

Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции

Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва
e-mail: aikrup@mail.ru

Реферат

Рассматриваются колебательные процессы микрогемодиализаторного русла. Обсуждаются клинико-физиологические аспекты кардиальных, дыхательных ритмов, колебаний миогенного, нейрогенного и эндотелиального генеза.

Ключевые слова: микроциркуляция, колебания кровотока, лазерная доплеровская флоуметрия.

Колебания представляют собой повторяющиеся во времени движения, процессы или изменения состояния. Колебательные процессы — неотъемлемое свойство биологической материи. Невозможно представить функционирование организма без колебательных компонентов, будь то головной мозг (электроэнцефалограмма), сердце (электрокардиограмма, вариабельность ритма сердца), скелетные мышцы (электромиограмма) или другие органы и системы. Микроциркуляторное русло находится под многоуровневым контролем [3], включающим в себя эндотелиальные, нейрогенные, миогенные, метаболические механизмы, пульсовые и дыхательные ритмы, которые в совокупности формируют сложные колебательные процессы в микрососудах. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) регистрируются механические колебания, связанные с изменением перфузии микрогемодиализаторного русла в зоне измерения. По шкале механических волн они относятся к области инфразвукового диапазона (менее 20 Гц).

По периодичности различают периодические и непериодические (случайные, стохастические) колебания. Периодическими являются колебания, при которых величина изменяющегося параметра достигает одного и того же значения по истечении одинаковых периодов времени; величина, обратная периоду, — это частота колебаний. Периодические колебания могут быть гармоническими (параметр периодически изменяется с определенной частотой по закону синуса или косинуса) и негармоническими (периодические изменения происходят не по законам синуса или косинуса).

При непериодических колебаниях изменения параметра многократно повторяются случайным или хаотическим образом [11]. Соответственно, при изучении колебаний в микроциркуляторном русле применяют как спектральный анализ, так и методы нелинейной динамики; последние используют для анализа процессов с элементами хаоса.

По характеру колебания подразделяют на свободные, вынужденные и автоколебания. Вынужденные

колебания формируются при участии внешней по отношению к микрососудам силы, например, осцилляции кровотока симпатического генеза. Автоколебания (синонимы — «автогенерация», «автопериодичность», «автоматия») представляют собой самовозбуждающиеся незатухающие колебания, поддерживаемые за счет восполнения потерянной энергии, например, пульсовые ритмы.

Волны представляют собой процесс распространения механических колебаний в среде. Этот процесс не связан с переносом вещества. Физическими характеристиками волн могут служить частота и период, длина волны, скорость распространения, амплитуда, энергия волны. Объемная плотность энергии при постоянной плотности среды пропорциональна величине $A^2/2$, где A — амплитуда колебаний [11].

Колебания и волны не представляют собой целенаправленного движения, но в микроциркуляторном русле они способствуют целенаправленному движению потока крови или лимфы и поэтому имеют гемодинамическое значение. Кроме того, колебательные структуры кровотока являются носителями информации в микрососудистых сетях [9]. Благодаря вейвлет-анализу ЛДФ-граммы выделены несколько частотных диапазонов колебаний кровотока микроциркуляторного русла (таблица). В настоящее время границы диапазонов уточнены по сравнению с первоначальными знаниями. Пассивные осцилляции (дыхательные и кардиальные) формируются вне микроциркуляторного русла и забрасываются в микрососуды с потоком крови. Колебательные процессы в остальных диапазонах — активные, они инициируются в микроциркуляторном русле и отражают динамические изменения тонусформирующих механизмов. Исключением являются осцилляции парасимпатического (холинергического) диапазона в коже, лишенной парасимпатической иннервации, и при отсутствии активации симпатических холинергических волокон.

При анализе индивидуальных вейвлет-спектров принадлежность колебаний к конкретному диапазону определяется по максимальной пиковой частоте.

Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи человека

Таблица

Частотный интервал		Средняя пиковая частота		Физиологическая природа
Гц	колебания/мин	Гц	Колебания/мин	
0,005–0,0095	0,3–0,6	0,007	0,4	Эндотелиальная
0,0095–0,02	0,6–1,2	0,01	0,6	Эндотелиальная NO-зависимая
0,02–0,046	1,2–2,8	0,03	1,8	Нейрогенная симпатическая адренергическая
0,047–0,069	2,8–4,1	0,06	3,6	Сенсорная пептидергическая (в том числе при гипертермии, миогенной ауторегуляции)
0,07–0,145	4,2–8,7	0,1	6	Собственно миогенная (вазомоции)
0,16–0,18	9,6–10,8	0,17	10	Холинергическая, парасимпатическая
0,2–0,4	12–24	0,3	18	Пассивная дыхательная
0,8–1,6	48–96	1	60	Пассивная сердечная

Примечание: обычно диапазон 0,047–0,145 Гц рассматривают как общий миогенный диапазон.

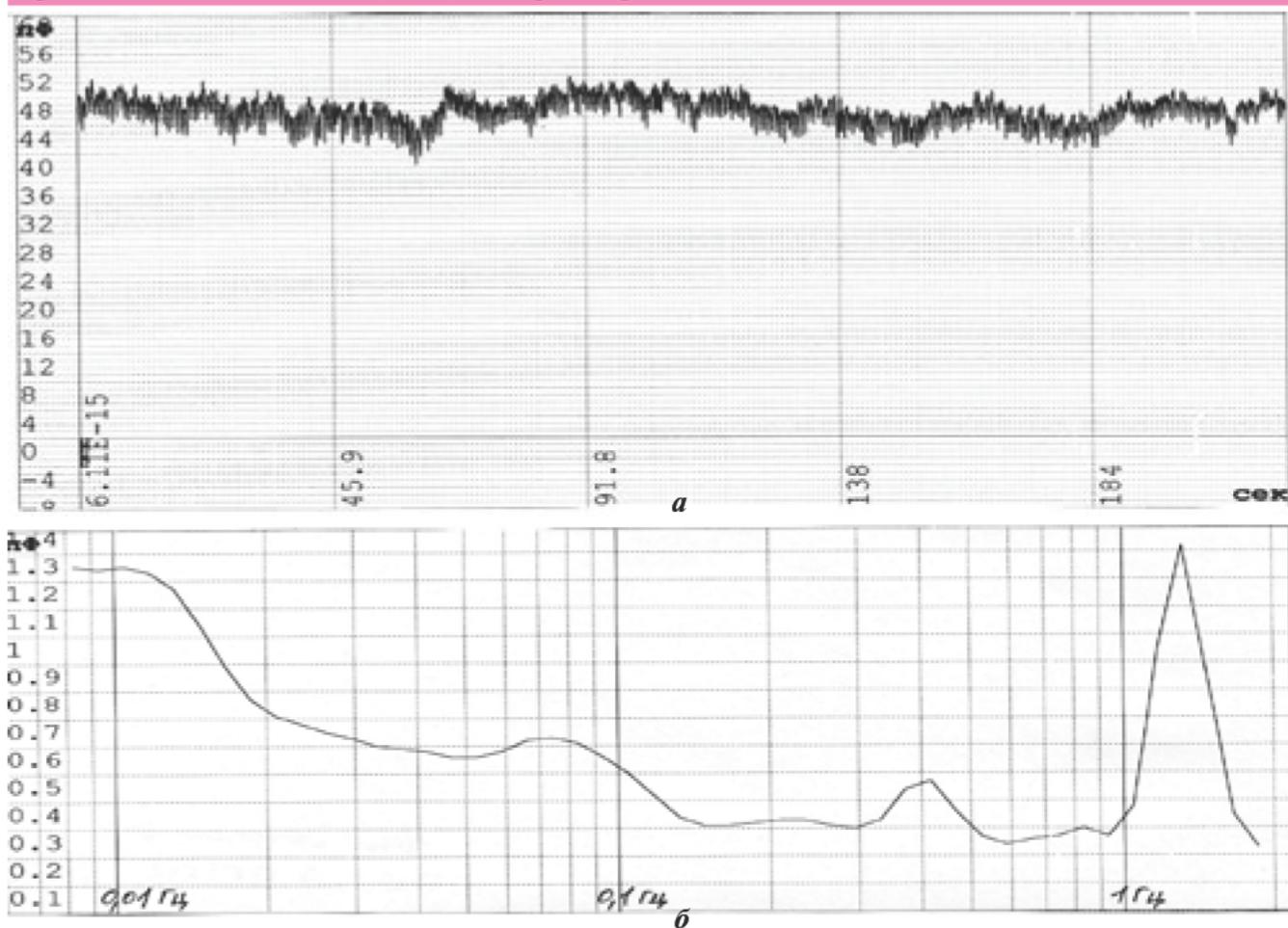


Рис. 1. Запись ЛДФ (а) и вейвлет-спектра (б) кожи ладонной поверхности 2-го пальца кисти в инфракрасном канале ($\lambda=1,15$ мкм). 1-е сутки после десимпатизации (торакоскопическое клипирование Тh3-ганглия). По вертикали — перфузионные единицы, по горизонтали — время записи, с (а), и частота колебаний, Гц (б). В вейвлет-спектре выражено увеличение амплитуд эндотелиального ритма с пиковой частотой 0,01 Гц и кардиального (пульсового) ритма с пиковой частотой 1,3 Гц

