowmetry (LDF). Stages of the experiment: baseline; acute blood loss (30 % of estimated blood volume); reinfusion (autohemotransfusion in «control» group and infusion of modified gelatin solution in «Gelofusin» group); hemodilution with Gelofusin. The following parameters were analyzed: the mean value of blood flow (M , PU); the maximum (dominant) amplitude of blood flow oscillations ($A_{\max}$) and the corresponding frequency ($F_{\max}$) in the frequency band 0.01–0.4 Hz. The coefficient of oxygen delivery to the tissue site under investigation (D_tO_2) was used to assess the severity of hypoxia.

Results. At the posthemorrhagic stage M , blood pressure (BP), hematocrit (Ht), D_tO_2 and $F_{\max}$ decreased along with an increase in $A_{\max}$. $F_{\max}$ shifted from the myogenic frequency band at the baseline into the neurogenic band. A correlation was

found between $A_{\max}$ and BP ($r=-0,38$; $p<0,05$). At the reperfusion stage, there was no intergroup difference in M, $F_{\max}$, $A_{\max}$, despite the higher values of BP, Ht and D_tO_2 in the «control» group. In comparison with the baseline At the «hemodilution» stage the values of M did not differ from the baseline against the background of lower values of Ht, D_tO_2 and BP; $A_{\max}$ remained elevated, and $F_{\max}$ shifted into the myogenic band and did not differ from the baseline.

Conclusion. Both blood loss and hemodilution are associated with an increase in the amplitude of fluxmotion. Mechanisms of fluxmotion stimulation are different: increasing the amplitude of fluxmotion in circulatory hypoxia is associated with the neurogenic regulatory mechanisms of microhemocirculation, while in hemic hypoxia it is associated with the myogenic mechanisms. Arterial hypotension is the main factor increasing the amplitude of fluxmotion during blood loss.

Key words: cutaneous blood flow; microcirculation; laser Doppler flowmetry; wavelet-analysis, hypoxia

For citation: Ryzhkov I. A., Zarzhetsky Yu. V. Influence of circulatory and hemic hypoxia on cutaneous microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(2):66–72. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70

Введение

Нарушения микроциркуляции, возникающие при тяжелой острой кровопотере, являются одним из ключевых патогенетических факторов развития гипоксии и дисфункции органов [5]. На ранних стадиях острой кровопотери развивается преимущественно *циркуляторная гипоксия* вследствие гиповолемии, вазоконстрикции и гипоперфузии тканей. В последующем на фоне аутогемодилюции и инфузионной терапии развивается постгеморрагическая анемия, снижается кислородная емкость крови, и большое значение приобретает уже *гемическая гипоксия*.

С развитием новых научных технологий появилась возможность более тщательного изучения колебательных процессов на уровне микроциркуляторного русла. *Флоумоции* (от англ. «flowmotion», они же *флаксмоции*) – ритмические колебания кровотока в микрососудах, которые во многом обусловлены *вазомоциями* (от англ. «vasomotion») – ритмическими колебаниями диаметра микрососудов. Флаксмоции и вазомоции широко представлены во многих органах и тканях разных биологических видов, однако их физиологические механизмы и функциональное значение для организма изучены недостаточно [6, 8, 11]. Флаксмоции значительно усиливаются при ряде метаболических нарушений (ацидоз, гипоксия) и гипотензии, в том числе вызванных острой кровопотерей [7, 17, 18]. Есть данные, что активация вазомоций и флаксмоций может приводить к улучшению перфузии в условиях гипоперфузии. Однако эти заключения сделаны по большей части на основании теоретического моделирования [9, 10].

Есть единичные работы, указывающие на стимулирующее действие разных типов гипоксии (артериальная гипотензия, нормоволемическая гемодилюция, гипоксемия) на вазомоции/флаксмоции [11, 14]. Однако в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению сравнительных аспектов влияния разных типов гипоксии на амплитудно-частотные характеристики флаксмоций при острой кровопотере и гемодилюции.

Цель экспериментального исследования: установить особенности кожной микрогемодикуляции в условиях циркуляторной и гемической гипоксии.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 29 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (пентобарбитал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22 °С.

