

ФЕДОРОВИЧ А. А.

Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Реферат

В работе проведен анализ микроциркуляторных процессов в коже на основании лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом осцилляций кровотока у 90 испытуемых в возрасте 29–69 лет, которые были распределены на 3 группы. Группу контроля составили 32 условно здоровых добровольца ($48,9 \pm 10,4$ года) с нормальными значениями АД, 32 пациента ($48,7 \pm 11,2$ года) имели артериальную гипертензию (АГ) I степени и 26 пациентов ($49,8 \pm 10,8$ года) АГ II степени. 29 пациентам за 10–14 дней до исследования производилась отмена гипотензивной терапии, а у остальных ($n=29$) АГ была выявлена впервые.

Всем испытуемым выполняли исследование исходных параметров перфузии, 3 констрикторные (дыхательную, с венозной окклюзией и постуральную) и 3 дилататорные (тепловую, электростимуляционную и с артериальной окклюзией) пробы, которые позволяют оценить функциональный резерв сосудов микроциркуляторного русла. Для оценки состояния «активных» тонусформирующих (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и «пассивных» (венулярный, кардиальный) звеньев модуляции микрокровотока проводили анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм на основе непрерывного вейвлет-преобразования (комплекснозначный вейвлет Морле).

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях АГ активность тонус формирующих звеньев модуляции микрокровотока не повышена, констрикторная активность/готовность микрососудов не изменена, способность артериол к дилатации сохранена, но дилататорный резерв снижается по мере прогрессирования патологии. Отмечается снижение чувствительности микрососудов к вазодилатирующему действию нейропептидов С-афферентных нервных окончаний и нарушения вазомоторной функции микрососудистого эндотелия при усугублении заболевания. Доминирующим нарушением в системе микроциркуляции являются нарушения в системе оттока крови от капиллярного русла, что выражается в нарастании застойных явлений по мере прогрессирования АГ. У лиц с нормальными значениями АД степень выраженности застойных явлений в веноулярном отделе сосудистого русла демонстрирует высокодостоверную положительную корреляционную зависимость с уровнем АД и отрицательную корреляционную зависимость с дилататорным резервом. У пациентов с АГ корреляционной зависимости между данными параметрами не отмечается.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, артериолы, вены, застойные явления на посткапиллярном уровне, тонусформирующие звенья модуляции микрокровотока, констрикторные и дилататорные функциональные пробы, суточное мониторирование артериального давления.

Fedorovich A. A.

The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry

Cardiology research center, Moscow
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Abstract

This paper analyzes the processes of microcirculation in the skin on the basis of laser Doppler flowmetry (LDF) with a wavelet analysis of the blood flow oscillations in 90 subjects aged 29–69 years who were divided into 3 groups. Monitoring group comprised 32 apparently healthy volunteers ($48,9 \pm 10,4$ years) with normal values of blood pressure, 32 patients ($48,7 \pm 11,2$ years) had arterial hypertension (AH) I degree and 26 patients ($49,8 \pm 10,8$ years) AH II degree. 29 patients for 10–14 days before the study was carried out abolition of antihypertensive therapy, and the rest ($n=29$) hypertension was detected for the first time.

The study of perfusion initial parameters was performed in all patients: 3 constrictor (respiratory, with venous occlusion and postural) and 3 dilator (thermal, electrostimulating and arterial occlusion) tests allow us to estimate the functional reserve of blood vessels of microvasculature. To assess the state of «active» — the tone shaping (endothelial, neurogenic, myogenic) and «passive» (venular, cardiac) parts were analyzed microcirculatory modulation amplitude and frequency spectrum of the LDF-grams based on continuous wavelet transform (complex Morlet wavelet).

The findings indicate that in the early stages of hypertension activities of vascular control units on the level of microcirculatory modulation are not increased, constrictor activity/readiness of microvessels is not changed, the dilation ability of arterioles is preserved, but dilatation reserve progressively decreases with the progression of pathology. There is reduced sensitivity to microvascular vasodilating action of neuropeptides of C-afferent nerve endings and disruptions of microvascular endothelial vasomotor function in the exacerbation of the disease. Dominant disruption

in the system of microcirculation is disturbances in outflow of blood from the capillary bed, which is reflected in the growth of stagnation as the progression of hypertension. The rate of flow stagnation in venular section of vascular bed with people who has normal blood pressure demonstrates highly reliable positive correlation with level of blood pressure and negative correlation with dilatation reserve. In patients with hypertension correlation between these parameters wasn't observed.

Keywords: *laser Doppler flowmetry, arterioles, venules, the stagnation at the postcapillary level, tone-forming units of modulation microcirculation, constrictor and dilatator functional tests, daily monitoring of blood pressure.*

Введение

Несмотря на все достижения фармацевтической промышленности, результаты лечения артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остаются не удовлетворительными. Данные метаанализа по оценке снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при длительной антигипертензивной терапии показали, что реальное снижение частоты возникновения осложнений у больных с АГ было намного ниже ожидаемого, рассчитанного с учетом коррекции уровня артериального давления (АД) [27].

Основной вклад в формирование общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) принадлежит артериальным сосудам резистивного типа (артериолы, метартериолы), которые, являясь неотъемлемой частью микроциркуляторного сосудистого русла (МЦР), характеризуются малым диаметром внутреннего просвета (15 – 300 мкм) и высокой констрикторной способностью [39, 43, 47]. Именно сосуды МЦР первыми вовлекаются в различные патологические процессы и являются основной «мишенью» различных групп гипотензивных препаратов [18, 20, 21, 33, 42, 45, 46, 48, 51].

В последние годы все большую популярность в оценке гемодинамических процессов на уровне МЦР приобретает неинвазивный способ, основанный на методе лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, метод ЛДФ имеет неоспоримые преимущества, поскольку позволяет оценивать состояние функциональных механизмов управления микрокровотоком. Сегодня уже хорошо известно, что кровоток в МЦР подвержен колебаниям, которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции [35, 51, 56]. Разнонаправленные влияния на состояние периферического кровотока со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем отражаются в ритмической структуре колебаний кровотока [16]. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, который в настоящее время находит широкое применение для анализа сигналов физиологической природы, позволяет оценивать изолированно вклад каждого звена микрососудистого русла, принимающего участие в модуляции кровотока на уровне микрососудов.

Среди звеньев регуляции микрокровотока выделяют «пассивные» и «активные» механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют 5 непрерывных частотных диапазонов: 0,007 – 0,017 Гц — диапазон эндотелиальной активности; 0,023–

0,046 Гц — диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,06 – 0,15 Гц — диапазон миогенной (гладкомышечной) активности; 0,21 – 0,6 Гц — диапазон респираторного ритма; 0,7 – 1,6 Гц — диапазон кардиального ритма [17, 40, 41, 54, 55]. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных функционированием «активных» и «пассивных» механизмов.

К «пассивным» механизмам относят внешние факторы, находящиеся вне МЦР, — пульсовая волна, приходящая со стороны терминальных артерий (кардиальный ритм на «входе» в МЦР) и присасывающее действие «дыхательного насоса» (венулярный ритм на «выходе» из МЦР) со стороны вен. «Пассивные» факторы организуют продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в микрососудистом ложе. Величина амплитуды кардиального ритма (Ас) пропорциональна количеству притекающей в МЦР артериальной крови и косвенно указывает на степень дилатации артериоларных сосудов. Осцилляции кровотока, синхронные с дыханием, распространяются в микрососуды со стороны путей оттока крови от капилляров и регистрируются в венах. В генезе их происхождения обсуждаются механическая пассивная трансмиссия респираторных изменений внутригрудного давления, которая опосредуется венозной системой, и центральное вегетативное взаимодействие дыхательного и сосудо-двигательного центров. Амплитуда веноулярного ритма (Ав) свидетельствует о вкладе в общую спектральную мощность сигнала составляющей, отраженной от эритроцитов веноулярного отдела МЦР. Увеличение Ав расценивается как признак застойных явлений на посткапиллярном уровне МЦР [22, 24, 44, 53].