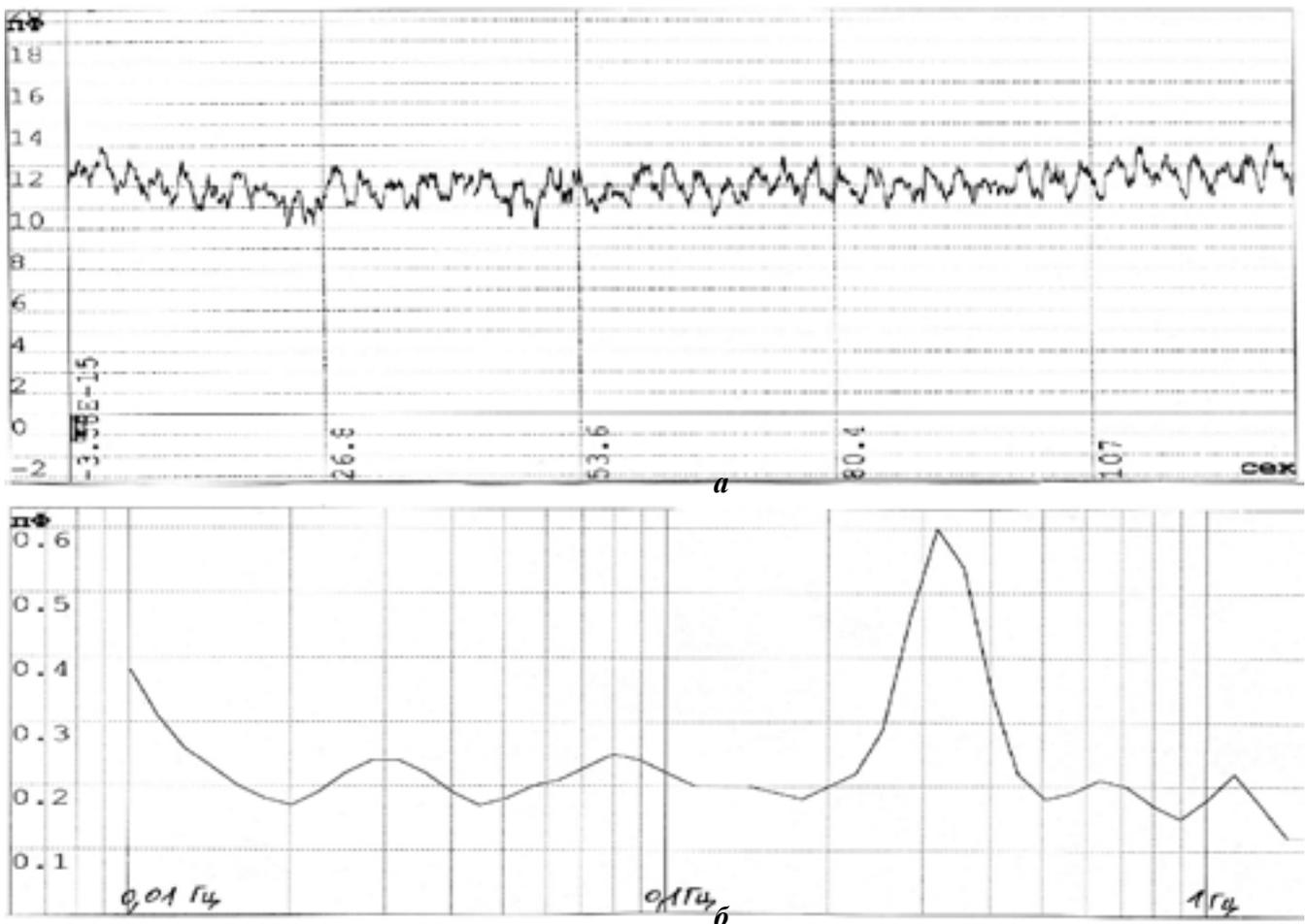


Рис. 2. Запись ЛДФ (а) и вейвлет-спектра (б) кожи ладонной поверхности 5-го пальца кисти в красном канале ($\lambda=0,63$ мкм). 1 месяц после повреждения локтевого сосудисто-нервного пучка. По вертикали — перфузионные единицы, по горизонтали — время записи, с (а), и частота колебаний Гц (б). В вейвлет-спектре выражено увеличение амплитуды дыхательного ритма с пиковой частотой 0,31 Гц.

Иногда в активных полосах спектра она располагается на границе двух диапазонов, что чаще характерно для переходных регуляторных процессов.

Пульсовая волна

Кровоток зависит от градиента давления, а не от его абсолютной величины, и пульсовые колебания кровотока обусловлены колебаниями градиента давления, в том числе в мелких артериях и крупных артериолах на входе в микрогемодициркуляторное русло. Каждое пульсовое колебание кровотока представляет собой мгновенный расход крови, ее количество (объем), протекающее в данное мгновение через поперечное сечение сосуда. Для структуры пульсового колебания кровотока характерны как скоростной, так и объемный компоненты.

В связи с отражением пульсовых колебаний, преимущественно на уровне резистивных сосудов (мелких артерий и артериол), особенно при повышении их тонуса, и затуханием по ходу микрососудов за счет снижения градиента давления, вязкости крови, уменьшается их амплитуда и сглаживается вершина пульсовой волны. В то же время при выраженном снижении тонуса артериол пульсовые колебания кровотока могут регистрироваться в венах, а при дилатации прекапиллярных сфинктеров — в капиллярах. В микрососудах кожи человека пульсовые колебания

или кардиоритмы регистрируются преимущественно в частотном диапазоне 0,8–1,6 Гц.

В условиях нормотермии амплитуда пульсовых колебаний в капиллярах низкая и гемодинамически незначима, так как доминирующие осцилляции кровотока в капиллярах связаны с миогенными частотами [43]. Поэтому методы исследования кровообращения, в которых ведущим измеряемым параметром служит пульсовая волна (фотоплетизмография), не отражают в полной мере состояние микрогемодициркуляции. Амплитуда пульсовой волны, приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, является параметром, на который влияет тонус резистивных сосудов. Очевидно, что при его снижении увеличивается объем притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, модулированной пульсовой волной.

Увеличение амплитуды пульсовой волны может наблюдаться у пожилой группы индивидуумов вследствие снижения эластичности сосудистой стенки (например, при ангиосклерозе). У некоторых пациентов с гипертонической болезнью также может наблюдаться увеличение амплитуды пульсовой волны. Значительный рост амплитуды пульсовой волны, в 3–5 раз относительно физиологического порога, отмечается в условиях тепловой гиперемии при температуре нагрева около 42°C. На рис. 1 показана

ЛЕКЦИЯ

ЛДФ-грамма с выраженными пульсовыми ритмами и амплитудно-частотный спектр колебаний.

Диагностическое значение пульсовой волны (диапазон — 0,8–1,6 Гц): увеличение амплитуды пульсовой волны на фоне повышенных или нормальных величин М свидетельствует об увеличении притока в микроциркуляторное русло артериальной крови.

Дыхательная волна

Осцилляции кровотока, синхронные с дыханием, распространяются в микрососуды со стороны путей оттока крови и регистрируются в венах. При остановке дыхания или блокаде венозного оттока с помощью проксимальной манжеточной венозной окклюзии они исчезали. С помощью одновременной регистрации пневмограмм и записей ЛДФ при дыхании испытуемых с разной частотой подтверждена респираторная зависимость осцилляций микрососудистого кровотока в диапазоне 0,2–0,4 Гц [6]. В их происхождении обсуждаются, во-первых, механическая пассивная трансмиссия респираторных изменений внутригрудного давления, опосредуемая давлением в венах (присасывающее действие грудной клетки с ростом кровенаполнения вен на вдохе), во-вторых, респираторная модуляция симпатической вазомоторной активности [12, 17, 45].

В первом случае амплитуда дыхательных осцилляций должна иметь взаимосвязь с глубиной дыхания. Это подтверждается исследованиями с механической вентиляцией легких. Увеличение объема вентиляции приводит к пропорциональному увеличению респираторных осцилляций давления крови [44] и дыхательных колебаний в микрососудах. Отмечается корреляция дыхательных осцилляций кровотока в микрососудах с волнами второго порядка артериального давления [59]. Респираторная модуляция венозного давления крови, вероятно, в наибольшей степени влияет на амплитуду респираторных осцилляций микрогемоциркуляторного русла.

Дыхательные осцилляции кровотока в микрососудах особенно выражены в регионах кожи без артериоло-венулярных анастомозов (например, в предплечье). Важную роль в их величине на уровне микрососудов играют местные факторы периферического сопротивления — при расширении артериол, увеличении градиента перфузионного давления респираторная модуляция кровотока в микрососудах менее выражена, например, после симпатэктомии, и наоборот, респираторные колебания легче проникают в венулы при повышенном тоне артериол и низком градиенте артериовенозного давления.

