

ГОРШКОВА О. П., ШУВАЕВА В. Н.,
ЛЕНЦМАН М. В., АРТЕМЬЕВА А. И.,
ДВОРЕЦКИЙ Д. П.

Отдаленные последствия кратковременной глобальной ишемии головного мозга

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

Реферат

При ишемических поражениях головного мозга одним из факторов, влияющих на исход и отдаленные последствия ишемии, является состояние церебральной гемодинамики. Цель работы — исследование церебрального кровотока и реологических свойств крови у крыс спустя неделю после перенесенной кратковременной глобальной ишемии головного мозга.

Крысы линии Wistar подвергались глобальной ишемии путем окклюзии обеих сонных артерий на 12 мин с одновременной управляемой гипотензией на уровне 45 ± 3 мм рт. ст. и последующей реинфузией крови. Спустя неделю измерялись линейная скорость мозгового кровотока, реологические показатели крови — гематокрит, степень агрегации эритроцитов, деформируемость эритроцитов, напряжение сдвига. Рассчитывались вязкость крови, предельное напряжение сдвига. Уровень периферического сопротивления, определяемый тонусом пияльно-капиллярной сети, оценивали по индексу пульсации.

Сравнение состояния гемодинамики и крови у перенесших ишемию и интактных крыс показало, что через неделю после ишемии в целом увеличиваются средняя систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока. Линейная скорость мозгового кровотока изменяется неравномерно: увеличивается в теменной области и снижается в лобной и затылочной. Отсутствие полного восстановления кровотока через неделю после ишемии и его мозаичность, вероятно, связаны с отдаленным проявлением ишемического реперфузионного повреждения микрососудов мозга по типу феномена no-reflow в зонах смежного кровообращения — местах соприкосновения периферических ветвей средней мозговой артерии с ветвями передней и задней артерий. В крови ишемизированных крыс отмечается снижение степени агрегации эритроцитов и прочности агрегатов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению вязкости крови при низких скоростях сдвига. Эти изменения способствуют снижению периферического сопротивления микрососудов головного мозга, о чем свидетельствуют снижение индекса пульсации мозгового кровотока и увеличение конечной диастолической скорости кровотока.

Таким образом установлено, что через неделю после кратковременной глобальной ишемии головного мозга не происходит полного восстановления мозгового кровотока: линейная скорость кровотока снижена в лобной и затылочной областях и увеличена в теменной. Перенесенная ишемия приводит к увеличению конечной диастолической скорости мозгового кровотока и уменьшению индекса пульсации, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления, связанном, по нашему мнению, с изменением реологических свойств крови.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, мозговой кровоток, реологические свойства крови.

Введение

Проблема ишемических поражений головного мозга весьма актуальна. Хорошо изучены процессы, происходящие в головном мозге и, в частности, в сосудистой системе головного мозга, в момент ишемии и в начале острого постишемического периода, длящегося от нескольких минут до нескольких часов [1, 6]. Однако процессы, происходящие в более поздний период, изучены недостаточно полно. Одним из основных факторов, определяющих исход и отдаленные последствия ишемии, является состояние церебральной гемодинамики, степень ее нарушения, а также выраженность компенсаторных механизмов [12]. Поэтому целью данной работы было исследование церебрального кровотока и реологических свойств крови до и через неделю после перенесенной глобальной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar массой 230–300 г (Отдел лабораторного животноводства Института физиологии им. И. П. Павлова РАН), содержащихся по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения с циклом «12 часов свет/12 часов темнота».