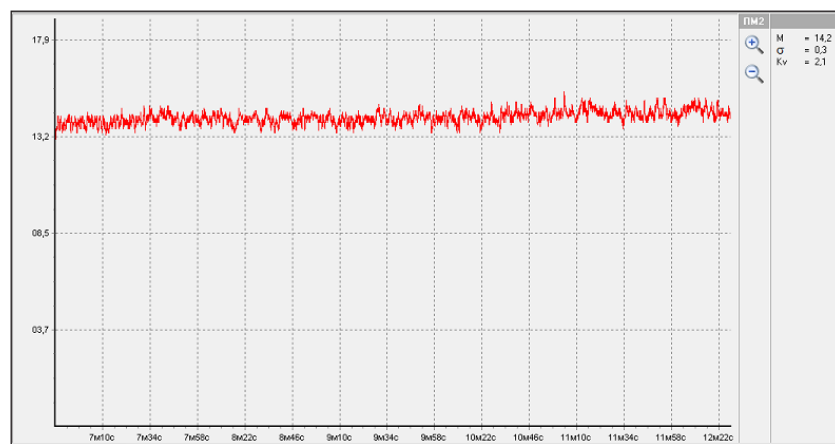
Для измерения среднего артериального давления (АД), забора/реинфузии крови и введения инфузионных сред катетеризировалась хвостовая артерия.

Кровоток в коже крысы регистрировали методом *лазерной доплеровской флоуметрии* (ЛДФ). В результате компьютерной обработки отраженного от тканей светового сигнала формируется показатель микроциркуляции (ПМ), соответствующий уровню перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм³) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Используя вейвлет-преобразование, выявляли гармонические составляющие ЛДФ-граммы, отражающие колебания ПМ во времени [19]. Спектральное разложение ЛДФ-граммы дает возможность определить амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока (*флаксмоций*) на микроциркуляторном уровне. В частотно-амплитудном спектре ЛДФ-граммы выявляли максимальную амплитуду флаксмоций в 3-х частотных диапазонах, границы которых определяются природой конкретного механизма регуляции микроциркуляции, а максимальная амплитуда отражает активность данного механизма [3]. Среди механизмов регуляции микрогемодикуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока – это *эндотелиальный, нейрогенный и собственно мио-генный* механизмы регуляции просвета сосудов. У лабораторных животных для каждого из 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 [12].

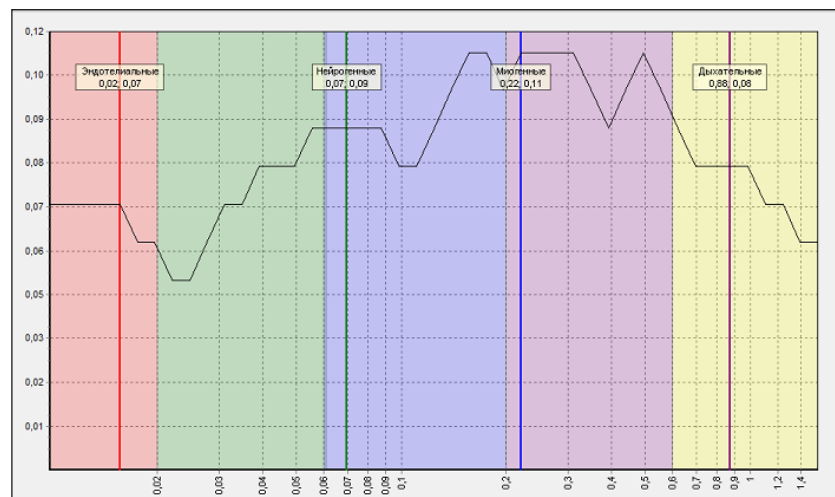
Продолжительность записи ЛДФ-граммы на каждом из этапов эксперимента составляла не менее 6 мин. При наличии артефактов выделялись фрагменты ЛДФ-граммы длительностью не менее 4 мин. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись следующие параметры: *среднее значение ПМ* за время регистрации ЛДФ (М, пф. ед.); выделялась максимальная амплитуда колебаний кровотока ($A_{\max}$) и соответствующая ей частота ($F_{\max}$) в общем частотном диапазоне 0,01–0,4 Гц.

Проводился забор проб артериальной крови для определения газового состава, гематокрита (Ht) и концентрации гемоглобина (Hb) на анализаторе i-STAT («Эбботт Поинт оф Кеа Инк.», США) в объеме 0,2 мл (картридж CG8+).

Крыса фиксировалась на плоской платформе в положении на спине. Световой зонд аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия) устанавливали над внутренней поверхностью правого уха с минималь-



а



б

Рис. 1. ЛДФ-грамма кровотока в коже уха крысы (а) и ее вейвлет-анализ (б) в исходном состоянии: а – по горизонтальной оси – время, мин и с; по вертикальной оси – показатель микроциркуляции, пф. ед.; б – по горизонтальной оси – частота флаксмоций, Гц; по вертикальной оси – амплитуда флаксмоций, пф. ед.