В работе Н. Schmid-Shonbein et al. (1997) [54] при гингивите фиксировались высокие респираторно-связанные колебания в диапазоне 0,24–0,28 Гц, обусловленные венозным давлением. Если ухудшение оттока в микроциркуляторном русле сопровождается снижением артериовенозного давления, то амплитуды дыхательных ритмов возрастают. В микрососудах кожи человека при спонтанном естественном дыхании дыхательные осцилляции кровотока регистрируются в частотном диапазоне 0,2–0,4 Гц. А. Bernjak et al. (2008) [16] приводят более широкие границы

этого диапазона — 0,145–0,6 Гц. Однако нижние границы этого диапазона не учитывают возможность самостоятельных холинергических ритмов, а верхние (до 36 в мин), скорее, свойственны резко форсированному дыханию.

На рис. 2 показан фрагмент ЛДФ-граммы при снижении градиента давления в микроциркуляторном русле. У здоровых людей чаще регистрируются дыхательные волны на нижних, чем на верхних конечностях, в результате более высокого артериального сопротивления на ногах.

Показано, что контролируемое дыхание на частотах ниже естественной границы 0,2 Гц может менять структуру вейвлет-спектра с появлением определенной взаимосвязи колебаний кровотока с дыханием в частотных границах, соответствующих заданной частоте дыхания. Поэтому для корректности измерений целесообразно проводить записи ЛДФ и расчет вейвлет-спектра колебаний кровотока в условиях естественной частоты дыхания. При контролируемом дыхании с частотой 0,03, 0,05, 0,07, 0,1, 0,16 и 0,25 Гц в зонах кожи предплечья не выявлялось взаимосвязи амплитуд дыхательных осцилляций кровотока кожи с преобладающей активностью вегетативной регуляции сердца по показателю LF/HF variability сердечного ритма.

В коже пальцев кисти с наличием артериоло-венулярных анастомозов и большого числа симпатических волокон при частоте дыхания 0,05 и 0,07 Гц амплитуда дыхательных осцилляций была достоверно выше у испытуемых с низкими значениями LF / HF, а при частоте дыхания 0,25 Гц респираторные осцилляции, наоборот, были выше у лиц с высокими значениями LF/HF [12, 13]. Интересны данные сравнительного анализа респираторных колебаний variability ритма сердца (VPC) и микроциркуляции крови в условиях контролируемого дыхания. Респираторнозависимые колебания VPC формируются с участием резонансного взаимодействия частоты ритма дыхания и артериального давления, что отражается в зависимости амплитуд респираторных ритмов спектра VPC от частоты дыхания. В микрососудах кожи такой резонансной взаимосвязи с частотой дыхания не выявлялось [13].

Диагностическое значение дыхательной волны (диапазон — 0,2–0,4 Гц) заключается в ее связи с венулярным звеном в условиях естественного дыхания. Например, увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение микроциркуляторного давления и/или ухудшение венозного оттока. Ухудшение оттока крови из микроциркуляторного русла может сопровождаться увеличением объема крови в венулах и эритроцитов венулярного звена; увеличивается отраженная от них составляющая ЛДФ-сигнала, что приводит к росту амплитуды дыхательной волны.

Следует подчеркнуть, что дыхательная волна напрямую не отражает кровотока венозных отделов капилляров и венул, она связана с его дыхательной модуляцией. Пульсовые и дыхательные осцилляции связаны преимущественно с распределением перфузии и давления вне капилляров в более крупных

микрососудах (артериолах, венах). В термонейтральных условиях без применения дополнительных проб с нагревом, меняющих местные соотношения долей нутритивного и нунутритивного компонентов микрогемодинамики, величина Ас/Ад отражает соотношение перфузии артериального и венозного отделов капилляров [9].

Колебания кровотока холинергического генеза

Парасимпатическая иннервация сосудов обнаружена на ограниченных участках кожи, например, на лбу, и не представлена в коже конечностей, а симпатические холинергические волокна активируются, и их роль в регуляции сосудов становится значимой в условиях теплового стресса. Поэтому осцилляции холинергического генеза относительно слабо изучены в коже, так как в основном они интересуют исследователей, использующих в качестве объекта кожу лба, внутренние органы (при интраоперационном использовании ЛДФ) или изучающих микроциркуляцию кожи при тепловом стрессе. В настоящее время сложились две точки зрения на рассматриваемый колебательный диапазон. Отдельные авторы при анализе ЛДФ-записей кожного кровотока не выделяют его и рассматривают частотный диапазон 0,145–0,6 Гц как дыхательный [16]. Более интересной представляется другая точка зрения. V. Perlitz et al. (2004) [50], исследуя данные фотоплетизмографии, рассматривают осцилляции кожного кровотока в диапазоне 0,12–0,18 Гц как самостоятельный объект холинергических или парасимпатических влияний; в микрососудах кожи лба они регистрировались в записях ЛДФ и ингибировались системным назначением атропина [56, 57].

Источником этого ритма может служить ретикулярная формация ствола головного мозга, где обнаружен ретикулярный ритм 0,15–0,21 Гц [35], откуда с импульсацией периферических парасимпатических нервов он трансформируется в сосуды-мишени. Есть мнение, что эти осцилляции являются отражением центральной трофотропной направленности регуляции, например, их проявлению в спектре способствует гипосимпатикотония в процессе гипноидной релаксации [46, 50, 51]. Иногда в вейвлет-спектре можно наблюдать синхронизацию дыхательных и холинергических ритмов на частоте последних, чаще при снижении общей эрготропной нервной активности. В сосудах зон кожи с артериоло-венозными анастомозами (АВА), где выражен вклад симпатической адренергической регуляции, в обычных условиях эти колебания не представлены, но могут регистрироваться и здесь в условиях сдвига центральной регуляции в трофотропном направлении; это связано с их пассивным «забросом» из крупных магистральных сосудов, например, в условиях гипосимпатикотонии. По нашему опыту, в ЛДФ-записях чаще всего границы максимальных амплитуд обсуждаемых колебаний в вейвлет-спектре находятся в пределах 0,16–0,18 Гц, или 9–11 в минуту.

Диагностическое значение колебаний кровотока холинергического генеза (диапазон — 0,16–0,18 Гц): эти колебания отражают влияние центральных

трофотропных механизмов, в том числе парасимпатических центров; их появление в вейвлет-спектре колебаний кровотока зон кожи с АВА свидетельствует о снижении эрготропного центрального регуляторного компонента и сдвиге центральной регуляции в трофотропном направлении.

Миогенные колебания (активный фактор)

Исследованию миогенных колебаний в микроциркуляторном русле посвящено преобладающее число публикаций, относящихся к изучению и практическому применению параметров осцилляций микрокровотока. В настоящее время классифицируемые частотные границы общего диапазона миогенных колебаний достаточно широки: 0,05–0,145 Гц. Однако в связи с неоднозначной физиологической природой целесообразно выделять два поддиапазона общих миогенных осцилляций — более низкочастотный 0,047–0,069 Гц и 0,07–0,145 Гц. В первом из них могут проявляться влияния сенсорных пептидергических волокон, а второй отражает собственно миогенные колебания или вазомоции. Экспериментально показано, что в артериолах разного диаметра представлены миогенные осцилляции разной частоты — в сосудах меньшего диаметра частота вазомоций выше, чем в более крупных артериолах [19].

Колебания кровотока сенсорного пептидергического генеза

Сенсорные пептидергические волокна (СПВ) — один из важных компонентов регионарной регуляции кровообращения и микроциркуляции тканей. Они представляют собой капсаицинчувствительную популяцию сенсорных волокон малых нейронов спинальных ганглиев, антидромно выделяющие нейропептиды-вазодилататоры (вещество Р; кальцитонинген-родственный пептид, или КГРП; нейрокинин А), осуществляют локальную эффекторную, в том числе трофическую функцию, участвуют в формировании нейрогенного воспаления, болевых синдромов [13]. Кроме того, экспериментально показано участие СПВ (констрикторного компонента действия вещества Р) в механизме миогенной ауторегуляции при повышении трансмурального давления мелких артерий [55, 62]. Капсаицинчувствительностью обладают немиелинизированные С- и Аδ-афференты. Особенностью кожных микрососудов человека является их плотная иннервация КГРП-содержащими волокнами; выявлены две популяции этих нервов, причем преобладающие (75 %) содержат КГРП и соматостатин, а остальные — КГРП и вещество Р [25]. Активация гена КГРП в нейронах регулируется факторами, включающими фактор роста нервов (NGF), и тканевым воспалением. Нейропептиды освобождаются из нервных окончаний в ответ на многочисленные стимулы, влияющие на ваниллоидные рецепторы (капсаицин, нагрев ткани, снижение рН, действие NO, лейкотриена В₄, кининов, простагландинов), а также на рецептор, активируемый протеиназой (воспалительные цитокины — интерлейкины) [18]. При раздражении сенсорных окончаний возникает кожная реакция вазодилатации (реакция вспышки,

ЛЕКЦИЯ

flare reaction) по аксон-рефлекторному механизму. В ее появлении и распространении наибольшая роль отводится механонечувствительным, в том числе «молчащим», но хемо- и термочувствительным С-ноцицепторам с большими размерами рецепторных полей.