Для воспроизведения глобальной ишемии мозга использовали технику окклюзии двух сосудов с управляемой гипотензией, известную в англоязычной литературе как «2-vessel occlusion+hypotention model» [18], с авторскими модификациями [17]. У наркотизированных комбинацией «золетил/домитор» крыс производилось пережатие обеих сонных артерий на 12 мин с одновременной управляемой гипотензией (снижение и строгое поддержание арте-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

риального давления на уровне 45 ± 3 мм рт. ст. путем забора/реинфузии крови). По окончании периода ишемии производилась полная реинфузия забранной крови. Прямое измерение АД производилось через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком ПДП-400К (ВНИИМП, Москва), подключенным через стандартный усилитель к АЦП PCI 6023E (National Instruments, USA) к компьютеру с программой ввода данных на базе системы «LabView» (National Instruments, USA). После ушивания операционных ран и выхода из наркоза (на подогреваемых столиках) животные возвращались в клетки своего обычного содержания.

Для экспериментов по регистрации мозгового кровотока (1-я группа, $n=12$) и определения реологических показателей крови (2-я группа, $n=20$) животных наркотизировали уретаном (внутрибрюшинно, 125 мг/100 г массы тела). Среднее артериальное давление у наркотизированных интактных крыс составляло $96,2 \pm 11,8$ мм рт. ст., у животных, перенесших ишемию, — $93,5 \pm 10,9$ мм рт. ст.

Регистрацию мозгового кровотока в теменной области головного мозга крыс, в проекции средне-мозговой артерии, проводили через 1 неделю после перенесенной ишемии. В черепе высверливалось отверстие площадью около 1 см^2 , твердая мозговая оболочка в пределах отверстия удалялась.

Скорость кровотока измеряли ультразвуковым компьютеризированным доплерографом «Минимакс-Допплер-К» (Санкт-Петербург, Россия). Программа «Minimax Doppler v.1.7» и ультразвуковой доплеровский преобразователь ($25 \pm 2,5$ МГц УЗДП-009-02), используемые в данном приборе, обеспечивали исследование микроциркуляции и перфузии в коре и подкорковых структурах головного мозга крыс.

Состояние церебрального кровообращения оценивали по величине линейной скорости кровотока. Определялись следующие показатели линейной скорости кровотока: пиковая (V_{ps}) и средняя систолическая скорость кровотока (V_s); конечная (V_d) и средняя (V_{pd}) и минимальная диастолические скорости (V_{min}); средняя скорость кровотока за сердечный цикл (V_m). Уровень периферического сопротивления, определяемый тонусом пiallyно-капиллярной сети, оценивали по значению индекса

резистентности (IR) и индекса пульсации (IP). Индексы определялись по следующим формулам [12]:

$$IR = (V_{ps} - V_d) / V_{ps};$$

$$IP = (V_{ps} - V_d) / V_m.$$

Для исследования влияющих на скорость кровотока реологических показателей — вязкости крови, показателя гематокрита, степени агрегации и деформируемости эритроцитов у крыс, перенесших глобальную ишемию — спустя 1 неделю после ишемии отбирали кровь из сонной артерии. Показатель гематокрита (Ht) определяли центрифугированием капилляров с кровью (3000 об./мин, 15 мин, центрифуга T23, Германия). В стандартизированной по показателю гематокрита (0,400) суспензии эритроцитов в аутологичной плазме измеряли (микроореометр «ВИР-75МБ», Россия) напряжение сдвига τ при заданных скоростях сдвига γ и рассчитывали вязкость η по формуле: $\eta = \tau / \gamma$. Из уравнения Кессона $\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + K\sqrt{\gamma}$ рассчитывали предельное напряжение сдвига τ_0 , характеризующее прочность эритроцитарных агрегатов. В той же суспензии, разведенной в меланжере в 200 раз аутологичной плазмой и помещенной в камеру Горяева, микроскопированием («Аxioplan 2», Германия) определяли степень агрегации эритроцитов как отношение числа не включенных в агрегаты эритроцитов к их общему количеству [2]. Деформируемость эритроцитов определяли по индексу фильтрации, пропуская суспензию эритроцитов в физиологическом растворе (Ht 0,15) через амидный фильтр с диаметром пор 5 мкм [15]. Индекс фильтрации эритроцитов (ИФ) рассчитывали как отношение времени прохождения через фильтр суспензии эритроцитов ко времени фильтрации того же объема физиологического раствора. Увеличение ИФ указывает на снижение деформируемости эритроцитарной мембраны.