«Активные» факторы непосредственно воздействуют на сосуды МЦР путем периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомотий [31, 37] и создают поперечные колебания кровотока. Эти факторы регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечную составляющую, поэтому их и называют тонусформирующими [11, 12]. Вазомотии осуществляются не только за счет синхронизированных спонтанных осцилляций гладкомышечных элементов сосудистой стенки (миогенный ритм), но и за счет их модуляции со стороны как симпатической нервной регуляции (нейрогенный ритм), так и эндотелийзависимой (эндотелиальный ритм) регуляции [31, 41]. Наиболее низкочастотными во всем диапазоне АЧС являются вазомотии, обусловленные функцией сосудистого эндотелия, а

колебания с пиком на частоте $\approx 0,01$ Гц отождествляются с периодическими изменениями концентрации оксида азота [40, 41, 55]. Колебания, обусловленные симпатической адренергической активностью, имеют характерные частоты в диапазоне $0,02 - 0,05$ Гц ($\approx 1,2-3$ колеб./мин) [10, 54]. Физиологическая природа нейрогенных колебаний связана с симпатическими адренергическими влияниями на миоциты артериол и артериоларных участков артериоловеноулярных анастомозов. Нейрогенная активность накладывается на миогенные вазомоции резистивных микрососудов и подчиняет их. Данный частотный диапазон соответствует обнаруженной резонансной частоте резистивных сосудов, который составляет $0,03$ Гц [49]. В термонеutralных условиях с частотой $2-3$ колеб./мин сокращаются исключительно зависимые от симпатической адренергической активности артериоловеноулярные анастомозы, причем эти колебания синхронны во всех анастомозах кожи [10]. Происхождение вазомоций в диапазоне $0,06 - 0,15$ Гц ($\approx 3,6-9$ колеб./мин) связывают с локальными пейсмекерами внутри гладкомышечных волокон сосудистой стенки. Прекапиллярные вазомоции являются проявлением миогенной регуляции на изменение микроциркуляторного давления и состояния тканевого метаболизма. Состояние мышечного тонуса прекапилляров (метартериол) регулирует приток крови в обменное звено МЦР [10, 19, 22, 24]. В физиологической интеграции управления кровотоком именно миогенный тонус является последним звеном контроля микроциркуляции непосредственно перед капиллярным руслом. Увеличение амплитуды «активных» звеньев (эндотелиального, нейрогенного и миогенного) свидетельствует об усилении модуляции кровотока со стороны данного механизма регуляции и расценивается как снижение тонуса [12].

В результате чередования сокращения и расслабления гладкомышечного аппарата сосудистой стенки («активные» факторы) происходит модулирование периодически изменяющегося объема крови («пассивные» факторы), что, в конечном итоге, и формирует оптимальные гемодинамические параметры для транскапиллярного обмена. В норме вклад каждого звена в суммарную спектральную мощность отраженного сигнала оценивается следующим образом: эндотелиальный ритм $\approx 20\%$; нейрогенный $\approx 20\%$; миогенный $\approx 20\%$; веноулярный $\approx 5\%$; кардиальный $\approx 30-40\%$ [41].

Микроциркуляторные расстройства не всегда проявляются в условиях покоя. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы микроциркуляции необходимо выполнение функциональных проб, которые подразделяются на констрикторные и дилататорные. К констрикторным относятся дыхательная, с венозной окклюзией и постуральная пробы. К дилататорным — тепловая, электростимуляционная и проба с артериальной окклюзией.

Цель исследования

Оценить основные параметры микроциркуляторного кровотока и его функциональный резерв у

лиц с нормальным уровнем АД и больных с АГ в начальных стадиях.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 90 испытуемых в возрасте от 29 до 69 лет (47 мужчин и 43 женщины), которые были распределены на три группы. I группу (группа контроля) составили 32 человека (м/ж — 13/19) с нормальным уровнем АД в возрасте 30–67 лет ($48,9 \pm 10,4$). Во II группу вошли 32 больных (м/ж — 17/15) АГ I степени (ст.) в возрасте 29–66 лет ($48,7 \pm 11,2$). III группу составили 26 пациентов (м/ж — 17/9) с АГ II ст. в возрасте 33–69 лет ($49,8 \pm 10,8$). У 29 испытуемых из II и III групп АГ была выявлена впервые, а остальным пациентам за 10–14 дней до исследования производилась отмена гипотензивной терапии. Соотношение «первичные»/«отмытые» составило во II группе 20/12, в III группе 9/17 человек соответственно.

Всем испытуемым проводили исследование параметров микроциркуляции крови в коже при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия), что позволило проводить оценку параметров периферического кровотока в видимой красной области спектра (длина волны (λ) = 630 нм) в 1 мм^3 кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования ($+32^\circ\text{C}$). ЛДФ выполняли в стандартной точке на правом предплечье [12] в положении пациента лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре $+23 \pm 1^\circ\text{C}$.

Оценивали уровень перфузии (ПМ), среднее квадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (K_v) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Для расчета АЧС использовали комплекснозначный вейвлет Морле. Амплитуды эндотелиального ($A_{\text{э}}$), нейрогенного ($A_{\text{н}}$), миогенного ($A_{\text{м}}$), веноулярного ($A_{\text{в}}$) и кардиального ($A_{\text{с}}$) ритмов оценивали по максимальным значениям осцилляций кровотока (A_{max}) в соответствующих частотных диапазонах. A_{max} определяли строго на частоте, соответствующей количеству дыхательных движений (ЧДД), которую определяли дважды на протяжении 2-х минут (2–3-я и 5–6-я минуты флоуметрии). Кроме абсолютных значений A_{max} осцилляций, оценивали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микроциркуляции по формуле $-(A_{\text{max}}/3\sigma)100\%$ и вклад в общий уровень тканевой перфузии по формуле $-(A_{\text{max}}/\text{ПМ})100\%$. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне (рис. 1). Все параметры ЛДФ-метрии представлены в условных перфузионных единицах (пф), что связано с принципиальными трудностями при калибровке метода ЛДФ как *in vitro*, так и *in vivo* [23].

Оценку состояния микроциркуляции осуществляли в следующей последовательности: 1) исходная ЛДФ-метрия; 2) дыхательная проба (ДП); 3) проба с венозной окклюзией (ВО); 4) постуральная проба (ПП); 5) тепловая проба (ТП); 6) электростимуляционная