В 2004 г. описаны колебания кровотока микрососудов кожи человека, обусловленные активацией СПВ. В патологических условиях нейрогенного воспаления и ноцицептивной стимуляции они проявлялись в частотном диапазоне 0,047–0,069 Гц, или, в среднем 3–4 в минуту [5–7]. Некоторые авторы связывают низкочастотный миогенный диапазон 0,05–0,07 Гц (3–4 колебания в минуту) с механизмом динамической ауторегуляции, вероятно, более крупных артериол [62].

В покое у здоровых лиц наличие самостоятельных осцилляций частотой в среднем 3–4 в минуту сочеталось с гипосимпатикотонией или химической

стимуляцией рецепторов сенсорных волокон компонентами пота. Аппликация капсаицина на кожу пальцев приводила к появлению вышеуказанных осцилляций в КР- и/или в ИК-каналах, а электростимуляция активировала их преимущественно в глубже расположенных мышечносодержащих микрососудах (в ИК-канале). Низкая активность симпатических адренергических влияний способствовала проявлению этих осцилляций в ходе электростимуляционного теста. При дефиците иннервации осцилляции кровотока кожных микрососудов частотой 3–4 в минуту отсутствовали на фоне грубой сенсорнотрофической денервации. В условиях ноцицептивной стимуляции С-волокон они регистрировались чаще с превышением среднепопуляционных контрольных величин, преимущественно в мышечно-содержащих микрососудах (в ИК канале записи ЛДФ). Развитие нейрогенного воспаления на фоне гипосимпатикотонии при комплексном регионарном болевом синдро-

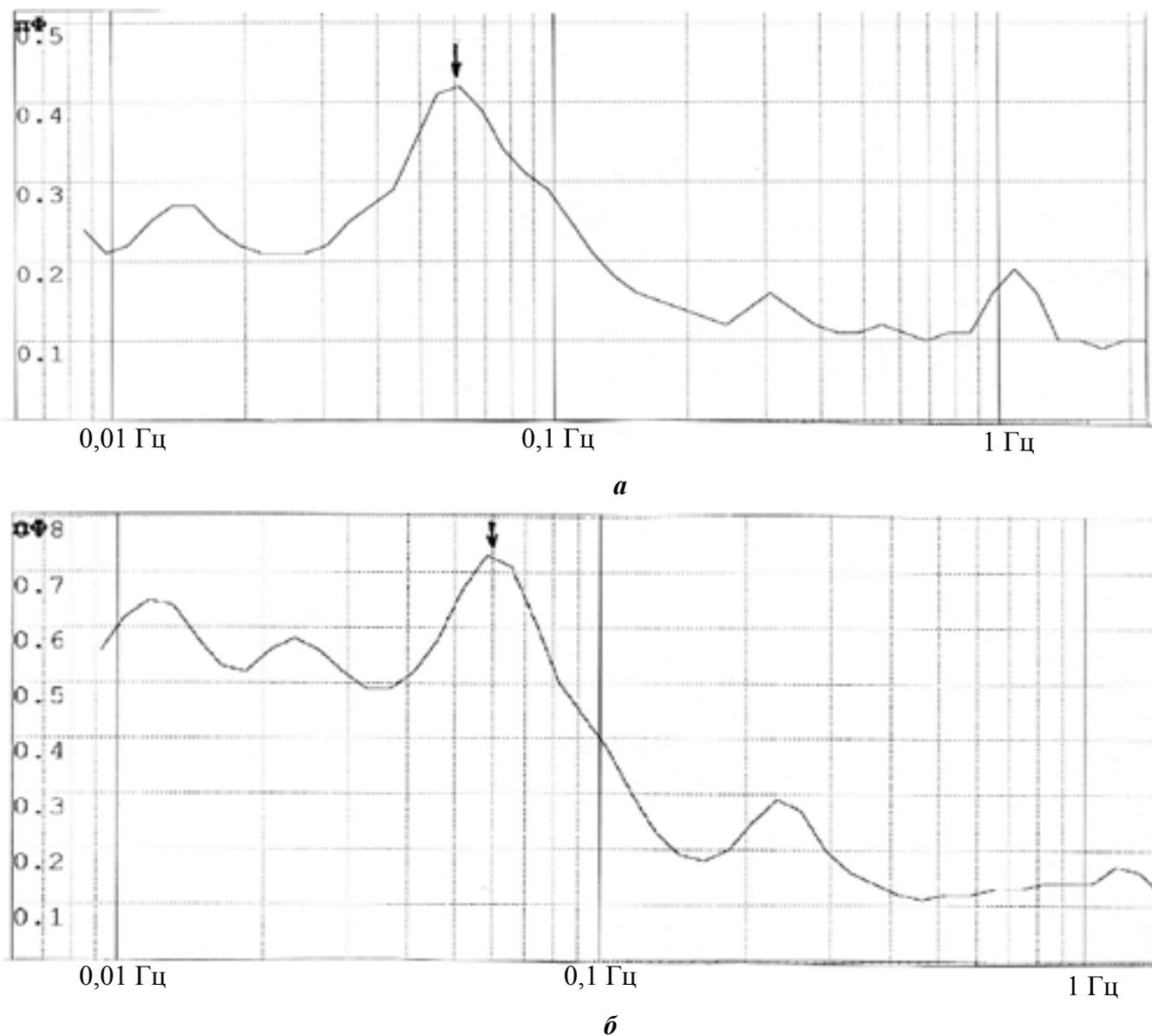


Рис. 3. Записи вейвлет-анализа осцилляций кровотока в красном канале ЛДФ кожи ладонной поверхности дистальной фаланги 2-ого пальца кисти на фоне острой фазы КРБС, отсутствие осцилляций симпатического адренергического генеза и синхронизация миогенных колебаний на частоте около 0,06 Гц (а); осцилляции миогенного диапазона частотой 0,058 Гц на фоне невропатии срединного нерва с дизестезией кожи и элементами гиперпатии (б)

ме способствовало появлению осцилляций частотой 3–4 в минуту вплоть до синхронизации колебаний в этом диапазоне (рис. 3).

Высокоамплитудные осцилляции в частотном диапазоне 0,047–0,069 Гц сосуществовали с ритмами эндотелиального диапазона 0,0095–0,02 Гц вплоть до увеличения амплитуды последних на фоне воспаления, что подтверждает наличие возможного эндотелийзависимого канала влияния СПВ на микрососуды. Факт присутствия вышеуказанных осцилляций после симпатэктомии свидетельствует о их несимпатической природе. Кроме того, показаны конкурентные взаимоотношения синхронизирующей активности симпатического адренергического и сенсорного пептидергического каналов регуляции микрососудов. Отчетливые высокоамплитудные осцилляции частотой 3–4 в минуту регистрировались, как правило, только при снижении амплитуд осцилляций симпатического генеза частотой 0,02–0,046 Гц. Синхронизация осцилляций частотного диапазона 0,047–0,069 Гц в сосудах региона ткани (в записях обоих КР- и ИК-каналов ЛДФ) под влиянием пробы с эсполом также была выражена после симпатэктомии.

С позиций физиологического значения известно, что вазомоции служат фактором снижения сопротивления микрососудов, в том числе прекапилляров [42]. Они способствуют улучшению транспорта кислорода в ткани [61], который может осуществляться, в том числе, на прекапиллярном уровне. Низкочастотные миогенные осцилляции также имеют трофическую функцию. Подтверждением этому является описанное ранее достоверное увеличение полярографических величин исходного напряжения кислорода кожи и показателей кислородной пробы при гиперпатии [4], которая обусловлена гиперфункцией С-афферентов [49].

Взаимосвязь миогенного ауторегуляторного ответа и осцилляций кровотока сенсорного пептидергического генеза

В ряде случаев появление в вейвлет-спектре осцилляций сенсорного пептидергического генеза сочетается с низкими величинами средней перфузии или величины М. Например, в острую стадию КРБС это нередко отмечается в записях красного канала ЛДФ, тогда как в инфракрасном канале величины М повышены, что свидетельствует о вазодилатации в более крупных проксимальных артериолах. Наиболее вероятным сценарием взаимосвязи миогенного ответа и активации осцилляций кровотока сенсорного пептидергического генеза служит следующий: при повышении трансмурального давления в миоцитах сосудистой стенки происходит синтез 20-НЕТЕ (20-гидроксизейкозатетраеновой кислоты), которая активирует ваниллоидные рецепторы сенсорных С-волокон и приводит к освобождению нейропептидов. Этот механизм подробно описан в ряде работ [36, 55]. Нейропептиды, в свою очередь, могут инициировать соответствующие осцилляции в том артериолярном звене, которое участвует в миогенном ответе. Косвенным подтверждением этого служат данные, полученные в лаборатории С. G Crandall.

Было показано, что стационарный тонический компонент миогенной ауторегуляции обнаруживается как в гладкой коже с артериоло-венулярными анастомозами (АВА), так и в коже с волосатым покровом без АВА [24]. В то же время именно в негладкой коже, где вклад функциональной активности сенсорных волокон выше, чем симпатических вазоконстрикторов, наиболее выражен динамический колебательный ауторегуляторный миогенный компонент [62]. По данным L. Bernardi et al. (1997) [15], максимальный ответ кровотока кожи пальца по записям ЛДФ на колебания артериального давления после вакуумной стимуляции каротидного синуса частотой 0,02–0,2 Гц выявлялся на частоте 0,056–0,058 Гц, т. е. в границах обсуждаемого частотного диапазона. Таким образом, при анализе причин активации осцилляций кровотока кожи сенсорного пептидергического генеза следует учитывать их спаренность с механизмами миогенной ауторегуляции.