Fig. 1. LDF-gram of blood flow in the skin of the rat ear (a) and its wavelet analysis (б) at the baseline: а – the abscissa – time, minute (m) and seconds (c); the ordinate – the index of perfusion (IP), perfusion units (PU); б – the abscissa – fluxmotion's frequency, Hz; the ordinate – fluxmotion's amplitude, perfusion units (PU)

ным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов.

Этапы эксперимента

I. Исходное состояние.

II. Кровопотеря. Использовалась модель острой фиксированной по объему кровопотери. Расчетный ОЦК для крысы – 6,5 % от массы тела [2]. Целевой объем кровопотери: 30 % от ОЦК. Кровь забиралась шприцем, содержащим 0,5 мл раствора гепарина 50 ЕД/мл, тремя равными порциями в течение 1 мин с интервалом в 5 мин: «кровопотеря 1» – 10 % от ОЦК, «кровопотеря 2» – 20 % от ОЦК, «кровопотеря 3» – 30 % от ОЦК.

III. Постгеморрагический этап (15 мин).

IV. Реинфузия (12 мин). На данном этапе животные разделялись на две группы. Животным 1-й (контрольной) группы проводилась реинфузия всей забранной крови тремя равными порциями (1-я, 6-я и 12-я мин). Животным 2-й группы («Гелофузин») производилась инфузия 4 %-го раствора модифицированного жидкого желатина («Гелофузин» Б. Браун Медикал АГ, Швейцария) в объеме, соответствующем объему забранной ранее крови, тремя равными порциями (1-я, 6-я и 12-я мин). Отметим, что при проведении первых экспериментов для достижения гемодилюции мы использовали раствор NaCl 0,9 %. Однако у этих животных (n=2) на этапах «реперфузия» и «гемодилюция» отмечалась выраженная гемодинамическая нестабильность с постоянными колебаниями АД и средней величины кро-

Таблица 1

Изменения исследуемых параметров в процессе кровопотери [Me (25 %; 75 %)]

Table 1

Changes in the studied parameters during blood loss [Me (25 %; 75 %)]

Этап кровопотери	М, пф. ед.	F _{max} , Гц	A _{max} , пф. ед.	АД, мм рт. ст.	Ht, %	D _t O ₂
Исходное состояние	12,0 11,1; 14,5 (n=29)	0,13 0,06; 0,22 (n=29)	0,14 0,11; 0,15 (n=29)	112 103; 118 (n=29)	38 37; 39 (n=29)	196 163; 240 (n=29)
Кровопотеря 2 (20 % ОЦК)	6,1* ⁺ 4,9; 7,7 (n=29)	0,07* ⁺ 0,05; 0,08 (n=22)	0,18* ⁺ 0,11; 0,29 (n=22)	48* ⁺ 40; 64 (n=29)	32* ⁺ 31; 35 (n=7)	97* ⁺ 84; 119 (n=7)
Постгеморрагический этап (30 % ОЦК)	5,3* ⁺ 3,0; 7,5 (n=29)	0,06* ⁺ 0,05; 0,07 (n=29)	0,35* ⁺ 0,19; 0,62 (n=29)	36* ⁺ 32; 43 (n=29)	30* ⁺ 28; 32 (n=27)	71* ⁺ 44; 100 (n=26)

Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) за время регистрации ЛДФ в коже уха, пф. ед.; A_{max} – максимальная амплитуда флаксмоций, пф. ед.; F_{max} – частота, соответствующая A_{max}, Гц; Ht – гематокрит артериальной крови, %; D_tO₂ – коэффициент доставки кислорода к исследуемому участку ткани (пф. ед. · г/дл); * – p≤0,05 по сравнению с тем же показателем в исходном состоянии; + – p≤0,05 по сравнению с тем же показателем на предыдущем этапе исследования.

вотока. В связи с чем было принято решение использовать для этих целей коллоидный раствор. Выбор пал на Гелофузин как плазмозамещающий препарат для достижения нормоволемической гемодилюции и обладающий хорошим профилем безопасности в отношении гемостаза [1].

V. Реперфузионный этап (15 мин).

VI. Процедура достижения гемодилюции (10 мин). Забиралась кровь в объеме 10 % от ОЦК, после чего в эквивалентном объеме вводился Гелофузин. Такая процедура выполнялась 3–5 раз в зависимости от уровня АД и общего состояния животного. Целью данной процедуры было дополнительное снижение показателей Hb и Ht у лабораторного животного при условии относительной нормоволемии.