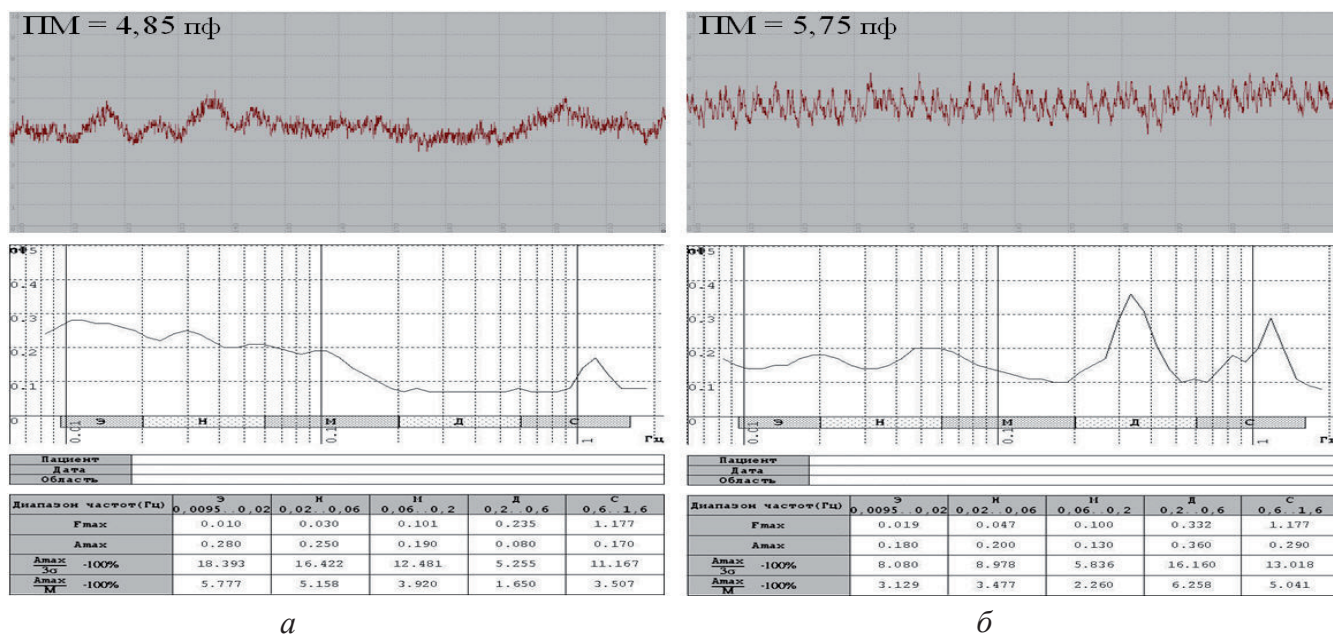


Рис. 1. а – ЛДФ-грамма и АЧС испытуемого I группы (ЧДД – 14/мин); б – ЛДФ-грамма и АЧС пациента III группы (ЧДД – 20/мин)

Параметры гемодинамики и микроциркуляторного кровотока

Таблица 1

Параметр		I группа (n=32) (M±SE)	II группа (n=32) (M±SE)	III группа (n=26) (M±SE)
САД (мм рт. ст.)		117,5±9,8	141,5±12,8 ⁵	156,0±15,4 ⁶
ДАД (мм рт. ст.)		74,5±8,6	86,8±9,8 ⁴	95,2±12,3 ⁶
срАД (мм рт. ст.)		88,8±8,2	103,7±9,9 ⁵	117,8±12,1 ⁶
ЧСС (уд/мин)		65,6±6,9	68,2±8,1	70,6±9,3
ПМ (пф)		4,37±2,03	4,51±1,33	4,98±1,64 (p=0,089)
σ (пф)		0,55±0,22	0,55±0,27	0,61±0,29
Kv (%)		13,88±5,87	12,36±5,32	12,67±5,45
Эндотелиальный ритм (0,007 – 0,017 Гц)	А _э _{max} (пф)	0,27±0,17	0,23±0,16	0,24±0,17
	(А _э _{max} /3σ)100 %	16,36±5,57	14,61±5,63	12,9±4,38 ¹
	(А _э _{max} /ПМ)100 %	6,97±4,54	5,04±3,21 (p=0,056)	4,67±2,56 ¹
Нейрогенный ритм (0,023 – 0,046 Гц)	А _н _{max} (пф)	0,26±0,17	0,23±0,15	0,26±0,16
	(А _н _{max} /3σ)100 %	15,72±4,68	14,15±4,77	14,64±5,6
	(А _н _{max} /ПМ)100 %	6,38±4,02	4,99±3,12 ¹	5,19±2,73
Миогенный ритм (0,06 – 0,15 Гц)	А _м _{max} (пф)	0,19±0,09	0,26±0,28	0,25±0,23
	(А _м _{max} /3σ)100 %	12,12±4,69	15,13±7,18 (p=0,097)	13,79±8,36
	(А _м _{max} /ПМ)100 %	4,7±2,37	5,66±5,42	4,82±3,59
Венулярный ритм (0,21 – 0,6 Гц)	А _в _{max} (пф)	0,074±0,028	0,095±0,045 ¹	0,133±0,09 ³
	(А _в _{max} /3σ)100 %	5,04±2,13	6,76±3,04 ²	8,4±5,91 ²
	(А _в _{max} /ПМ)100 %	1,81±0,54	2,14±1,11	2,83±2,01
Кардиальный ритм (0,07 – 1,6 Гц)	А _с _{max} (пф)	0,19±0,1	0,18±0,1	0,18±0,09
	(А _с _{max} /3σ)100 %	12,54±6,29	12,49±5,36	10,83±3,98
	(А _с _{max} /ПМ)100 %	4,75±2,47	3,92±1,74	3,73±1,72 (p=0,068)

Достоверно относительно I группы при: ¹ — p<0,05; ² — p<0,01; ³ — p<0,005; ⁴ — p<0,0005; ⁵ — p<0,000005; ⁶ — p<0,000001.

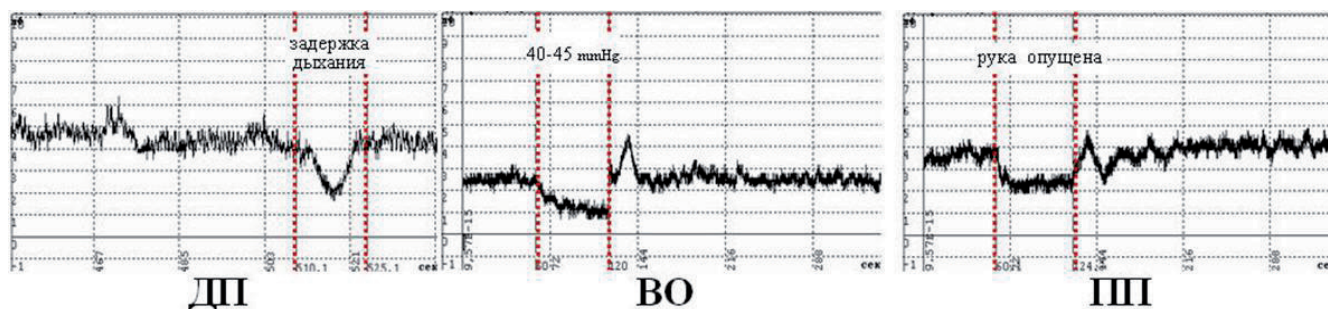


Рис. 2. ДП – дыхательная проба; ВО – проба с венозной окклюзией; ПП – постуральная проба

проба (ЭстП); 7) проба с артериальной окклюзией (ОП). Общее время исследования, которое включает и период адаптации, составляет 70 – 75 минут.

После комплексной оценки состояния микроциркуляторного кровотока в коже правого предплечья выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) на левой в/к. Во II и III группах СМАД выполнено у всех пациентов, в I группе — у 26 испытуемых.

Полученные данные представлены в виде средних значений с их стандартным отклонением ($M \pm SE$). При обработке полученных результатов использовали непараметрические методы статистики: для выявления корреляционных зависимостей между различными параметрами — коэффициент корреляции Spearman (r), для определения различий между группами — критерий Mann–Whitney, для оценки достоверности внутригрупповой динамики параметров относительно исходных значений при функциональных пробах — тест Wilcoxon. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica v6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные параметры микроциркуляторного кровотока регистрировали на протяжении 6 минут. Параметры центральной гемодинамики (САД – систолическое, ДАД – диастолическое, срАД – среднее

АД), которые измеряли на 10-й минуте периода адаптации, и результаты флоуметрии приведены в табл. 1.