Диагностическое значение колебаний кровотока сенсорно-пептидергического генеза (диапазон — 0,047–0,069 Гц): появление высокоамплитудных осцилляций в этом диапазоне свидетельствует об активации сенсорных пептидергических волокон. Их выявление в вейвлет-спектре в сочетании со значительным снижением величины показателя микроциркуляции свидетельствует об активации миогенного тонуса артериол. Эти осцилляции имеют значение для диагностики сенсорно-симпатического спаривания и симпатической зависимости боли при посттравматическом комплексном регионарном болевом синдроме [9].

Собственно миогенные колебания или вазомоции

В публикациях 40–50-х гг. XX-ого в. о ритмических колебаниях кровотока в артериолах периодические изменения диаметра просвета артериол названы авторами как «вазомоции».

Амплитуда вазомоций меняется в основном в зависимости от локальных условий среды (температуры, обмена веществ, перфузионного давления); например, она может возрастать при гипертермии или снижении локального перфузионного давления. Вазомоции представляют собой локальный феномен. Важными факторами их активации и увеличения амплитуды служат метаболический ацидоз, снижение кровотока и давления в тканевом регионе (непосредственно или через метаболические сдвиги, например, метаболический ацидоз), причем независимо от наличия или отсутствия иннервации [48, 53].

Следует подчеркнуть, что вазомоции не зависят от иннервации, осуществляются как при ее сохранности, так и в условиях ее отсутствия. Сохранение иннервации не требуется для присутствия вазомоций; однако высказывается предположение, что для их существования необходим некоторый уровень базального сосудистого тонуса, который могут обеспечивать, в том числе катехоламины, нейропептид Y, вазоактивные пептиды [48].

В эксперименте гипоксия увеличивала частоту вазомоций артериол 3-го порядка скелетных мышц

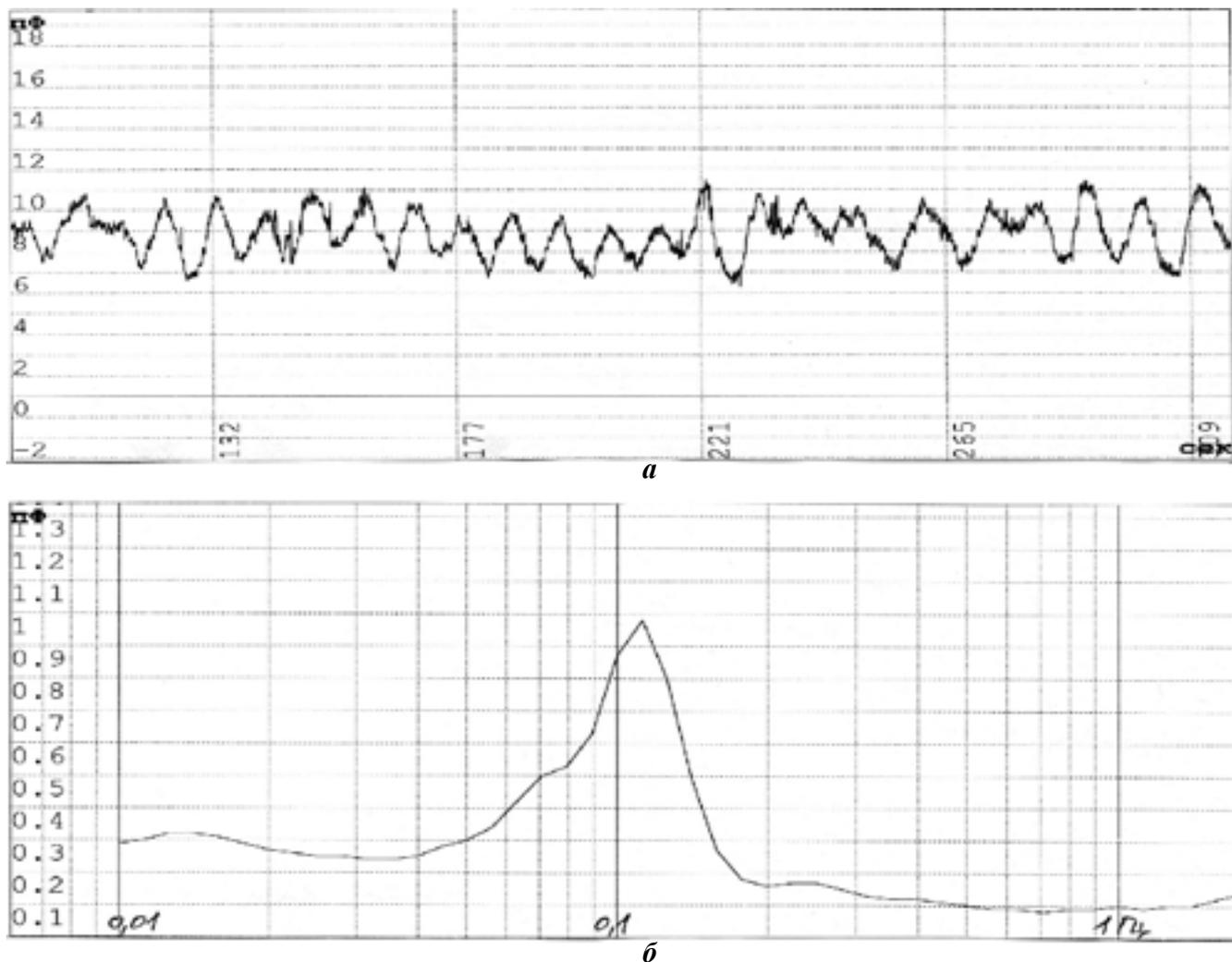


Рис. 4. Запись ЛДФ (а) и вейвлет-спектра (б) кожи ладонной поверхности 2-го пальца кисти в красном канале. 1 месяц после повреждения лучевого сосудисто-нервного пучка. По вертикали — перфузионные единицы, по горизонтали — время записи, с (а), и частота колебаний, Гц (б). В вейвлет-спектре резонансное увеличение амплитуды собственно миогенного ритма с пиковой частотой 0,11 Гц.

за счет увеличения симпатической активности [20]. Нередко опосредованные влияния нарушений симпатической иннервации на локальную тканевую среду, влияющую на параметры вазомоций, служат источником ошибочной интерпретации якобы симпатической природы этих колебаний в кожной микроциркуляции.

Иногда это неосознанно провоцируется самими авторами публикаций в названиях работ, в частности, в области диабетологии. В физиологической интеграции управления микрогемодинамикой именно миогенное сопротивление (миогенный тонус) является наиболее дистальным звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом.

В работе М. F. Meyer et al. (2003) [43] обосновывается целесообразность вазомоторных колебаний тем, что при периодическом изменении мышечного тонуса сопротивление сосуда току жидкости меньше, чем сопротивление сосуда, имеющего постоянный диаметр.

Следовательно, возрастание амплитуд миогенных колебаний в ЛДФ-грамме свидетельствует о снижении колебательного компонента миогенного тонуса. Чем больше амплитуда этих колебаний, тем ниже миогенный компонент периферического сопротивле-

ния, и, наоборот, уменьшение амплитуд вазомоций вызывает повышение динамического сопротивления и снижение нутритивного кровотока.

Топографически осцилляции этого диапазона в наиболее «чистом» немодулируемом виде представлены в метартериолах и прекапиллярных сфинктерах, где практически отсутствует симпатическая иннервация. С помощью одновременного применения ЛДФ и компьютерной капилляроскопии выявлена положительная корреляция нормированных амплитуд осцилляций собственно миогенного диапазона с числом функционирующих капилляров, тогда как аналогичной взаимосвязи с осцилляциями симпатического и эндотелиального NO-зависимого генеза не выявлялось [9]. Для реализации вазомоций необходима координированная активность сосудистых гладкомышечных клеток, связь которых осуществляется через вольтажзависимые каналы. В настоящее время обсуждаются несколько гипотез происхождения вазомоций [27, 48]:

- 1) взаимосвязь их с осцилляциями потенциала натриевой помпы в мембране миоцитов, т. к. ингибитор натриевой помпы оубаин блокирует вазомоции;
- 2) взаимосвязь их с волнами Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, так как блокаторы кальциевой

помпы в саркоплазматическом ретикулуме снижали выраженность вазомоций. В настоящее время рассматривают также осцилляции и в других внутриклеточных источниках Ca^{2+} ;

3) взаимосвязь с колебаниями активности ГМФ-зависимого Ca^{2+} -канала, содержащего хлор. Однако он имеет NO-зависимую регуляцию и, возможно, участвует в осцилляциях кровотока эндотелиального генеза. А. Stefanovska, М. Bracic (1999) [59] придерживаются кальциевой гипотезы.

Прекапиллярная вазорелаксация является проявлением миогенной регуляции на изменение микроциркуляторного давления и состояния локального метаболизма. На рис. 4 показана ЛДФ-грамма с миогенными колебаниями.