VII. Этап гемодилюции (15 мин). Для количественной оценки тяжести гипоксии на разных этапах эксперимента мы использовали коэффициент доставки кислорода (D_tO_2) к исследуемому участку ткани. Расчет его производился на основании общепринятого подхода к оценке системного транспорта кислорода [4], однако вместо сердечного выброса в формулу вводилась величина M, значения которой пропорциональны перфузии исследуемого органа:

$D_tO_2 = M \cdot 134 \cdot Hb \cdot S_aO_2$ (пф. ед. · г/дл), где M – среднее значение ПМ за время регистрации ЛДФ, пф. ед.; Hb – концентрация гемоглобина в крови исследуемого животного, г/дл; S_aO_2 – кислородное насыщение гемоглобина артериальной крови, в долях единицы.

Статистическую обработку данных проводили в программе «Statistica 7.0». Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между группами использовали критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни, изменения показателя внутри группы – парный критерий T Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализируемые величины представлены в виде Me (25 %; 75 %).

Результаты исследования и их обсуждение

До этапа «реинфузия» животные не различались по схеме проведения эксперимента, поэтому для оценки динамики исследуемых показателей на более ранних этапах животные были сведены в одну общую группу. На рис. 1 приведен пример ЛДФ-граммы кровотока в коже уха крысы в исходном состоянии и ее вейвлет-анализ.

По мере углубления гиповолемии наблюдалось последовательное снижение кровотока (M), АД, гематокрита, D_tO_2 и F_{max} наряду с увеличением A_{max} (табл. 1). ЛДФ-грамма на данном этапе характеризовалась появлением

медленных высокоамплитудных колебаний кровотока (рис. 2).

На постгеморрагическом этапе одновременно с увеличением A_{max} произошло снижение показателей, каждый из которых способен оказать влияние на изменение амплитуды флуксуций: кровотока, АД и D_tO_2 . Поэтому для выявления фактора, связанного с повышением A_{max} , был проведен корреляционный анализ между перечисленными выше показателями. Оказалось, что лишь между A_{max} и АД величина коэффициента корреляции достоверно отличалась от нуля ($p < 0,05$) и составила $r = -0,38$. Таким образом, было установлено, что именно артериальная гипотензия является фактором, оказывающим стимулирующее влияние на амплитуду флуксуций.

Для изучения влияния типа гипоксии на флуксуции были проведены эксперименты с возмещением кровопотери плазмозаменителем гелофузином. На реперфузионном этапе в группе гелофузина произошло увеличение кровотока до исходного уровня. При этом величины АД не достигали исходных значений. Уровень Ht ожидаемо снизился по сравнению с постгеморрагическим этапом, в связи с чем величины