После записи исходных параметров перфузии выполняли функциональные пробы. Первые 3 относятся к констрикторным (ДП, ВО, ПП). Степень снижения перфузии (ΔPM) рассчитывали по следующей формуле: $\Delta PM = (PM_{исх} - PM_{мин}) / PM_{исх} * 100 \%$, где $PM_{исх}$ — средний уровень исходной перфузии; $PM_{мин}$ — минимальный уровень перфузии на высоте пробы. Также рассчитывали время достижения минимальных значений перфузии от начала констрикторного стимула (рис. 2). Результаты констрикторных проб приведены в табл. 2.

ДП выполняли по следующей схеме: после записи исходного кровотока в течение одной минуты испытуемый выполнял быстрый глубокий вдох и на высоте вдоха задерживал дыхание на 15 секунд. После 1–2-х минутного периода восстановления пробу повторяли. Для оценки результата выбирали пробу с максимальным уровнем снижения перфузии.

Пробу с ВО выполняли по следующей схеме: после записи исходного кровотока в течение одной минуты в манжете тонометра, который располагали на плече, на 1 минуту повышали давление до 40 – 45 мм рт. ст. и после декомпрессии в течение 4 минут регистрировали восстановление перфузии. Рассчи-

Результаты констрикторных функциональных проб

Параметр		I группа (n=32) ($M \pm SE$)	II группа (n=32) ($M \pm SE$)	III группа (n=26) ($M \pm SE$)
ДП	ΔPM (%)	42,0 $\pm$ 15,6	39,0 $\pm$ 14,2	41,5 $\pm$ 14,4
	t (с)	8,19 $\pm$ 1,73	8,94 $\pm$ 1,88 ($p=0,066$)	8,32 $\pm$ 2,1
ВО	ΔPM (%)	49,4 $\pm$ 11,6	44,9 $\pm$ 13,0	48,1 $\pm$ 13,5
	t (с)	27,1 $\pm$ 10,4	30,9 $\pm$ 13,9	30,1 $\pm$ 15,4
	Av_{max} (пф)	0,088 $\pm$ 0,048	0,104 $\pm$ 0,064	0,134 $\pm$ 0,068 ²
ПП	ΔPM (%)	45,7 $\pm$ 14,8	44,4 $\pm$ 17,6	46,0 $\pm$ 19,0
	t (с)	27,2 $\pm$ 15,8	34,3 $\pm$ 16,7	27,2 $\pm$ 12,1
	Av_{max} (пф)	0,092 $\pm$ 0,041 *	0,133 $\pm$ 0,081 ² *	0,147 $\pm$ 0,108 ¹

Различия достоверны относительно I группы при: ¹ — $p < 0,05$; ² — $p < 0,01$ (Mann-Whitney).

Различия достоверны относительно исходного уровня при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (Wilcoxon).

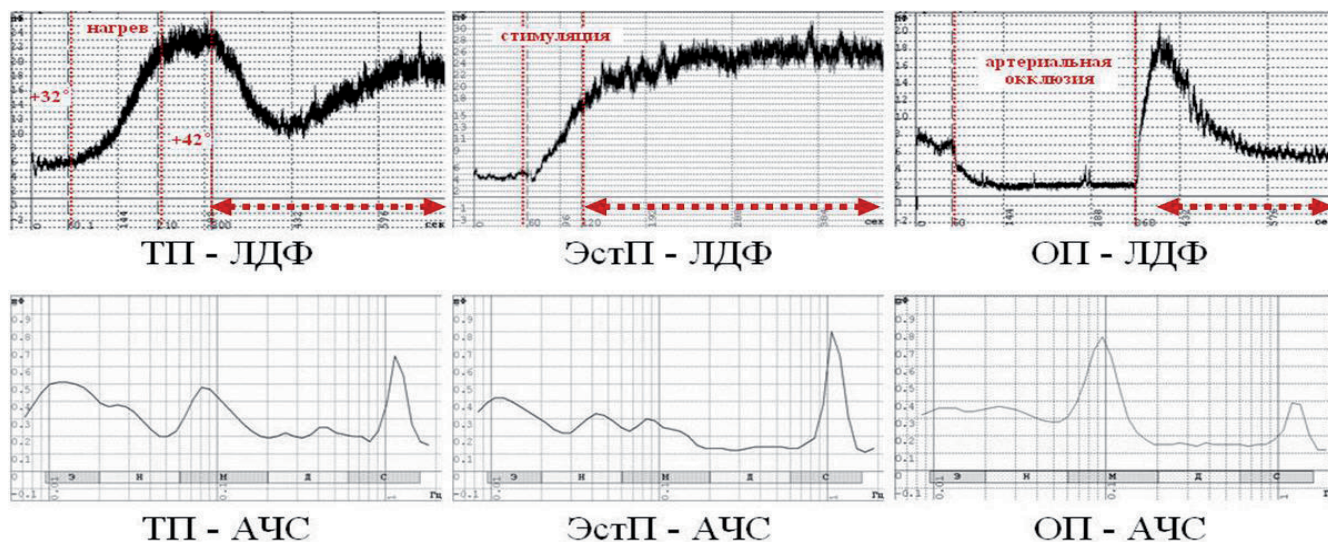


Рис. 3. ТП — тепловая проба; ЭстП — электростимуляционная проба; ОП — проба с артериальной окклюзией; ЛДФ — флоурограмма дилататорной пробы; АЧС — амплитудно-частотный спектр отраженного сигнала в период восстановления после окончания дилататорного стимула (расчетный период указан пунктирной стрелкой)

тивали уровень констрикции и время ее достижения, а период восстановления подвергали амплитудно-частотному анализу с акцентом на Av_{max} .

ПП выполняли по аналогичной для ВО схеме, только вместо венозной окклюзии на 1 минуту свешивали руку с кушетки. Так же рассчитывали степень констрикции и время ее достижения, а в период восстановления оценивали Av_{max} .

После выполнения констрикторных проб переходили к выполнению дилататорных, которые включают ТП, ЭстП, ОП (рис. 3). Результаты дилататорных проб показаны в табл. 3.

Степень максимального прироста перфузии (ΔPM) рассчитывали по формуле: $\Delta PM = \frac{PM_{max} - PM_{исх}}{PM_{исх}} \cdot 100\%$, где $PM_{исх}$ — средний уровень исходной перфузии; PM_{max} — максимальный уровень перфузии при проведении пробы, который рассчитывали как средний уровень на протяжении 3–5 кардиоциклов (рис. 4).

ТП выполняли по следующей схеме: после записи исходного кровотока в течение одной минуты включали термостат блока ЛАКК-ТЕСТ и со скоро-

стью 4 °C/мин повышали температуру в области исследования до +42 °C, далее в течение 1,5 минут поддерживали заданную температуру, затем быстро (5–10с) возвращались к исходным значениям температуры (+32 °C) и на протяжении 7 минут регистрировали характер восстановления перфузии, который подвергался амплитудно-частотному анализу.

После выполнения ТП производили смену области исследования. Электростимуляционный датчик устанавливали в точке, которая располагается на 10–15 см проксимальнее стандартной точки по наружной поверхности предплечья ($\approx$ граница ср/3 и в/3 предплечья). После записи исходной перфузии на протяжении 1 минуты проводили электростимуляцию в течение 1 минуты (сила тока – 0,5 mA, частота импульсов – 2 Гц, длительность импульса – 0,5 мс), после окончания воздействия в течение 6 минут регистрировали характер микрокровотока с расчетом АЧС.

После выполнения ЭстП проводили смену датчика и области исследования. Датчик устанавливали по наружной поверхности предплечья на 5–8 см проксимальнее стандартной точки ($\approx$ середина предплечья). ОП выполняли по следующей схеме: запись исходной перфузии в течение 1 минуты, затем быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенной на плече, до значений выше исходного систолического АД на 50–60 мм рт. ст. на 5 минут и после быстрой декомпрессии регистрировали характер восстановления перфузии. Расчету АЧС периода восстановления подвергался временной интервал от максимального значения реактивной гиперемии.