Диагностическое значение собственно миогенных колебаний (диапазон — 0,07–0,145 Гц) заключается в оценке состояния колебательного компонента мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло. Наибольшая взаимосвязь амплитуд собственно миогенных осцилляций с числом функционирующих капилляров отмечается в записях красного канала ЛДФ, где выше вклад прекапилляров, сфинктеров и самих капилляров в величину показателя микроциркуляции по сравнению с крупными артериолами.

Колебания кровотока нейрогенного симпатического адренергического генеза

Нейрогенная симпатическая регуляция — один из основных механизмов поддержания тонуса периферических сосудов. Хотя симпатическая импульсация генерируется постоянно и все иннервируемые сосуды находятся в состоянии определенного тонического сокращения, эти влияния включают отчетливый колебательный компонент [40]. Амплитуда симпатической активности отражает число задействованных нервных волокон, а частота — активность центральной генерации и/или входов от рецепторов [26].

В коже суммарная симпатическая активность отражает совокупность вазоконстрикторной, судомоторной, пилоэректорной активности и, возможно, в условиях теплового стресса — активность дилататорных волокон. Особенностью кожной симпатической активности является ее нерегулярность, несинхронизированность, неритмичность, а также варибельность в разных зонах кожи. Это затрудняет анализ записей кожной симпатической активности, в связи с чем С. N. Young et al. (2009) [63] рекомендуют для ее оценки применять спектральный анализ. Импульсация симпатических волокон скелетных мышц отражает активность симпатических вазоконстрикторов с отчетливой пульсовой синхронизацией, что связано с барорефлекторными влияниями. В отличие от кожи, эта импульсация ритмичная и более проста для интерпретации [63]. При ее спектральном анализе описывают три частотных диапазона — низкочастотный 0,03–0,15 Гц (LF-диапазон), высокочастотный 0,15–0,45 Гц (HF-диапазон, модулируется дыхательными влияниями) и сверхвысокочастотный диапазон 0,45–2,5 Гц (VHF-диапазон). J. Cui et al. (2006) [21] показали, что в записях симпатической

активности кожи тыла стопы при холодном стрессе и вазоконстрикции отмечался максимальный прирост мощности в LF-диапазоне, хотя само спектральное распределение не менялось, а при тепловом стрессе и вазодилатации отчетливо возрастала мощность VHF-диапазона; авторы считают, что эти различия по частоте могут отражать разную центральную модуляцию констрикторных и судомоторных/дилататорных влияний на сосуды кожи, действующую в разных частотных диапазонах. Низкочастотный компонент (иногда для его обозначения применяют термин «около 0,1 Гц») отражает частоту центральной регуляции сердечно-сосудистой системы, формирующуюся в нейронах сосудодвигательных центров головного мозга. Для сосудов органов, участвующих в барорефлекторной регуляции, она может отражать симпатические барорефлекторные влияния [2]. Симпатическая импульсация к сосудам органов, участвующим в барорефлекторном контроле (почки, легкие, селезенка, скелетные мышцы), содержит все вышеописанные диапазоны — высокочастотные и низкочастотный около 0,1 Гц, отражающий центральные, в том числе симпатические барорефлекторные влияния. Спектральный анализ активности постганглионарных симпатических волокон скелетных мышц показал, что ее низкочастотные колебания около 0,1 Гц коррелируют с варибельностью системного артериального давления [47]. Однако симпатическая иннервация кожных сосудов имеет существенные особенности.

Во-первых, в покое кожная вазоконстрикторная импульсация практически не подвержена кардиальным влияниям или пульсовая модуляция имеется в единичных случаях; для сравнения кожные судомоторные волокна содержат слабый, а скелетномышечные вазоконстрикторы — выраженный сердечный ритмический компонент [39].

Во-вторых, кожные вазоконстрикторы, будучи терморегуляторными по функциональной принадлежности, не модулируются активностью барорецепторов; общность низкочастотных ритмических компонентов кожных и мышечных вазоконстрикторных симпатических волокон по частоте (около 0,1 Гц) обусловлена общими центральными механизмами их генерации, общим нервным трафиком. В коже этот диапазон не спарен с барорефлекторным генезом, он не отражает барорефлекторную природу влияний, заложенную в соответствующих осцилляциях RR-интервала ЭКГ или барорефлекторных колебаниях артериального давления [21–23].

Изменения стационарного (неколебательного) кровотока кожи под влиянием изменения активности барорецепторов зарегистрированы только при тепловом стрессе в единичных публикациях [31]; это, вероятно, опосредовано изменениями артериального давления, так как величина кожной фракции крови при общем нагреве возрастает и, в отличие от нормотермии, может вносить вклад в регуляцию артериального давления.

Поскольку симпатическая активность имеет отчетливый осцилляторный компонент, это отражается на функциональном состоянии органов-мишеней —

ЛЕКЦИЯ

иннервируемых сосудов. Высокочастотные симпатические ритмы не вызывают колебаний гемодинамики и, вероятно, участвуют в регуляции стационарного тонуса сосудов, а низкочастотные формируют осцилляции кровотока симпатического генеза за счет периодических сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры иннервируемых сосудов, в основном артериолярного звена и АВА [40, 41]. Причиной отсутствия высокочастотных колебаний кровотока симпатического генеза являются ограниченные возможности реактивности сосудистых гладких мышц. Так, в эксперименте гладкая мускулатура сосудов почек была способна следовать частоте симпатической стимуляции до 0,7 Гц, выше которой поддерживался только стационарный тонус сосудов [40, 41]; для сосудов кожи человека эта граница сдвинута еще ниже [58]. Частоты симпатических ритмов и сосудистых ответов в коже могут не совпадать, в том числе из-за задержки времени ответа. Например, для кожных сосудов кривая частотно-зависимых ответов на периодическую симпатическую активацию акустическими стимулами сдвинута влево и кожный кровоток

наиболее чувствителен к частотам симпатической импульсации менее 0,1 Гц [28]. При сопоставлении колебаний кожной симпатической активности и кровотока кожи тыла стопы наибольшая корреляция выявлялась для диапазонов колебаний кровотока кожи 0,01–0,1 Гц, но не выше 0,1 Гц; согласно А. Kamiya et al. (2008) [29], максимальные пиковые взаимосвязи были представлены для колебаний кровотока кожи 0,02–0,05 Гц. Эти же авторы выявили задержку времени ответа кровотока в коже 3–4 с. Симпатическая регуляция участвует в поддержании как стационарного, так и колебательного компонентов тонуса микрососудов. Какова физиологическая значимость осцилляций симпатического генеза?

Во-первых, колебательный компонент, снижая динамическое сопротивление, может служить приспособительным механизмом защиты ткани от ишемии в условиях нейрогенного ангиоспазма.

Во-вторых, наличие колебательного контура сглаживает гемодинамические перепады, возможные при изменении стационарного тонуса гладкой мускулатуры сосудов, стабилизирует микрососудистый