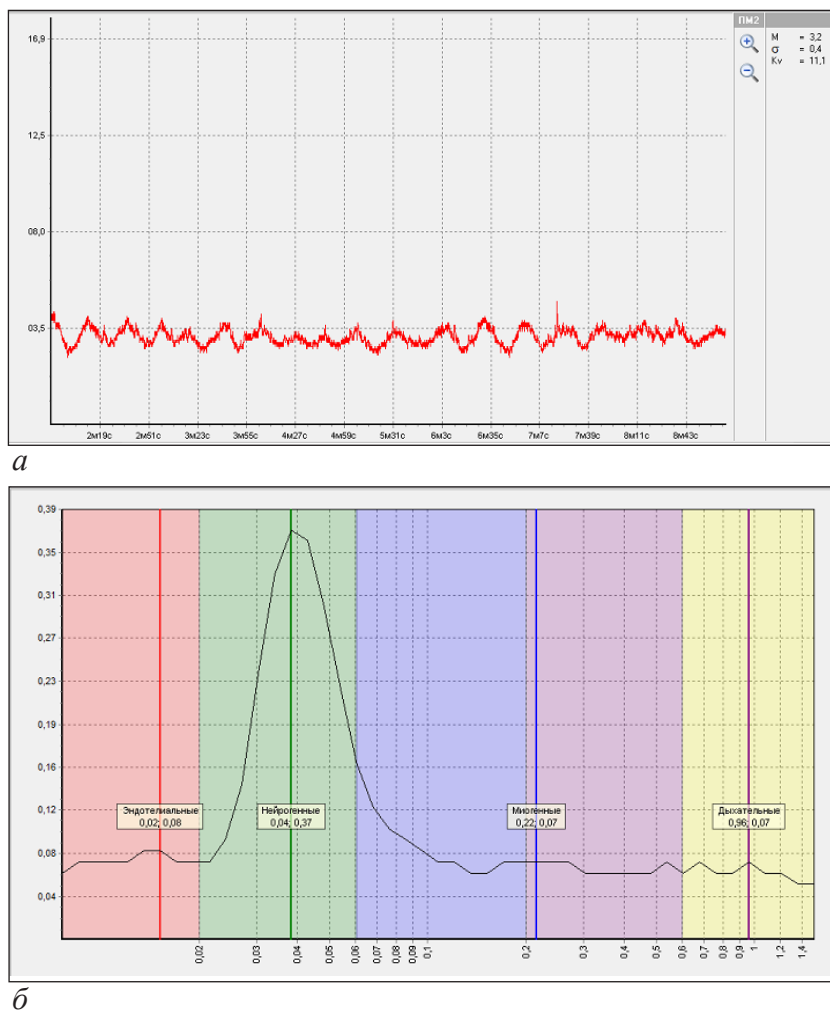


Рис. 2. ЛДФ-грамма кровотока в коже уха крысы (а) и ее вейвлет-анализ (б) на постгеморрагическом этапе эксперимента (циркуляторная гипоксия)

Fig. 2. LDF-gram of blood flow in the skin of the rat ear (a) and its wavelet analysis (б) at posthemorrhagic stage of the experiment (circulatory hypoxia)

Таблица 2

Изменения исследуемых показателей в группе «Гелофузин» и при реинфузии аутокровью [Me (25 %; 75 %)]

Table 2

Changes in the studied parameters in the group «Gelofusin» and after autohemotransfusion [Me (25 %; 75 %)]

Этап эксперимента	M, пф. ед.	F _{max} , Гц	A _{max} , пф. ед.	АД, мм рт. ст.	Ht, %	D _t O ₂
Исходное состояние	11,4 9,7; 14,2 (n=18)	0,14 0,06; 0,25 (n=18)	0,12 0,11; 0,15 (n=18)	111 104; 117 (n=18)	38 37; 39 (n=17)	190 156; 205 (n=17)
«Кровопотеря 2» (20 % ОЦК)	5,3* 3,3; 6,3 (n=18)	0,07* 0,06; 0,08 (n=12)	0,22* 0,12; 0,39 (n=12)	46,5* 40; 58 (n=18)	33* 32; 35 (n=6)	94* 84; 98 (n=6)
Постгеморрагический этап (30 % ОЦК)	5,0* + 2,9; 6,3 (n=18)	0,06* + 0,05; 0,07 (n=18)	0,36* + 0,18; 0,72 (n=18)	33* + 32; 35 (n=18)	30* + 28; 30 (n=15)	61* + 38; 83 (n=15)
Реперфузионный этап (Гелофузин)	13,6+ 10,0; 15,3 (n=18)	0,1 0,02; 0,24 (n=17)	0,17* + 0,12; 0,21 (n=17)	85,5* + 80; 100 (n=18)	23* + 20; 24 (n=17)	116* + 93; 155 (n=17)
Реперфузионный этап (реинфузия аутокрови)	12,4+ 9,6; 21,0 (n=8)	0,18+ 0,03; 0,23 (n=8)	0,16+ 0,12; 0,19 (n=8)	105+ # 102; 116 (n=8)	34,5+ # 33; 36,5 (n=8)	173+ # 124; 353 (n=7)
Этап гемодилюции	12,8** 11,0; 14,5 (n=18)	0,2** 0,12; 0,26 (n=17)	0,14* 0,14; 0,20 (n=17)	88,5* ** 80; 90 (n=18)	19* + ** 18; 20 (n=15)	114* + 66; 122 (n=15)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с тем же показателем в исходном состоянии; + – $p \leq 0,05$ по сравнению с тем же показателем на предыдущем этапе исследования; ** – $p \leq 0,05$ по сравнению тем же показателем на этапе исследования «Кровопотеря 2»; # – $p \leq 0,05$ по сравнению с реперфузионным этапом в группе «Гелофузин».

D_tO₂ были существенным образом ниже исходных значений этого показателя. A_{max} снизилась по сравнению с предыдущим этапом исследования (постгеморрагическим), однако оставалась выше исходных величин этого показателя, в то время как значения F_{max} не отличались от исходных величин (табл. 2).

Следует отметить, что различий между исследуемыми показателями микрогемодилюции (M, F_{max}, A_{max}) в группе с реперфузией аутокровью и в группе с реперфузией Гелофузином не наблюдалось, несмотря на более высокие значения АД, Ht и D_tO₂ в контрольной группе по сравнению с группой Гелофузина (табл. 2).