Значения параметров центральной гемодинамики по данным СМАД на левой верхней конечности показаны в табл. 4.

Если ведущим механизмом повышения ОПСС является констрикция артериол, то приток крови к поверхностным слоям кожи должен уменьшаться, а уровень перфузии, соответственно, снижаться про-

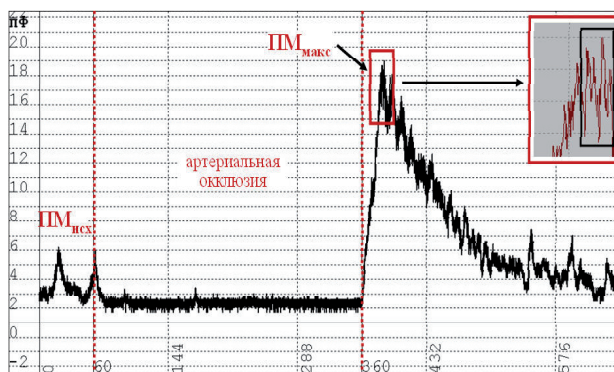


Рис. 4. Проба с артериальной окклюзией (ОП). PM_{max} при всех дилататорных пробах оценивается как средний уровень перфузии на протяжении 3–5 кардиоциклов

Результаты дилататорных функциональных проб

Таблица 3

Параметр		I группа (n=32) (M±SE)	II группа (n=32) (M±SE)	III группа (n=26) (M±SE)
ТП	ΔПМ (%)	664,0±259,3	531,4±216,4 ¹	469,3±173,8 ²
	Aэ _{max} (пф)	0,47±0,21	0,52±0,23	0,57±0,34
	Aн _{max} (пф)	0,39±0,18	0,42±0,2	0,46±0,23
	Aм _{max} (пф)	0,45±0,22	0,51±0,35	0,54±0,4
	Ав _{max} (пф)	0,18±0,07	0,19±0,08	0,22±0,11
	Ас _{max} (пф)	0,77±0,31	0,77±0,43	0,76±0,42
ЭстП	ΔПМ (%)	550,9±313,5	401,6±236,0 ¹	301,0±116,3 ³
	Aэ _{max} (пф)	0,46±0,19	0,4±0,15	0,35±0,13 ¹
	Aн _{max} (пф)	0,38±0,15	0,35±0,15	0,34±0,14
	Aм _{max} (пф)	0,31±0,12	0,27±0,11	0,31±0,16
	Ав _{max} (пф)	0,17±0,07	0,16±0,07	0,17±0,09
	Ас _{max} (пф)	0,71±0,4	0,55±0,27 ^(p=0,099)	0,43±0,26 ²
ОП	ΔПМ (%)	415,3±141,5	343,2±122,5 ¹	333,6±96,6 ¹
	Aэ _{max} (пф)	0,42±0,25	0,37±0,15	0,4±0,23
	Aн _{max} (пф)	0,34±0,19	0,34±0,15	0,35±0,18
	Aм _{max} (пф)	0,51±0,36	0,46±0,24	0,46±0,28
	Ав _{max} (пф)	0,14±0,06	0,16±0,08	0,17±0,07 ^(p=0,067)
	Ас _{max} (пф)	0,47±0,32	0,46±0,24	0,42±0,27

Достоверно относительно I группы при: ¹ — p<0,05; ² — p<0,005; ³ — p<0,0005.

Параметры центральной гемодинамики по данным СМАД

Таблица 4

Параметр		I группа (n=32) (M±SE)	II группа (n=32) (M±SE)	III группа (n=26) (M±SE)
Возраст		49,1±10,4	48,7±11,2	49,8±10,8
Пол (м/ж)		12/14	17/15	17/9
САД (мм рт. ст.)	дневное	116,4±8,2	134,3±9,4 ⁵	148,8±12,4 ⁵
	ночное	101,3±9,8	118,3±11,6 ⁵	133,1±16,4 ⁵
ДАД (мм рт. ст.)	дневное	73,7±7,1	84,1±7,5 ⁴	94,8±11,1 ⁵
	ночное	61,3±7,4	71,4±8,4 ³	81,0±12,5 ⁵
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	дневное	42,7±5,2	49,2±8,2 ¹	53,9±8,9 ⁵
	ночное	40,0±5,9	47,0±8,7 ²	52,2±9,8 ⁴
Среднее АД (мм рт. ст.)	дневное	88,0±7,1	100,5±7,3 ⁵	112,9±10,8 ⁵
	ночное	74,7±7,7	87,0±8,7 ⁵	98,2±13,1 ⁵
ЧСС (уд/мин)	дневное	76,8±7,3	77,3±9,4	77,1±6,6
	ночное	65,6±7,5	65,4±8,5	66,0±7,2
Ночное снижение САД (%)		12,9±6,3	11,1±7,7	10,5±8,3
Ночное снижение ДАД (%)		16,7±6,3	14,6±10,6	14,6±8,9

Достоверно относительно I группы при: ¹ — p<0,005; ² — p<0,001; ³ — p<0,00005; ⁴ — p<0,000005;

⁵ — p<0,000001.

порционально увеличению уровня АД. Полученные результаты данного положения не подтверждают, более того, отмечается совершенно противоположный результат — по мере усугубления АГ наблюдается увеличение уровня тканевой перфузии с тенденцией к достоверности ($p=0,089$) у пациентов с АГ II ст.

Уровень перфузии (ПМ) является произведением линейной скорости эритроцитов на их концентрацию и выражается формулой: $ПМ = N_{эр} \cdot V_{ср}$, где $N_{эр}$ — количество эритроцитов; $V_{ср}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме. Таким образом, параметр микроциркуляции (ПМ) отражает объемный кровоток в 1 мм^3 . Основной вклад в объемные характеристики микрокровотока вносят «пассивные» звенья модуляции микрогемодинамики: пульсовые колебания (кардиальный ритм) отражают объем притекающей к МЦР артериальной крови, а дыхательные волны (венулярный ритм) — состояние ее оттока [12]. И, как уже отмечалось выше, величина $A_{с, \max}$ позволяет косвенно судить о величине просвета и, соответственно, тоне крупных артериол. Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что достоверных различий по величине $A_{с, \max}$ не наблюдается, и только у больных с АГ II ст. отмечается тенденция к достоверному ($p=0,068$) снижению вклада пульсовых колебаний в общий уровень тканевой перфузии. На этом фоне характеристики венозного дренажа МЦР, которая оценивается по величине $A_{в, \max}$, демонстрируют прогрессивное нарастание признаков застоя крови в посткапиллярном (венулярном) отделе сосудистого русла по мере усугубления патологии. Достоверные различия данного параметра между I и III группами достигают практически двукратного уровня, а вклад веноулярного ритма в общий уровень тканевой перфузии имеет, хотя и недостоверную, но, тем не менее, тенденцию к увеличению, что свидетельствует об увеличении вклада эритроцитов веноулярного отдела в общую спектральную мощность отраженного сигнала и расценивается как застойные явления на посткапиллярном уровне.