Результаты статистически обрабатывались с помощью пакета «Microsoft Excell 2003» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Через неделю после перенесенной ишемии у крыс в целом не наблюдалось достоверного изменения показателей пиковых скоростей мозгового кровотока (табл. 1). Однако известно [9], что наиболее полное представление о движении частиц крови в сосуде

Параметры мозгового кровотока у интактных и ишемизированных крыс

Таблица 1

Линейная скорость кровотока, см/с	Крыса	
	интактная	ишемизированная
V_{ps}	$20,985 \pm 0,687$	$22,163 \pm 2,081$
V_s	$0,818 \pm 0,070$	$1,212 \pm 0,318^*$
V_m	$8,860 \pm 0,740$	$8,154 \pm 1,096$
V_d	$1,133 \pm 0,223$	$0,848 \pm 0,228$
V_{pd}	$0,184 \pm 0,022$	$0,145 \pm 0,065$
V_{min}	$0,352 \pm 0,028$	$0,450 \pm 0,047^*$
S/D	$32,210 \pm 6,787$	$57,079 \pm 17,289^*$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ различия достоверны на двустороннем уровне значимости.

Индексы периферического сопротивления мозговому кровотоку у интактных и ишемизированных крыс

Таблица 2

Индекс	Крыса	
	интактная	ишемизированная
RI	0,946±0,011	0,958±0,014
PI	27,756±1,861	21,152±2,781 *

Примечание: * — $p \leq 0,05$ различия достоверны на двустороннем уровне значимости.