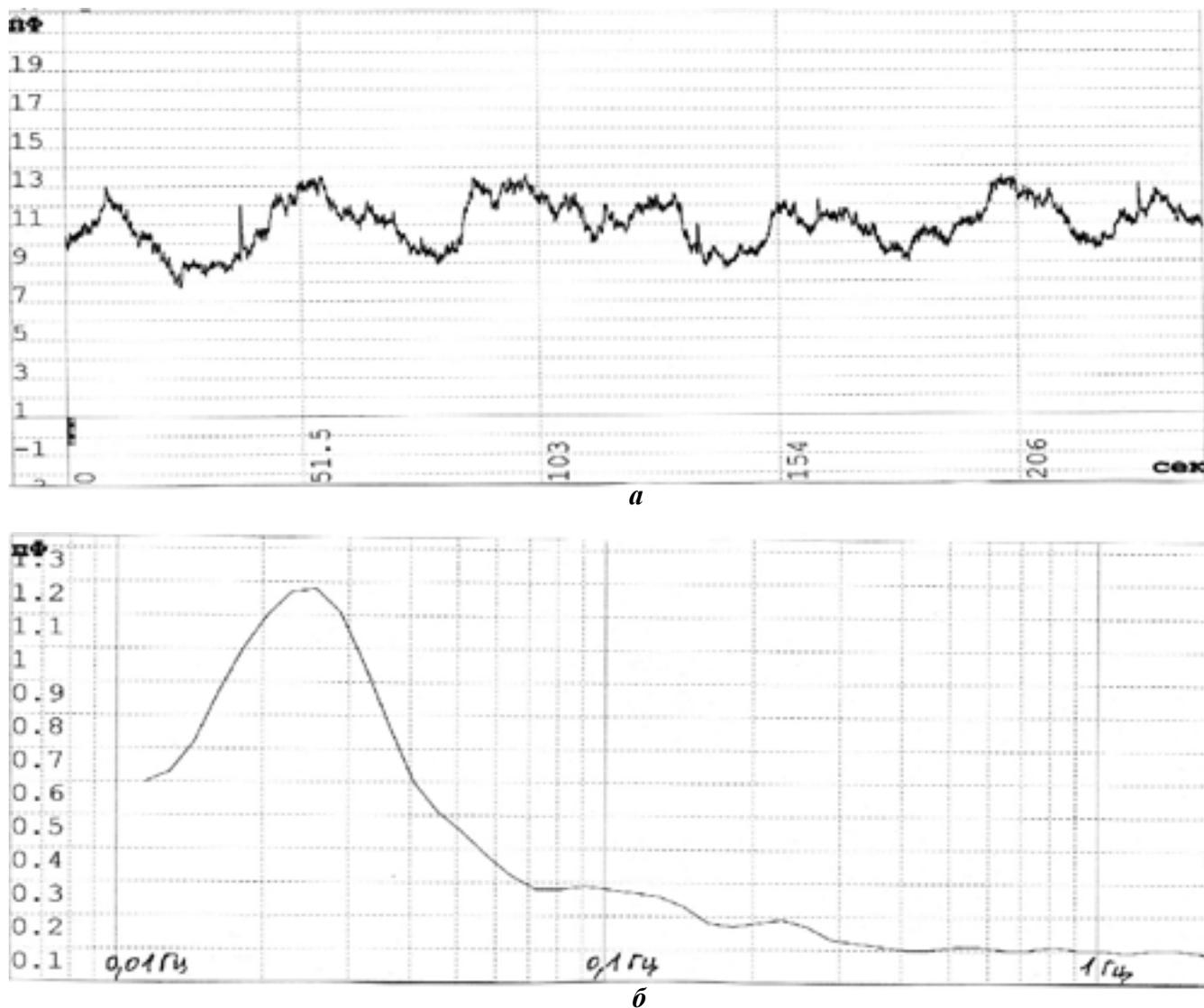


Рис. 5. Запись ЛДФ (а) и вейвлет-спектра (б) кожи ладонной поверхности 2-го пальца кисти в красном канале. 1 месяц после повреждения срединного нерва, неврома на протяжении, нейропатическая боль. По вертикали — перфузионные единицы, по горизонтали — время записи, с (а), и частота колебаний, Гц (б). В вейвлет-спектре резонансное увеличение амплитуды ритма нейрогенного симпатического генеза с пиковой частотой 0,025 Гц

кровоток. С этих позиций колебательный контур вазомоторной симпатической регуляции является важным компонентом трофической функции симпатической нервной системы.

Взаимосвязи высокочастотной (тонической или стационарной) и низкочастотной (колебательной) симпатической активности, проецирующейся на микрососуды, могут быть разнообразными — как одно-, так и разнонаправленными. Поэтому нет строгой корреляции функционального состояния симпатической иннервации и выраженности осцилляций кровотока симпатического диапазона, в связи с чем изолированная оценка амплитуды этих колебаний не может служить мерой симпатической активности.

К аналогичному выводу пришел S.C. Malpas (2002) [41] при экспериментальном исследовании осцилляций гемодинамики под влиянием барорефлекторного звена симпатической регуляции. При использовании метода ЛДФ наиболее информативна диагностика функционального состояния симпатических вазомоторных волокон при одновременном учете стационарного, колебательного компонента и функциональных вазоконстрикторных проб, например, дыхательной пробы.

Колебания кровотока микрососудов, обусловленные симпатической активностью, имеют специфические частоты в диапазоне 0,02–0,05 Гц (1,2–3 колебания/мин), преимущественно 0,02–0,046 Гц [9]. Впервые на симпатическую природу этих осцилляций было указано в работе J. Kastrup et al. (1989) [30]. Снижение вклада осцилляций симпатического генеза в спектр колебаний кровотока может наблюдаться при морфологическом и/или функциональном дефиците симпатических волокон (вегетативная полинейропатия, поздние сроки повреждения нервов, общий нагрев тела, ряд случаев воспаления и др.).

После выраженной десимпатизации кожи эти осцилляции не регистрируются [9]. При активации симпатических волокон, например, в результате соматосимпатических рефлексов, амплитуда этих осцилляций может возрастать (при посттравматической невrome смешанного нерва и др.). В термонейтральных условиях с частотой 2–3 колебания/мин сокращаются АВА, исключительно зависимые от симпатической адренергической активности. Эти колебания синхронны во всех анастомозах кожи [14].

Следует помнить, что в записях ЛДФ кожи вышеуказанные колебания кровотока в частотном диапазоне симпатического генеза связаны с влияниями тех симпатических волокон, которые непосредственно иннервируют сосуды кожи, и симпатическая эфферентная активность, соответствующая барорефлекторной регуляции артериального давления, в коже, в отличие от скелетных мышц, не регистрируется.

Нейрогенная терморегуляторная активность в регуляции микрокровотока кожи значительно зависит от окружающей температуры и от психического состояния человека [54].

В общей записи ЛДФ-граммы у здоровых людей симпатическая активация проявляется в виде аperiодических, асимметричных эпизодов снижения перфузии (величины показателя микроциркуляции)

в результате проявления вазоконстрикторной симпатической активности.

Вазоконстрикторные эпизоды отражают временную нейродинамическую активность, проявляющуюся в короткое время между сравнительно длинными периодами «молчания». В микроциркуляторном русле кожи с АВА при повышенном миогенном тонусе прекапилляров и пониженном нейрогенном симпатическом тонусе (повышение амплитуд колебаний кровотока в симпатическом диапазоне) происходит увеличение шунтирующего кровотока через артериоловеноулярные анастомозы [4]. Аналогично, в работе [43] отмечена возможность открытия АВА анастомозов при уменьшении вазомоций.

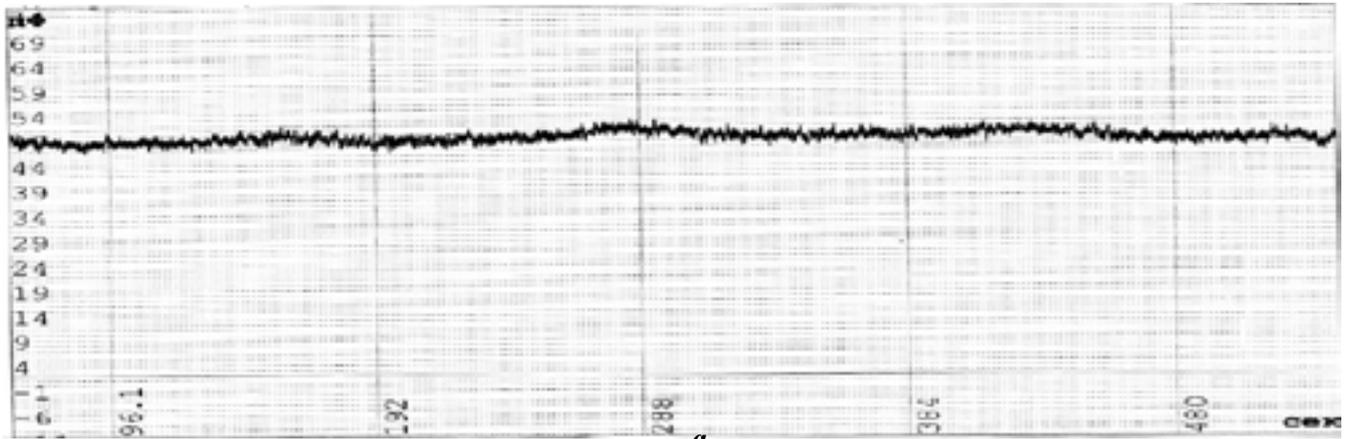
На рис. 5 показана ЛДФ-грамма с выраженными колебаниями кровотока симпатического генеза.

Диагностическое значение нейрогенных симпатических колебаний (диапазон — 0,02–0,046 Гц) заключается в возможности оценивать осцилляционный компонент симпатической адренергической регуляции артериол и АВА; доминирование их амплитуды среди активных колебаний в вейвлет-спектре свидетельствует о преобладании эрготропной направленности регуляции микрогемодициркуляторно-тканевых систем. В зонах с АВА увеличение амплитуд нейрогенных колебаний при уменьшении миогенных является индикатором снижения сопротивления и активации путей нунутритивного (шунтового) кровотока.