На этапе гемодилюции по сравнению с предыдущим этапом исследования наблюдалось дальнейшее снижение Ht и D_tO₂. Однако при этом кровоток, АД и A_{max} не изменились, а F_{max} не отличалась от исходной величины этого показателя (табл. 2). На рис. 3 приведен пример ЛДФ-граммы и ее вейвлет-анализа на этапе гемодилюции.

Сравнительный анализ между этапом «кровопотеря 2» и этапом гемодилюции показал, что животные на этих этапах не различались по показателю D_tO₂, что указывало на одинаковый уровень транспорта кислорода через исследуемый участок ткани. При этом оказалось, что при одинаково повышенных значениях A_{max} по сравнению с исходным состоянием F_{max} после потери 20 % ОЦК имели существенно более низкие величины, чем на этапе гемодилюции (табл. 2). Итак, при развитии гипоксического состояния, вызванного как кровопотерей, так и последующей нормоволемической гемодилюцией, происходит увеличение максимальной амплитуды флуксуций.

Однако при кровопотере ее частота снижается по сравнению с исходной, в то время как при гемодилюции – не отличается от исходных величин этого показателя.

С целью выяснения влияния флуксуций на уровень кровотока на постгеморрагическом этапе были выделены две подгруппы в зависимости от значений A_{max}. В одну подгруппу вошли эксперименты, в которых A_{max} не превышали верхнюю границу нижнего квартиля, а в другую подгруппу – эксперименты, в которых величины A_{max} были равны или превышали нижнюю границу верхнего квартиля. Оказалось, что кровоток и D_tO₂ в подгруппе с низкими величинами A_{max} были меньше, чем в подгруппе с высокими значениями A_{max}. Более того, АД в подгруппе с высокой амплитудой флуксуций было ниже (в виде тенденции, $p < 0,1$) по сравнению с АД в подгруппе с низкой амплитудой флуксуций (табл. 3). Полученные результаты явились прямым экспериментальным доказательством стимулирующего влияния флуксуций на кровоток и подтвердили важную роль АД в активации флуксуций при острой кровопотере.

Амплитуда флуксуций существенным образом зависит от уровня вазомоторики и степени синхронизации колебаний диаметра микрососудов исследуемого участка ткани. Как показали результаты настоящего исследования, развитие критического состояния вследствие острой кровопотери на микроциркуляторном уровне характеризовалось повышением амплитуды флуксуций (увеличение A_{max}) и их замедлением (снижение F_{max}). При этом значение медианы F_{max} из миогенного частотного диапазона в исходном

состоянии сместилось в нейрогенный частотный диапазон (рис. 2). Данное обстоятельство указывает на то, что нейрогенная регуляция сосудистого тонуса не только обеспечивает кожную вазоконстрикцию при острой кровопотере, но и лежит в основе феномена усиления синхронизации флуксуций в узком частотном диапазоне, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [7, 15, 16]. Механизм синхронизации вазомоций при кровопотере, возможно, связан с изменением импульсной активности в нервных волокнах, иннервирующих артериолы данного участка ткани.

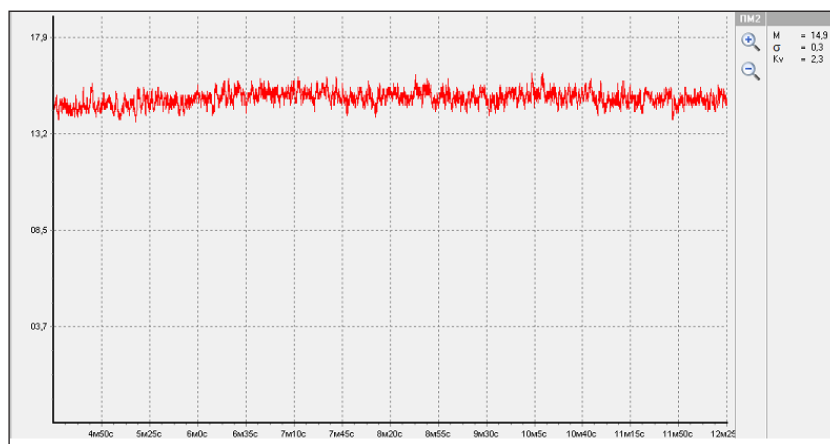
Работы, посвященные изучению функционального значения вазомоций и флуксуций, в основном связаны с моделированием исследуемых процессов, приведших авторов к заключению о том, что вазомоции способствуют увеличению кровотока. Сочетание более высокого кровотока с более низким АД в подгруппе с $A_{\max} \geq 0,62$ пф. ед. по сравнению с животными с низкой амплитудой флуксуций позволило высказать предположение о более низком сосудистом сопротивлении в исследуемом участке кожи у крыс с высокой амплитудой флуксуций. Это предположение подтверждается данными литературы о том, что активация вазомоций ведет к уменьшению сопротивления сосудов [13].