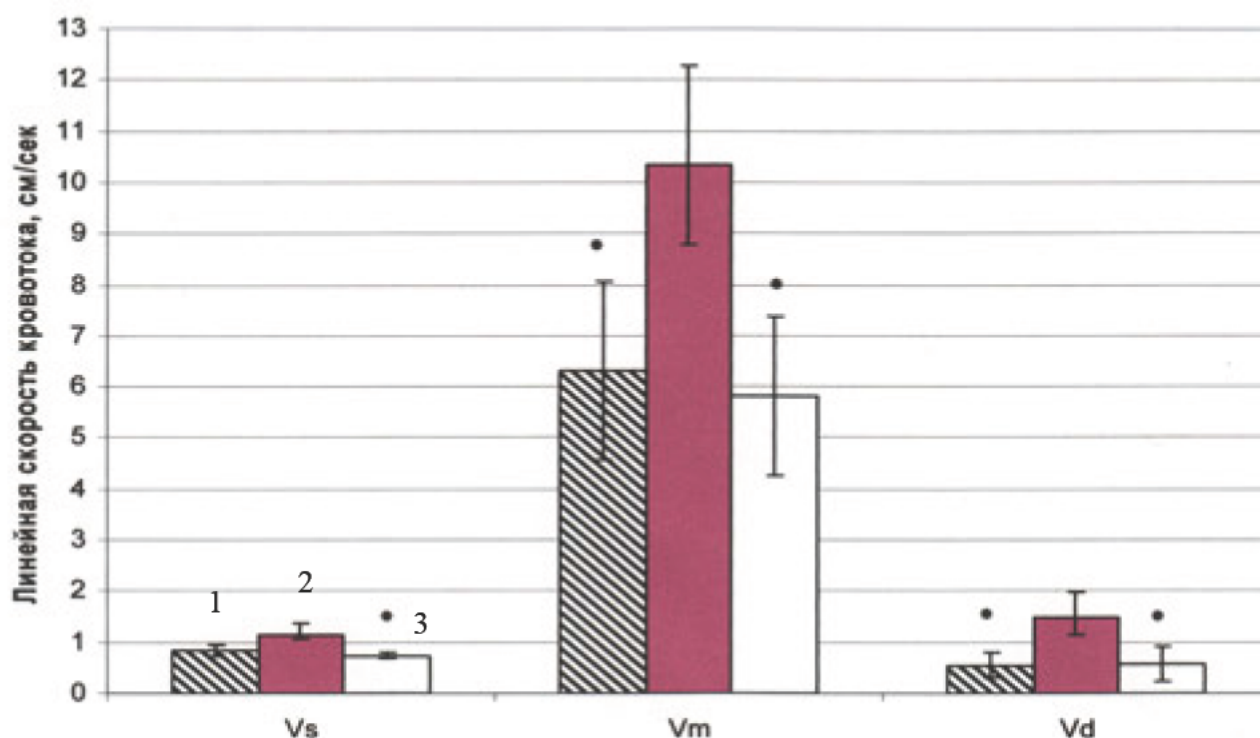


Рис. 1. Показатели скорости кровотока в различных областях полушарий головного мозга крыс через неделю после перенесенной ишемии, $p \leq 0,05$. 1 — лобная область; 2 — теменная область; 3 — затылочная область; * — различия достоверны на двустороннем уровне значимости.

дают величины средних скоростей потока, которые являются наиболее чувствительным параметром. Согласно полученным нами результатам, у животных, перенесших ишемию, несмотря на отсутствие изменения максимальной систолической скорости, средняя систолическая скорость увеличивалась: $0,818 \pm 0,070$ см/с — интактные крысы;

$1,212 \pm 0,318$ см/сек — перенесшие ишемию ($p \leq 0,05$). Также увеличивалась и конечная диастолическая скорость кровотока: с $0,352 \pm 0,028$ см/с у интактных животных до $0,450 \pm 0,047$ см/с у животных, перенесших ишемию ($p \leq 0,05$).

Следует отметить, что у интактных животных скорость кровотока в различных областях полушарий головного мозга достоверно не отличалась. Но через неделю после перенесенной ишемии у крыс на фоне увеличения кровотока в теменной области полушарий, в лобных и затылочных регионах наблюдалось снижение средних систолической и диастолической скоростей кровотока, а также, соответственно, и средней скорости кровотока за сердечный цикл (рис. 1). Отсутствие полного восстановления кровотока через неделю после ишемии и его мозаичность, вероятно, связаны с отдаленным проявлением ишемического реперфузионного повреждения микрососудов мозга по типу феномена no-reflow, обусловленного тем,

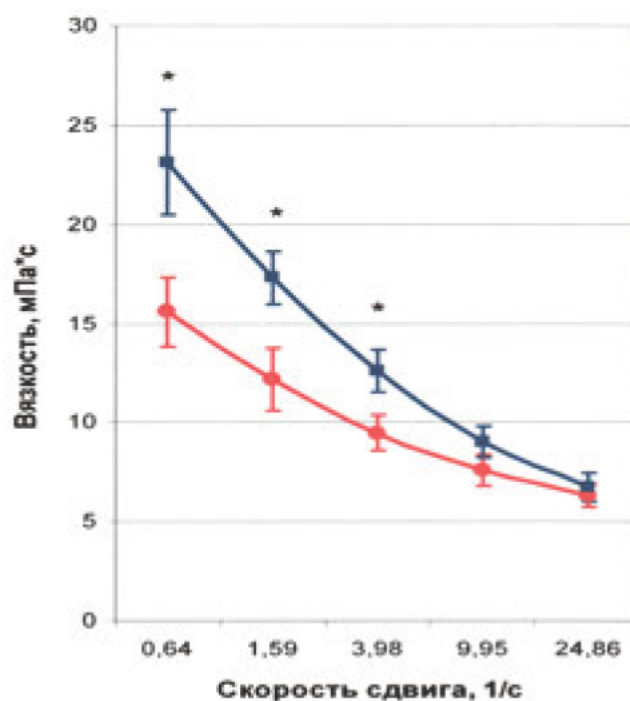


Рис. 2. Вязкость суспензии эритроцитов в аутологичной плазме (Ht 40 об.%) у интактных крыс (верхняя кривая) и у крыс, подвергнутых кратковременной глобальной ишемии (нижняя кривая), $p \leq 0,05$