Не менее интересным является функциональное состояние «активных», тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока. Исходя из ангиоархитектоники МЦР кожи и длины волны лазера, которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем ткани (1 мм^3) попадает терминальное сосудистое русло, которое включает в себя терминальные и прекапиллярные артериолы (метартериолы), капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные венулы из поверхностных венозных сплетений, а также артериоловенулярные анастомозы [24, 25, 29]. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент с преимущественно гуморальным механизмом регуляции тонуса имеют артериолы/метартериолы, а также артериоловенулярные анастомозы, где доминирует нейрогенный контур регуляции тонуса [16, 24, 29]. Таким образом, подавляющее большинство ($\approx 75\text{--}80\%$ от общего количества) микрососудов кожи на глубине до 1 мм в структурном плане состоят в основном из одного

слоя эндотелиальных клеток, а гладкомышечный компонент представлен только в терминальных артериолах и метартериолах. В. W. Zweifach в своих работах (1974) показал, что наибольший вклад в формирование ОПСС вносят микрососуды с диаметром внутреннего просвета $<40 \text{ мкм}$ (терминальные артериолы и метартериолы) [58, 59], функциональная активность которых и регистрируется при ЛДФ-метрии на данной длине волны лазера. Состояние мышечного тонуса метартериол регулирует приток крови в обменное звено МЦР [10, 19, 22, 24] и в физиологической интеграции управления кровотоком является последним звеном контроля непосредственно перед капиллярным руслом. Анализ полученных результатов показывает, что у лиц с нормальным уровнем АД миогенный тонус ($A_{м, \max}$) выше, чем у пациентов с АГ. И хотя различия между группами статистически не достоверны, тем не менее, можно говорить о том, что при АГ тонус гладкомышечных клеток микрососудов, как минимум, не повышен. Более того, во II группе отмечается тенденция к достоверному увеличению ($p=0,097$) вклада миогенного компонента в модуляцию микрокровотока, что косвенно свидетельствует о снижении тонуса данного регуляторного звена.

Относительно нейрогенного контура регуляции сосудистого тонуса можно говорить только о достоверном снижении функционального вклада в общую тканевую перфузию у пациентов II группы. Более существенные отличия между группами наблюдаются при анализе функциональной активности микрососудистого эндотелия. Несмотря на отсутствие достоверных отличий по величине $A_{э, \max}$, довольно четко прослеживается тенденция к достоверному снижению функционального вклада микрососудистого эндотелия как в модуляцию микрокровотока, так и в общий уровень тканевой перфузии по мере усугубления АГ. Данные результаты позволяют говорить о том, что у пациентов с АГ присутствуют признаки дисфункции эндотелия. Анализируемый при ЛДФ-метрии микрососудистый объем на $75\text{--}80\%$ представлен сосудами, которые состоят в основном из одного слоя эндотелиальных клеток [7, 8, 24, 29], что обусловлено их основной функцией — обменной. К сожалению, мы сегодня не располагаем данными, которые бы позволяли нам однозначно говорить о величинах вклада микрососудистого эндотелия в вазомоторную и метаболическую функции сосудов МЦР. Поэтому полученные результаты позволяют сделать предположение, что при АГ страдает не только вазомоторная, но и обменная функция микрососудистого эндотелия.

Анализируя данные АЧС исходной ЛДФ-метрии, можно констатировать, что активность тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока не демонстрируют существенно выраженных изменений, которые бы указывали на повышение сосудистого тонуса, более того, отмечается тенденция к снижению миогенного компонента сосудистого тонуса. В свою очередь, параметры «пассивных» звеньев модуляции микрокровотока указывают на то, что в МЦР при АГ доминируют нарушения не в системе

притока (артериолы), а в системе оттока крови (посткапиллярные безмышечные вены) от капиллярного звена сосудистого русла. Полученные при ЛДФ-метрии результаты вполне согласуются с данными многочисленных исследований микрососудистого русла глазного дна и бульбарной конъюнктивы, из которых следует, что на ранних стадиях АГ первым морфологическим признаком патологии является не сужение артериол, а расширение и извилистость венул с увеличением венуло/артериолярного индекса именно за счет венулярной составляющей [1, 5, 9, 13, 38].

Насколько исходное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока влияет на его функциональные возможности, можно определить только при анализе функционального резерва сосудов МЦР. Снижение перфузии при констрикторных пробах отражает, прежде всего, способность и готовность гладкомышечного аппарата сосудистой стенки отвечать сокращением на различные констрикторные стимулы, со стороны как симпатической нервной системы, так и эндотелия. Если при АГ имеет место повышение констрикторной активности/готовности микрососудов, то мы должны получать более высокую степень снижения перфузии при сосудосуживающих стимулах. При исходно повышенном тонусе или гипертрофии (ремоделировании) миоцитов должен наблюдаться противоположный эффект — снижение констрикторного ответа [2, 3].

Вазомоторный рефлекс, запускаемый быстрым и глубоким вдохом, вызывает констрикцию артериол и кратковременное уменьшение кожного кровотока. Снижение перфузии при ДП отражает симпатическую регуляцию, ограниченную преимущественно нейрососудистым синапсом [12]. При сравнении полученных в ходе выполнения ДП результатов мы видим, что достоверных различий между группами не отмечается. Только во II группе имеется тенденция к достоверному ($p=0,066$) удлинению времени достижения максимальной констрикции на высоте вдоха и менее выраженные значения уровня максимальной констрикции. Нельзя исключать того, что данные различия обусловлены исходно более низким тонусом гладкомышечных клеток микрососудов у пациентов данной группы.

В норме, если венозное давление возрастает, кровоток через большинство капилляров прекращается, что ведет к снижению коэффициента капиллярной фильтрации и предотвращению тканевого отека [4, 6, 34]. Таким образом, венуло-артериолярный констрикторный рефлекс носит защитный характер. Одни авторы считают, что данный рефлекс развивается по аксонрефлекторному механизму, другие ведущую роль отводят высокой чувствительности прекапиллярных сфинктеров к внутрисосудистому давлению (миогенная эндотелийнезависимая реакция). Именно венуло-артериолярным констрикторным рефлексом и объясняется снижение перфузии при пробе с ВО. Этому же рефлексу отводится ведущая роль снижения перфузии и при ПП, когда исследуемая конечность опускается ниже уровня сердца более чем на 35 см, в результате чего уменьшается венозный

отток или даже может отмечаться ретроградный ток крови (при условии несостоятельности клапанного аппарата) в посткапиллярные отделы МЦР. Помимо венуло-артериолярного констрикторного рефлекса, при ПП нельзя исключать и второго дополнительно констрикторного механизма непосредственно на уровне артериол, который обусловлен неизбежным повышением гидростатического давления столба крови в артериальном русле с соответствующим увеличением бокового давления.

Несмотря на различия механизмов, вызывающих сужение микрососудов, достоверных различий между группами при всех видах констрикторных стимулов не получено, что указывает на отсутствие повышенной констрикторной активности микрососудов.

Совершенно иная картина наблюдается в отношении дилататорного резерва МЦР. С одной стороны, степень прироста перфузии отражает способность артериолярного отдела сосудистого русла к дилатации, с другой, позволяет косвенно оценивать количество сосудов, способных включиться в кровоток и принять дополнительный объем крови.

Наиболее мощным вазодилататорным стимулом обладает тепловое воздействие, в результате которого кожный кровоток может возрастать в 15 раз [4, 6]. Развитие гиперемии при локальном нагревании обусловлено сочетанным воздействием нескольких факторов: снижением нейрогенного констрикторного влияния со стороны симпатической нервной системы; повышением релизинга эндотелием NO в ответ на тепловой стимул; активацией сенсорных нервных окончаний с выделением вазодилатирующих нейропептидов по аксонрефлекторному механизму [28, 32].

Для оценки изолированного влияния нейропептидов на способность микрососудов к дилатации наиболее информативным является электростимуляционный тест. При антидромной электрической стимуляции чувствительных нервных окончаний кожи конечностей в значимых количествах выделяются субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид, нейрокинин А, АТФ [10, 12], которые обладают выраженной сосудорасширяющей активностью.