Снижение H_t по мере нарастания кровопотери, по-видимому, является проявлением компенсаторно-приспособительной реакции (аутогемодилюции), направленной на восстановление утраченного объема циркулирующей плазмы. В основе ее лежит мобилизация жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло вследствие изменения соотношения сил Старлинга. Примечательным в данном исследовании оказалось существенное снижение H_t уже на самых ранних этапах острой кровопотери, что указывает на достаточно высокую скорость развития аутогемодилюции в этих условиях.

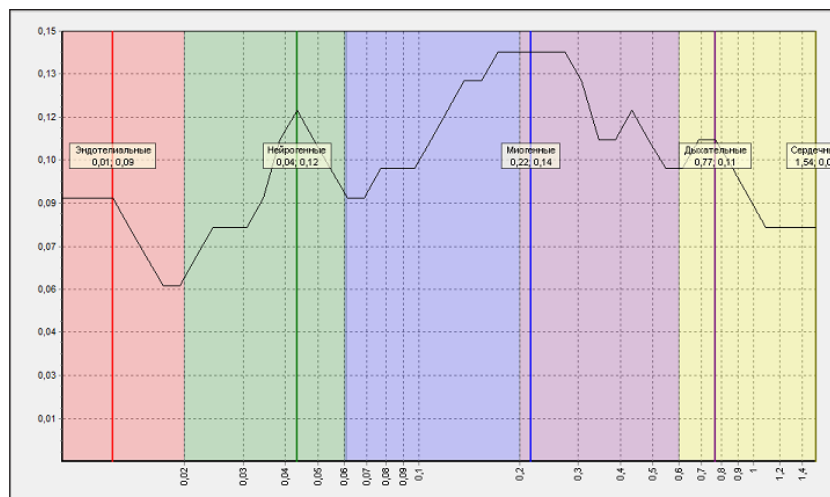
Выводы

1. Увеличение максимальной амплитуды флуксуций по сравнению с исходным состоянием происходит во время гипоксии, вызванной как кровопотерей, так и гемодилюцией.

2. Частота максимальной амплитуды флуксуций при кровопотери снижается по сравнению с исходным состоянием, в то время как при гемо-



а



б

Рис. 3. ЛДФ-грамма кровотока в коже уха крысы (а) и ее вейвлет-анализ (б) на этапе гемодилюции (гемическая гипоксия)

Fig. 3. LDF-gram of blood flow in the skin of the rat ear (а) and its wavelet analysis (б) at hemodilution stage of the experiment (hemic hypoxia)

дилюции не отличается от исходных величин этого показателя, что указывает на существование различ-

Таблица 3

Величины кровотока (М), АД и коэффициента доставки O_2 в исследуемый участок ткани ($D_t O_2$) в подгруппах, составляющих нижний (n=8) и верхний (n=8) квартили максимальных амплитуд флуксуций ($A_{\max}$) на постгеморрагическом этапе [Me (25 %; 75 %)]

Table 3

The blood flow (M), blood pressure and the coefficient of oxygen delivery to the tissue site under investigation ($D_t O_2$) in the subgroups of animals constituting the lower (n=8) and upper (n=8) quartiles of the maximum amplitudes of fluxmotion ($A_{\max}$) in the posthemorrhagic stage [Me (25 %; 75 %)]

Показатель	М, пф. ед.	АД, мм рт. ст.	$D_t O_2$, пф. ед. · г/дл
$A_{\max}^?$ входящие в Q_{25} ($A_{\max}^? \leq 0,19$ пф. ед.)	4,2 (3,0; 5,9)	41 (38; 47)	62 (42; 80)
$A_{\max}^?$ входящие в Q_{75} ($A_{\max}^? \geq 0,62$ пф. ед.)	7,7 (5,7; 7,9) *	33 (30,5; 40,5) +	87 (69; 113) *

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с тем же показателем в подгруппе Q_{25} ; + – $p \leq 0,1$ по сравнению с тем же показателем в подгруппе Q_{25} .

ных механизмов стимуляции флуксуций во время циркуляторной и гемической гипоксии.

3. Увеличение амплитуды флуксуций при циркуляторной гипоксии связано с нейрогенными, а при гемической гипоксии – с миогенными механизмами регуляции микрогемоциркуляции.

4. В условиях тяжелой кровопотери, наряду с существенным уменьшением кожного кровотока, транспорта кислорода в ткани, именно низкий уровень АД является основным фактором, оказывающим стимулирующее влияние на амплитуду флуксуций.