что в затылочной и лобной области полушарий головного мозга находятся участки соединения периферических ветвей средней мозговой артерии с территориями кровоснабжения передней и задней мозговых артерий, так называемые зоны смежного кровообращения. Скорость кровотока в этих участках значительно меньше, чем в остальных участках мозга [5]. Поэтому даже кратковременная остановка кровотока приводит к образованию стаза и сладжа эритроцитов с последующим формированием тромба в этих сосудах, в результате чего восстановление кровотока в этих участках сопровождается неполной реперфузией ранее ишемизированной ткани.

Систолическая скорость кровотока в определенной мере отражает эластичность стенок исследуемого сосуда и зависит от многих переменных (величины артериального давления, вязкости крови, температуры). Конечная диастолическая скорость кровотока определяет состояние периферического сосудистого русла, но оба этих параметра отражают кровоток в конкретный период сердечного цикла, не давая информации об истинной скорости кровотока в сосуде за весь период сердечного цикла [12]. Более показателен расчет таких величин, как индекс резистентности и пульсационный индекс, которые также позволяют судить о величине периферического сопротивления [7]. Причем значение пульсационного индекса более точно отражает состояние кровотока, так как он зависит от всех скоростей потока, что дает ему преимущество с точки зрения информативности [8, 16].

Из данных табл. 2 видно, что через неделю после ишемии показатели индекса резистентности RI не изменились. В то же время происходило снижение пульсационного индекса PI с $27,756 \pm 1,861$ у интактных животных до $21,152 \pm 2,781$ у перенесших ишемию ($p \leq 0,05$), что, наряду с увеличением конечной диастолической скорости кровотока, косвенно свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления и тонуса мозговых сосудов [10, 12, 14, 16].

При проведении исследования крови нами было установлено, что у ишемизированных и интактных крыс показатели гематокрита и деформируемости эритроцитов достоверно не отличаются: Нт $0,526 \pm 0,032$ и $0,494 \pm 0,023$ соответственно ($p \leq 0,05$), ИФ $1,96 \pm 0,17$ и $1,92 \pm 0,22$ соответственно ($p \leq 0,05$). Однако у перенесших ишемию крыс наблюдалось снижение степени агрегации эритроцитов: у ишемизированных крыс — $0,661 \pm 0,041$ отн. ед., у интакт-

ных — $0,875 \pm 0,016$ отн. ед., $p \leq 0,05$. Известно [11, 13], что периферический кровоток зависит от показателей, характеризующих агрегационное состояние крови. Снижение степени агрегации эритроцитов и прочности агрегатов, наряду с другими факторами, такими как изменение концентрации белков плазмы крови, а также соотношения разных типов белков плазмы, способствует уменьшению вязкости крови. В наших экспериментах отмечалось снижение вязкости крови при низких скоростях сдвига (рис. 2), характерных для венозного [3] и обменного [4] звеньев сосудистого русла и снижение предельного напряжения сдвига с $5,59 \pm 1,03$ мПа у интактных крыс до $2,43 \pm 0,49$ мПа у ишемизированных ($p \leq 0,05$). Снижение агрегационных свойств эритроцитов и вязкости крови, в свою очередь, может приводить к снижению гемодинамического сопротивления и улучшению условий течения крови [13].

Таким образом, можно предположить, что у перенесших ишемию крыс снижение периферического сопротивления сосудов мозга связано с изменением реологических свойств крови, обусловленных агрегационными свойствами эритроцитов и возможным изменением белкового состава плазмы крови.

Выводы

1. Установлено, что через неделю после кратковременной глобальной ишемии головного мозга, вызванной двухсторонней окклюзией сонных артерий, не происходит полного восстановления мозгового кровотока.