Проба с артериальной окклюзией методологически аналогична пробе Целермайера, только вместо оценки изменения диаметра плечевой артерии, которая отражает потокзависимую функцию эндотелия магистральных сосудов, мы получаем информацию о характере изменения перфузии на уровне МЦР. Уровень реактивной гиперемии обусловлен как функциональными возможностями магистральных сосудов, так и способностью микрососудов к дилатации в ответ на ишемические изменения тканевого гомеостаза [14, 36, 50].

Из полученных данных видно, что дилататорный резерв микрососудистого русла достоверно и существенно снижается по мере усугубления АГ при всех видах сосудорасширяющих стимулов. Одним из возможных объяснений данного факта может являться феномен редификации [20, 21, 46]. Снижение количества микрососудов, способных воспринять

дополнительный объем крови на фоне сохраненной способности артериол к дилатации, может объяснять снижение $\Delta\text{ПМ}$ в ответ на сосудорасширяющие стимулы. В том, что артериолы адекватно расширяются, можно убедиться при анализе АЧС периода восстановления. Степень дилатации артериол, оцениваемая по значениям Ас_{max} при ТП и ОП сопоставима с параметрами в I группе. И только при ЭстП отмечается достоверное снижение Ас_{max} , которое сопровождается таким же достоверным снижением Аз_{max} . Из полученных данных можно сделать вывод, что при АГ имеет место снижение чувствительности микрососудов к вазодилатирующему воздействию нейропептидов С-афферентных нервных окончаний, которые осуществляют местную регуляцию тонуса микрососудов по аксонрефлекторному механизму и в физиологическом аспекте регуляции параметрами микрогемодинамики являются антагонистами симпатической адренергической системы [10, 11].

Другой возможный механизм снижения дилататорного резерва может быть обусловлен застойными явлениями на посткапиллярном (венулярном) уровне сосудистого русла. Поскольку ССС — замкнутая система, а капилляры нерастяжимы [26, 30, 57], то кровь не потечет в капилляры, если нет адекватного венозного дренажа. На возможность именно данного механизма снижения дилататорного резерва указывает высокодостоверная корреляционная зависимость между Ав_{max} и $\Delta\text{ПМ}$ при дилататорных пробах в I группе. Коэффициент корреляции Спирмена между данными параметрами составил: ТП — $r = -0,57$ ($p = 0,000581$); ЭстП — $r = -0,38$ ($p = 0,039154$); ОП — $r = -0,79$ ($p = 0,000000$). То есть, чем более выражены застойные явления в веноулярном отделе (чем выше Ав_{max}), тем ниже дилататорный ответ. У пациентов с АГ достоверной корреляционной зависимости между данными параметрами не получено, и только в III группе при тепловой пробе связь достоверная — $r = -0,43$ ($p = 0,029223$).

Еще более интересным является высокодостоверная корреляционная зависимость Ав_{max} с параметрами центральной гемодинамики по данным СМАД в I группе. Для дневных значений она составила: САД — $r = 0,52$ ($p = 0,006449$); ДАД — $r = 0,60$ ($p = 0,001062$); срАД — $r = 0,60$ ($p = 0,001147$). С параметрами АД в ночные часы корреляционная зависимость еще более высокая: САД — $r = 0,70$ ($p = 0,000075$); ДАД — $r = 0,70$ ($p = 0,000076$); АДср — $r = 0,76$ ($p = 0,000007$). Во II группе данные параметры между собой не коррелируют, а в III группе достоверная корреляционная зависимость получена только для дневных значений САД и АДср — $r = 0,45$ ($p = 0,021233$) и $r = 0,41$ ($p = 0,035971$) соответственно.

Необходимо отдельно отметить, что ни в одной из 3-х групп достоверных корреляционных зависимостей между Ас_{max} и параметрами центральной гемодинамики, а также значениями дилататорного

резерва МЦР не получено. Из этого можно сделать вывод, что роль функционального состояния артериолярного звена сосудистого русла в формировании ОПСС несколько преувеличена.

Отсутствие зависимости снижения дилататорного резерва и увеличения уровня АД от степени выраженности застойных явлений на уровне веноулярного отдела сосудистого русла у пациентов с АГ, вероятнее всего, является следствием гуморальной дисфункции, которая проявляется разнонаправленными изменениями прессорных и депрессорных агентов. В частности, на ранних стадиях АГ отмечается высокий уровень активности ренина плазмы в сочетании с высокой плазменной концентрацией ангиотензина-II и тромбоксана с одновременным потенцирующим эффектом простагландин депрессорного действия [15].

Заключение

Современная трактовка микрогемодинамики по пяти компонентам осцилляций кровотока, конечно, не ограничивает истинного представления о колебательных процессах в микрососудах, но, тем не менее, полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать определенные выводы об особенностях микрокровоотока на ранних стадиях АГ.

1. У пациентов в начальных стадиях АГ повышенной функциональной активности тонусформирующих звеньев модуляции микрокровоотока не выявляется, но отмечается снижение вазомоторной/метаболической функции микрососудистого эндотелия по мере усугубления патологии.

2. Основные нарушения в системе микроциркуляции при АГ характеризуются нарушениями в системе оттока с нарастанием признаков застоя крови на уровне веноулярного отдела сосудистого русла по мере прогрессирования заболевания.

3. Констрикторная активность/готовность сосудов МЦР не отличается от значений группы лиц с нормальным уровнем АД при всех видах сосудосуживающих стимулов.

4. Прирост перфузии при всех видах дилататорных стимулов по мере усугубления патологии, прогрессивно снижается, несмотря на сохраненную способность артериол к дилатации.

5. При АГ II ст. отмечается снижение реакции микрососудов на вазодилатирующее действие нейропептидов С-афферентных нервных окончаний, которые в физиологическом аспекте регуляции параметрами микрогемодинамики являются антагонистами симпатической адренергической системы.

6. Оценка степени вклада артериолярного и веноулярного (посткапиллярного) отделов сосудистого русла в формировании общего периферического сосудистого сопротивления, возможно, требует переосмотра.