5. Флуксуции оказывают стимулирующее влияние на кровоток в условиях тяжелой острой кровопотери.

Литература

1. Израйлян Л. А., Лубнин А. Ю. Эффективность и безопасность применения 6% гидроксипропилированного крахмала 130/0,4 и 4% модифицированного жидкого желатина у нейрохирургических больных в условиях массивной интраоперационной кровопотери // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2010. – № 4. – С. 50–54. [Israyelyan LA, Lubnin AYU. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya 6% gidroksietilirovannogo krakhmala 130/0,4 i 4% modifitsirovannogo zhidkogo zhelatina u neyrokhirurgicheskikh bol'nykh v usloviyakh massivnoy intraoperatsionnoy krvopoteri. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2010;(4):50-54. (In Russ)].

2. Каркищенко Н. Н., Грачев С. В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль – 2С, 2010. [Karkishchenko NN, Grachev SV. *Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh.* Moscow: Profil' – 2S; 2010. (In Russ)].

3. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 83–99. [Krupatkin AI. Kolebaniya krovotoka – novyy diagnosticheskiy yazyk v issledovanii mikrotsirkulyatsii. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2014;13(1):83-99. (In Russ)].

4. Марино П. Л. Интенсивная терапия / пер. с англ. под общ. ред. А. П. Зильбера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Marino PL. *Intensivnaya terapiya. Per. s angl. pod obshch. red. A.P. Zil'bera.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ)].

5. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I // *Общая реаниматол.* – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 66–89. doi: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. [Moroz VV, Ryzhkov IA. *Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I).* *General Reanimatology.* 2016;12(2):66-89. (In Russ)].

6. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. II // *Общая реаниматол.* – 2016. – Т. 12. – № 5. – С. 65–94. doi: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. [Moroz VV, Ryzhkov IA. *Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II).* *General Reanimatology.* 2016;12(5):65-94. (In Russ)].

7. Рыжков И. А., Новодержкина И. С., Заржецкий Ю. В. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере // *Общая реаниматол.* – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 18–27. doi: 10.15360/1813-9779-2017-6-18-27. [Ryzhkov IA, Zarzhetsky YV, Novoderzhkina IS. *Comparative Aspects of the Regulation of Cutaneous and Cerebral Microcirculation During Acute Blood Loss.* *General Reanimatology.* 2017;13(6):18-27. (In Russ)].

8. 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.

9. Goldman D, Popel AS. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001;209(2):189-199.

10. Iida N. Effects of vasomotion and venous pressure elevation on capillary-tissue fluid exchange across heteroporous membrane. *Biorheology.* 1990;27(2):205-224.

11. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc Med.* 1990;(1):101–112. doi: 10.1177/1358836X9000100202.

12. Li Z, Tam EW, Kwan MP, Mak AF, Lo SC, Leung MC. 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.

13. Meyer C, de Vries G, Davidge ST, Mayes DC. Reassessing the mathematical modeling of the contribution of vasomotion to vascular resistance. *J. Appl. Physiol.* 2002;(92):888–889. doi: 10.1152/jappl.2002.92.2.888.

14. Mirhashemi S, Messmer K, Arfors KE, Intaglietta M. Microcirculatory effects of normovolemic hemodilution in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1987;6(4):359-369.

15. Sakurai T, Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006;291(4):1761-1767. doi: 10.1152/ajpheart.00280.2006.

16. Schmidt JA, Borgström P, Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1993;75(3):1216-1221. doi: 10.1152/jappl.1993.75.3.1216.

17. Schmidt JA, Breit GA, Borgström P, Intaglietta M. Induced periodic hemodynamics in skeletal muscle of anesthetized rabbits, studied with multiple laser Doppler flow probes. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995; 15(1):28-36. doi: 10.1159/000178946.

18. Schmidt-Lucke C, Borgström P, Schmidt-Lucke JA. Low frequency flowmotion/(vasomotion) during pathophysiological conditions. *Life Sci.* 2002;71(23): 2713-2728. doi: 10.1016/s0024-3205(02)02110-0.

19. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. 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.

Информация об авторах

Рыжков Иван Александрович – научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, e-mail: riamed21@gmail.com.

Заржецкий Юрий Витальевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, e-mail: zarzhetsky.yur@yandex.ru.

Author information

Ivan A. Ryzhkov – researcher, laboratory of Clinical Pathophysiology of critical states, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, e-mail: riamed21@gmail.com.

Yuri V. Zarzhetsky – doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of critical states, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, e-mail: riamed21@gmail.com.