2. Нарушения церебрального кровотока, вероятно, связанные с отдаленным проявлением ишемического реперфузионного повреждения микрососудов мозга по типу феномена no-reflow в зонах смежного кровоснабжения головного мозга периферическими ветвями основных мозговых артерий, представлены снижением линейной скорости кровотока в лобных и затылочных регионах и усилением ее в теменной области.

3. Перенесенная ишемия через неделю после восстановления кровотока приводит к увеличению конечной диастолической скорости мозгового кровотока и уменьшению индекса пульсации, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления.

4. Снижение периферического сопротивления сосудов мозга крыс, перенесших ишемию, связано с изменением реологических свойств крови.

Литература

1. Александрин В. В., Лунышина Е. В., Мирзоян Р. С. Изменение локального мозгового кровотока при глобальной преходящей ишемии мозга у крыс // *Методология флуометрии*. 2002. № 6. С. 143–149.
2. Аикинази И. Я. Агрегация эритроцитов и тромбопластинообразование // *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 1972. Т. 74. № 7. С. 28–31.
3. Глухова Т. Н., Понукалина Е. В., Чеснокова Н. П. Особенности изменений реологических свойств крови у беременных с гестозом различной степени тяжести // *Успехи соврем. естествознания*. 2003. № 12. С. 15–19.

4. Ирискулов Б. У., Юлдашева Д. Д. Скорость сдвига потока крови и ее динамическая вязкость при экспериментальном гипертиреозе // *Международ. эндокринол. журн.* 2011. № 4 (36). С. 47–49.

5. Касумова С. Ю. Патологическая анатомия черепно-мозговой травмы: рук-во по черепно-мозговой травме. М.: Антидор, 1998.

6. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Топчян А. В. и др. Изыскание и изучение новых цереброваскулярных и противомигренозных средств НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва // *Бюлл. сибир. мед.* 2006. прил. 2, с. 55–58.

7. Митьков В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 4. М.: Видар, 2007.
8. Митьков В. В. Ультразвуковая диагностика: практ. рук-во // Допплерография. М.: Видар, 1999.
9. Невзорова В. А., Шуматов В. Б., Настрадаин О. В., Захарчук Н. В. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца // Тихоокеан. мед. журн. 2012. № 2. С. 37–44.
10. Погодина А. В., Долгих В. В., Валяевская О. В. Цереброваскулярные аспекты патогенеза нейрокардиогенных синкопальных состояний // Вестник аритмол. 2008. № 54. С. 42–47.
11. Соколова И. А. Агрегация эритроцитов. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010. № 4 (36). С. 4–26.
12. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю. М. Никитина и А. И. Труханова. И.: Москва-Иваново, 2004.
13. Фирсов Н. Н., Климова Н. В., Коротаева Т. В. и др. Степень зависимости периферического кровотока от изменений микрореологических свойств крови // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010. № 4 (36). С. 58–62.
14. Черненко И. И. Развитие цереброваскулярных нарушений у лиц с последствиями боевой черепно-мозговой травмы // Международ. мед. журн. 2011. № 4. С. 21–24.
15. Шуваева В. Н., Костылев А. В., Линькова Н. С., Горшкова О. П. Влияние He-Ne-лазерного излучения низкой мощности на адренореактивность пиальных артериальных сосудов и деформируемость эритроцитов у крыс // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2008. № 1 (25). С. 31–37.
16. Albina G. L., Fernandez Cisneros, R. Laino et al. Transcranial Doppler monitoring during head up/tilt table testing in patient with suspected neurocardiogenic syncope // Europace. 2004. Vol. 6. № 1. P. 63–69.
17. Lensman M., Korzhnevskii D., Mourouvet V. O. et al. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat // Brain Research. 2006. Vol. 1114. P. 187–194.
18. Smith M. L., Bendek G., Dahlgren N. et al. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat: 2. A 2-vessel occlusion model // Acta Neurol. Scand. 1984. № 69. P. 385–401.