Литература

1. Гуртовая, Е. Е. Изменение глазного дна при синдроме злокачественной гипертензии. Актуальные вопросы сетчатой оболочки и зрительного нерва / Е. Е. Гуртовая // Республикан. сб. науч. работ. — М., 1982. — С. 24–28.
2. Дворецкий, Д. П. Реактивность кровеносных сосудов : роль механостимуляции и исходного тонуса / Д. П. Дворецкий, Л. И. Осадчий // Известия РАН, Сер. : Биология. — 2000. — № 2. — С. 221–229.
3. Дворецкий, Д. П. Контрактильная функция сосудистых миоцитов : зависимость от степени их предстимульного механического растяжения / Д. П. Дворецкий, О. В. Караченцева, В. Н. Ярцева // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2001. — № 87 (10). — С. 1318–1324.
4. Джонсон, П. Периферическое кровообращение / П. Джонсон. — М. : Медицина, 1982.
5. Запускалов, И. В. Роль венозных сосудов в регуляции периферического кровообращения в норме и при артериальной гипертензии : дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Запускалов. — Томск, 1995. — 194 с.
6. Каро, К. Механика кровообращения / К. Каро [и др.]. — М. : Мир, 1982.
7. Козлов, В. И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни / В. И. Козлов // Материалы III Всерос. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — Москва, 2000. — С. 5–15.
8. Козлов, В. И. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов [и др.]. — СПб. : Наука, 1994.
9. Краснов, М. М. Флюоресцентная ангиография глазного дна при гипертонической болезни / М. М. Краснов, Э. Г. Елисеева // Актуальные вопросы нарушения гемодинамики и регионарной микроциркуляции в клинике и эксперименте. — М., 1984. — С. 41–45.
10. Крупаткин, А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей / А. И. Крупаткин. — М. : Научный мир, 2003.
11. Крупаткин, А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики / А. И. Крупаткин // Физиология человека. — 2007. — Т. 33. — № 5. — С. 95–103.
12. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М. : Медицина, 2005.
13. Малая, Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии / Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчук. — Харьков : Вища школа, 1977.
14. Тихонова, И. В. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека / И. В. Тихонова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2005. — Т. 91. — № 11. — С. 1305–1311.
15. Туев, А. В. Артериальная гипертензия и венозная система / А. В. Туев, О. В. Хлынова, В. В. Щекотов. — М. : Мед. книга, 2004.
16. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М. : Медицина, 1984.
17. Aalkaer, C. Vasomotion : cellular background for the oscillator and for the synchronization of smooth muscle cell / C. Aalkaer // Br. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 144. — P. 605–616.
18. Agabiti-Rosei, E. Medialumen ratio in human small resistance arteries is related to forearm minimal vascular resistance / E. Agabiti-Rosei [et al] // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 341–347.
19. Anliker, M. The transmission characteristics of large and small pressure waves in the abdominal vena cava / M. Anliker, M. K. Wells, E. Ogden // IEEE Trans. Biomed. Eng. — 1969. — P. 262.
20. Antonios, T. F. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension / T. F. Antonios [et al] // Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P. 998–1001.
21. Antonios, T. F. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality / T. F. Antonios [et al] // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P. 655–658.
22. Bollinger, A. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? Progress in applied microcirculation / A. Bollinger [et al] // Basel Karger. — 1993. — Vol. 20. — P. 52–58.
23. Borgos, J. Principles of instrumentation : Calibration and technical issues Laser Doppler / J. Borgos. — London ; Los-Angeles ; Nicosia : Med-Orion Publishing Company, 1994.
24. Braverman, I. M. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / I. M. Braverman, A. Keh, D. Goldminz // J. Invest. Dermatol. — 1990. — Vol. 95. — P. 283.
25. Braverman, I. M. The cutaneous microcirculation / I. M. Braverman // J. Invest. Dermat. Symp. Proc. — 2000. — Vol. 5. — P. 3–9.
26. Burton, A. C. Role of geometry size and shape in the microcirculation / A. C. Burton // Fed. Proc. — 1966 — Vol. 25 — P. 1753.
27. Collins, R. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context / R. Collins [et al] // Lancet. — 1990. — Vol. 335 (8693). — P. 827–838.
28. Crandall, C. G. Cutaneous interstitial nitric oxide concentration does not increase during heat stress in humans / C. G. Crandall, D. A. MacLean // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 90. — P. 1020–1024.
29. Fagrell, B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice. Laser Doppler / B. Fagrell. — London ; Los-Angeles ; Nicosia : Med-Orion Publishing Company, 1994.
30. Fung, Y. C. Elastic environment of the capillary bed / Y. C. Fung, B. W. Zweifach, M. Intaglietta // Circ. Res. — 1966. — Vol. 19 — P. 441.
31. Funk, W. Spontaneous arteriolar vasomotion / W. Funk, M. Intaglietta // Prog. Appl. Microcirc. — 1983. — Vol. 3. — P. 66–82.
32. Gooding, K. M. Maximum skin hyperaemia induced by local heating : possible mechanisms / K. M. Gooding [et al] // J. Vasc. Res. — 2006. — Vol. 43. — P. 270–277.
33. Heagerty, A. M. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth / A. M. Heagerty [et al] // Hypertension. — 1993. — Vol. 21. — P. 391–397.
34. Henriksen, L. Local reflex in microcirculation in human cutaneous tissue / L. Henriksen, P. Sejrnsen // Acta. Physiol. Scand. — 1976. — Vol. 98. — P. 227–231.
35. Hoffman, U. The frequency histogram, a new method for evaluation of laser Doppler flux motion / U. Hoffman [et al] // Microvasc. Res. — 1990. — Vol. 40. — P. 293–301.
36. Humeau, A. Use of wavelets to accurately determine parameters of laser Doppler reactive hyperemia / A. Humeau, J. L. Saumet, J. P. L'Huillier // Microvasc. Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 141–148.
37. Kastrup, J. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry / J. Kastrup, J. Bulow, N. A. Lassen // Int. J. Microcirc. — 1989. — Vol. 8. — P. 205–215.
38. Kishi, S. Fundus lesions in malignant hypertension I. A

- pathologic studi of experimental hypertensive choroidopathy / S. Kishi, M. O. M. Tso, S. S. Hayreh // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103 (8). — P. 1189–1197.
39. Koller, A. Signaling pathways of mechanotransduction in arteriolar endothelium and smooth muscle cells in hypertension / A. Koller // *Microcirculation.* — 2002. — Vol. 9. — P. 277–294.
40. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis : importance of nitric oxide and prostaglandines / P. Kvandal [et al] // *Microvasc. Res.* — 2003. — Vol. 65. — P. 160–171.
41. Kvernmo, H. D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / H. D. Kvernmo [et al] // *Microvasc. Res.* — 1999. — Vol. 57. — P. 298–309.
42. Levy, B. I. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? / B. I. Levy [et al] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 735–740.
43. Macro- and microcirculation in hypertension / eds. by M. E. Safar. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
44. Muck-Weymann, M. E. Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin / M. E. Muck-Weymann [et al] // *Vasa.* — 1994. — Vol. 4. — P. 229.
45. Mulvany, M. J. Structural abnormalities of resistance vasculature in hypertension / M. J. Mulvany // *J. Vasc. Res.* — 2003. — Vol. 40. — P. 558–560.
46. Noon, J. P. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure / J. P. Noon [et al] // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1973–1879.
47. Prewitt, R. L. Adaptation of resistance arteries to increases in pressure / R. L. Prewitt, D. C. Rice, A. D. Dobrian // *Microcirculation.* — 2002. — Vol. 9. — P. 295–304.
48. Rizzoni, D. Cellular hypertrophy in subcutaneous small arteries of patients with renovascular hypertension / D. Rizzoni [et al] // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35. — P. 931–935.
49. Rosenbaum, M. Frequency-response characteristics of vascular resistance vessels / M. Rosenbaum, D. Race // *Am. J. Physiol.* — 1968. — Vol. 215. — P. 1397–1402.
50. Possi, M. Post-ischaemic peak flow and myogenic flowmotion component variables for skin post-ischaemic reactive hyperemia in healthy subjects / M. Rossi [et al] // *Micrjvasc. Res.* — 2007. — Vol. 74. — P. 9–14.
51. Salerud, E. G. Rhythmical variations in human skin blood flow / E. G. Salerud [et al] // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* — 1983. — Vol. 2. — P. 91–102.
52. Schiffrin, E. L. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment / E. L. Schiffrin // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 1192–1200.
53. Schmid-Schönbein, H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry / H. Schmid-Schönbein [et al] // *VASA.* — 1992. — Vol. 34 (Suppl.). — P. 38–47.
54. Schmid-Schönbein, H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion : discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / H. Schmid-Schönbein [et al] // *Int. J. Microcir.* — 1997. — Vol. 17. — P. 346–359.
55. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H. D. Kvernmo // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1999. — Vol. 46. — P. 1230–1239.
56. Wilkin, J. K. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia / J. K. Wilkin // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250. — P. H765–H768.
57. Zweifach, B. W. Mechanics of fluid movement across single capillaries in the rabbit / B. W. Zweifach, M. Intaglietta // *Microvasc. Res.* — 1968. — Vol. 11. — P. 83–101.
58. Zweifach, B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery / B. W. Zweifach // *Circ. Res.* — 1974 — Vol. 34 — P. 843–857.
59. Zweifach, B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels / B. W. Zweifach // *Circ. Res.* — 1974 — Vol. 34 — P. 858–866.