UDK 616.831–005.4–036.8

Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N., Lensman M. V., Artem'eva A. I., Dvoretzky D. P.

Long-term effects of transient global cerebral ischemia

*I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru*

Abstract

Background and aim. The long-term effects and final outcome of cerebral ischemia is determined in large extent by functional status of cerebral hemodynamics. In the current study we investigated cerebral hemodynamics and blood rheology one week after transient global cerebral ischemia in rats.

Materials and 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. A week after ischemia rats were re-anesthetized, and subjected to blood flow experiments with blood flow velocity measurement or blood rheology study with measuring of hematocrit, RBC aggregation, RBC deformation and shear stress. Blood viscosity and yield shear stress were calculated. Peripheral vascular resistance was calculated from pulsation index.

Results and discussion. Mean systolic and end diastolic blood flow velocity were increased in ischemic rats a week after global ischemia as compared to controls. Linear blood flow velocity was increased in parietal region and decreased in frontal and occipital regions in ischemic rats. We suppose this effect to be determined by long-term ischemic injury and no-reflow phenomenon. The pulsation index of cerebral circulation was also decreased a week after ischemia. This data, together with the fact of increased end diastolic blood flow velocity, suggests a decrease of cerebral vascular resistance and tone of brain vasculature. RBC aggregation and stability of aggregates were decreased in blood of ischemic rats, resulting in reduced blood viscosity. This can further ameliorate total peripheral resistance of brain micro-vessels.

Conclusions. A week after global ischemia cerebral blood flow remains impaired, with decreased flow velocity in frontal and occipital regions and increased flow velocity in parietal region. Global ischemia also results in increase of diastolic blood flow velocity and decrease in pulsation index, which indicates a total decrease in cerebral peripheral vascular resistance. We suggest this phenomenon to be explained, at least in part, by altered rheological properties after cerebral ischemia.

Keywords: global cerebral ischemia, cerebral blood flow, blood rheology.

References

1. Alexandrine V. V., Lunshina E.V., Mirzoyan R. C. *Izmenenie lokal'nogo mozgovogo krvotoka pri global'noj prehodjashhej ishemii mozga u kryc*, [Change of local cerebral blood flow at global transient brain ischemia at rats] // *Metodologija floumetrii*, [Flowmetry Methodology], 2002, no6, pp.143-149. (In Russian).
2. Ashkinazi I.Ja. *Agregacija jeritrocitov i tromboplastinoobrazovanie*, [Aggregation of erythrocytes and thromboplastine formation] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, [Bulletin of experimental biology and medicine], 1972, v.74, no7, pp. 28-31. (In Russian).
3. Gluhova T.N., Ponukalina E.V., Chesnokova N.P. *Osobennosti izmenenij reologicheskikh svojstv krovi u beremennyh s gestozaom razlichnoj stepeni tiazhesti*, [Features of reological properties of a blood at the patients with gestosis of a various degree of severity] // *Uspehi sovremennogo estestvoznania* [Advances in current natural sciences], 2003, no12, pp. 15-19. (In Russian).
4. Iriskulov B. U. Yuldasheva D. D. *Skorost' sdviga potoka krovi i ejo dinamicheskaja vjazkost' pri jeksperimental'nom gipertireoze*, [Velocity of Blood Stream Shift and Dynamic Blood Viscosity in Experimental Hyperthyroidism] // *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*, [International endocrine journal], 2011, no4 (36), pp.47-49. (In Russian).
5. Kasumova S.Yu. *Patologicheskaja anatomija cherepno-mozgovoju travmy*, [Pathological anatomy of craniocerebral trauma] // *Rukovodstvo po cherepno-mozgovoju travme*, [Guide to craniocerebral trauma], Moscow: Antidor, 1998. (In Russian).
6. Mirzoyan R.S., Ganshina T.S., Topchyan A.V., Lounshina Ye.V., Silkina I.V. *Izyskanie I izuchenie novyh cerebrovaskuljarnyh I protivomigrenevyh sredstv*, [Searching and studying new cerebrovascular and anti-migraine drugs] // *Bjulleten sibirskoj mediciny*, [Bulletin of Siberian Medicine], 2006, suppl. 2, pp. 55-58. (In Russian).
7. Mit'kov V.V. *Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike* [The clinical instructions to ultrasonic diagnostics in 5 volumes], Moscow: Vidar, 2007, V.4, 321 p.
8. Mit'kov V.V. *Ul'trazvukovaja diagnostika (prakticheskoe rukovodstvo). Doplerografija* [Ultrasonic diagnostics (practical instructions). Dopplerography], Moscow: Vidar, 1999, 242 p.
9. Nevzorova V.A., Shumatov V.B., Nastradin O.V., N.V. Zakharchuk *Sostojanie funkcii sosudistogo endotelija u lic s faktorami riska I bolinyh ishemicheskoi bolezni serdca*, [The state of vessel endothelium in patients with risk factors and ischemic heart disease] // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2012, no2, pp.37-44. (In Russian).
10. Pogodina A.V., Dolgih V.V., Valjavskaja O.V. *Cerebrovaskuljarnye aspekty patogeneza neirokardiogennoj sinkopal'nyh sostojanij*, [Cerebrovascular aspects of neurocardiogenic syncope pathogeny] // *Vestnik aritmologii*, [The journal of arrhythmology], 2008, no 54, pp.42-47. (In Russian).
11. Sokolova I.A. *Agregacija jeritrocitov*, [Aggregation of erythrocytes] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция*, [Regional haemodynamics and microcirculation]. 2010, no 4 (36), p.4-26. (In Russian).
12. *Ultrasonic Doppler diagnostics in clinic under the editorship of Yu. M. Nikitin and A. I. Trukhanov*, Moscow-Ivanovo, 2004. 496p. (In Russian).
13. Firsov N. N., Klimova N. V., Korotayeva T.V. *Stepen' zavisimosti perifericheskogo krvotoka ot izmenenij mikroreologicheskikh svojstv krovi*, [Dependence degree of peripheral blood-flow on micro rheological changes properties] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция*, [Regional haemodynamics and microcirculation], 2010, no 4 (36), pp. 58-62. (In Russian).
14. Chernenko I.I. *Razvitie cerebrovaskuljarnyh narushenij u lic s posledstviami boevoj cherepno-mozgovoju travmy*, [Cerebrovascular disorders development in persons with consequences of combat brain injury] // *Mezhdunarodnyi medicinskij zhurnal* [International medical journal], 2011, no 4, pp.21-24. (In Russian).
15. Shuvaeva V.N., Kostylev A.V., Linkova N.S., Gorshkova O.P. *Vlijanie He-Ne-lazernogo izlucheniya nizkoj moshhnosti na adrenoreaktivnost' pial'nyh arterial'nyh sosudov i deformiruemost' jeritrocitov u kryc*, [Effect of low-power He-Ne-laser irradiation on adrenoreactivity of pial arteries and deformability of erythrocytes in rats] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция*, [Regional haemodynamics and microcirculation], 2008, no 1(25), pp.31-37. (In Russian).
16. Albina G , L. Fernandez Cisneros, R. Laino et al. *Trancranial Doppler monitoring during head up/tilt table testing in patient with suspected neurocardiogenic syncope* // *Europace*. - 2004. - Vol. 6, no. 1. - P. 63-69.
17. Lensman M., Korzhevskii D., Mourouets V.O., Kostkin V., Izvarina N., Perasso L., Gandolfo C., Otellin V., Polenov S., Balestrino M. *Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat* // *Brain Research*. 2006. Vol.1114. P.187-194.
18. Smith, M.L., Bendek, G., Dahlgren, N., Rosen, I., Wieloch, T., Siesjo, B.K., *Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat: 2. A 2-vessel occlusion model* // *Acta Neurol. Scand*. 1984. no. 69. P. 385-401.