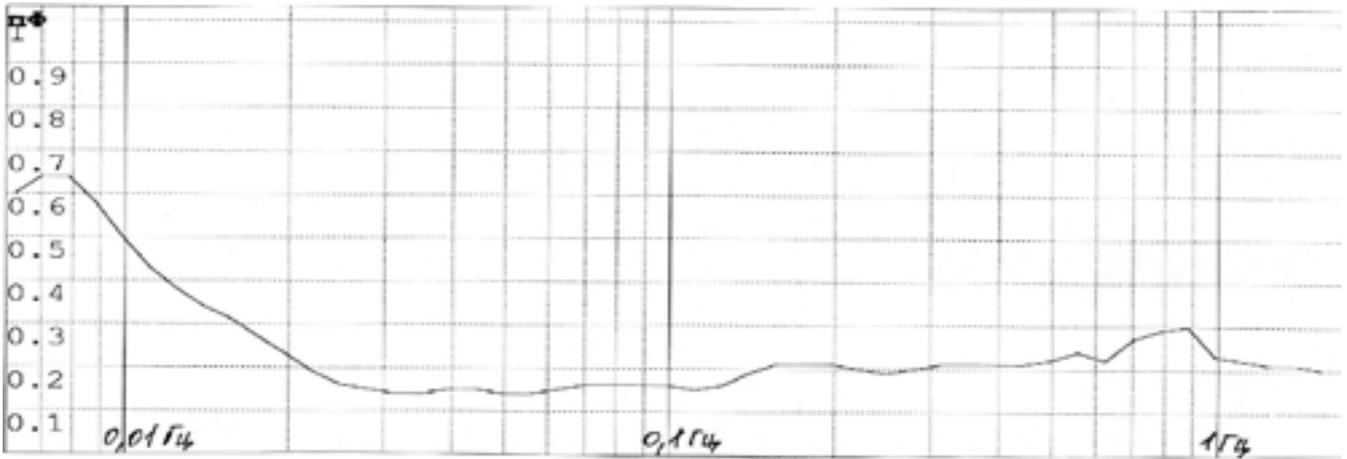
Колебания кровотока эндотелиального генеза (активный фактор)

В настоящее время выделяют два самостоятельных частотных диапазона колебаний кровотока, связанных с эндотелиальной активностью, — 0,005–0,0095 и 0,0095–0,02 Гц (рис. 6). Эти колебания более медленные по сравнению с частотой нейрогенных и миогенных осцилляций; они обусловлены функционированием эндотелия и выбросом вазоактивных веществ [59].

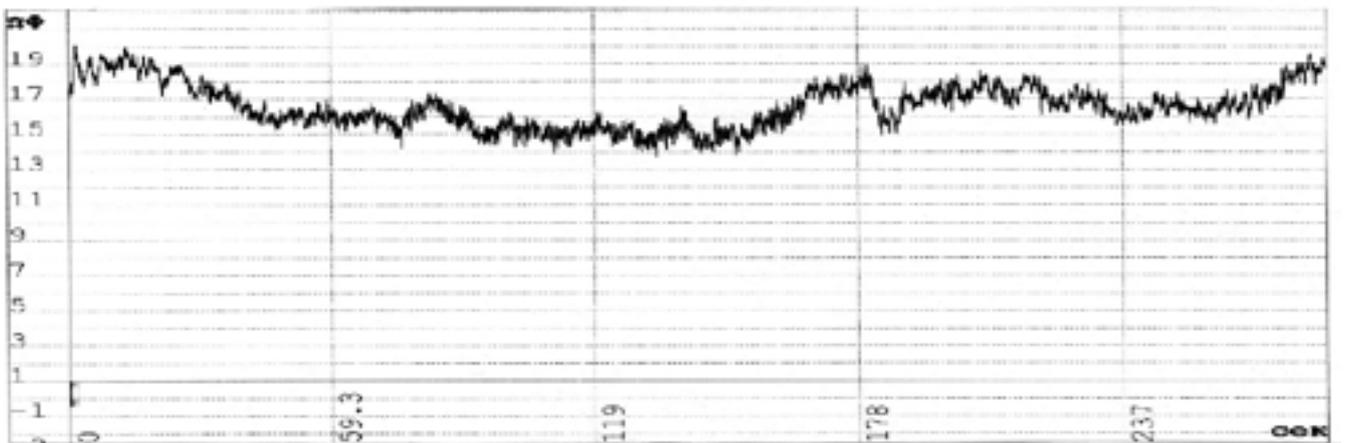
Для их достоверной оценки целесообразны относительно длительные ЛДФ-записи с последующим вейвлет-анализом — не менее 6 минут. Некоторые авторы для более тщательной оценки рекомендуется проводить записи в течение 20 минут для анализа частотного интервала около 0,01 Гц и 30 минут для оценки частотного интервала около 0,007 Гц [16]. При анализе этих колебаний следует учитывать лонгитудинальную гетерогенность эндотелиальных сосудистых ответов. Так, NO-зависимые реакции дилатации характерны преимущественно для мелких артерий и крупных артериол на входе в микрососудистое русло; в свою очередь, потокзависимые реакции не свойственны мелким артериолам и метартериолам, так как здесь, вероятно, роль эндотелия не связана или в меньшей степени связана с вазомоторными функциями. Например, доминирование в вейвлет-спектре амплитуд осцилляций NO-зависимого генеза в сочетании с высокоамплитудными пульсовыми ритмами наблюдается при дилатации сосудов сопротивления после симпатэктомии [8]. В то же время не наблюдалось корреляции числа функционирующих



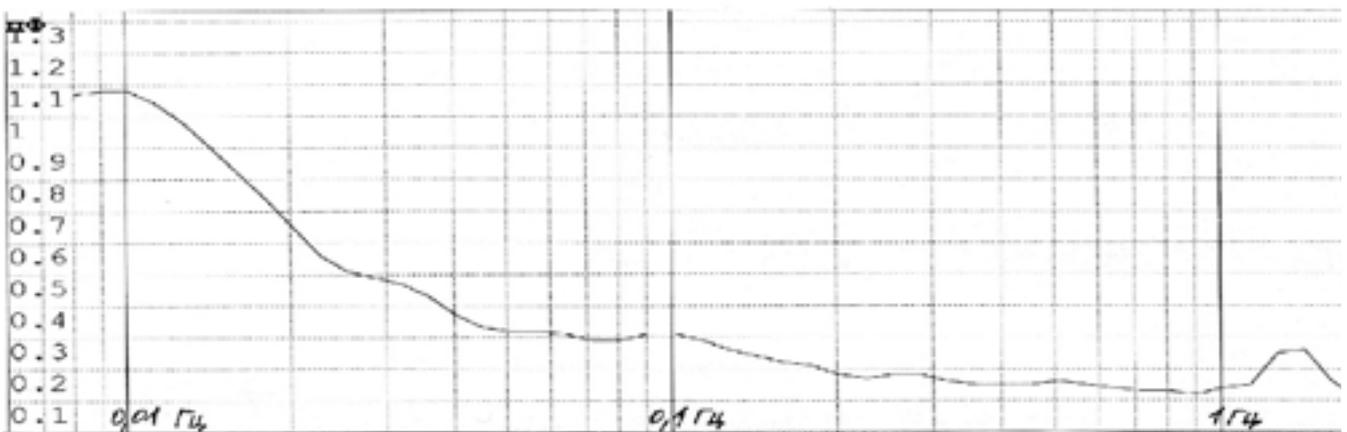
а



б



в



г

Рис. 6. Запись ЛДФ (а, в) и вейвлет-спектра (б, г) кожи ладонной поверхности 2-го пальца кисти в красном канале. По вертикали — перфузионные единицы, по горизонтали — время записи, с (а, в), и частота колебаний, Гц (б, г). В вейвлет-спектре резонансное увеличение амплитуды ритмов эндотелиального диапазона с пиковой частотой 0,0072 Гц (б) и 0,01 Гц (г)

капилляров, зависящего от состояния метартериол и прекапиллярных сфинктеров, с амплитудой NO-зависимых осцилляций кровотока [9].

Первый диапазон рассматривается в границах 0,0095–0,02 Гц (вблизи 0,01 Гц). Подтвержден факт NO-зависимости этих колебаний. В работе Н. D. Kvernmo et al. (1999) [34] рассмотрена методика, позволяющая определить активность выброса NO путем сравнения сосудистых реакций в ответ на локальное введение специфических агентов, вызывающих эндотелийзависимую (ацетилхолин) и эндотелийнезависимую (нитропруссид натрия) вазодилатацию. Ацетилхолин осуществляет вазорелаксацию через стимуляцию выброса вазодилататоров из эндотелия, в том числе NO, а нитропруссид натрия напрямую воздействует на мышечные клетки. Колебания с пиком около 0,01 Гц отождествляются с периодическими изменениями концентрации NO [32].

Второй диапазон выделяется в границах 0,005–0,0095 Гц (около 0,007 Гц). Амплитуда этих осцилляций была достоверно выше в ответ на ацетилхолин по сравнению с нитропруссидом натрия, что подтверждает их эндотелиальный генез [33]. В то же время блокада эндотелиальной продукции NO или простагландинов не влияла на колебания кровотока в этом диапазоне, что свидетельствует о вовлечении других эндотелиальных механизмов. Показано, что при застойной сердечной недостаточности снижалась активность колебаний кровотока в обоих эндотелиальных частотных диапазонах, но под влиянием лечения β 1-блокаторами осцилляции диапазона около 0,007 Гц восстанавливались [16]. Идея об участии простагландинов в генезе этих осцилляций в мировой литературе окончательно не отвергнута.

Диагностическое значение эндотелиальных колебаний (диапазоны — 0,005–0,0095 и 0,0095–0,02 Гц) заключается в оценке эндотелиальной дисфункции по изменению нормированных амплитуд колебаний вблизи 0,007 и 0,01 Гц (NO-зависимый диапазон).

Литература

1. Кирилина Т. В., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Респираторнозависимые колебания кровотока в системе микроциркуляции кожи человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. № 2. С. 58–62.
2. Киселев А. Р., Беспятов А. Б., Посненко О. М. и др. Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системы // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 2. С. 69–75.
3. Козлов В. И., Мельман Е. П., Нейко Е. М., Шутка Б. В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука, 1994. 234 с.
4. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). М.: Научный мир, 2003. 328 с.
5. Крупаткин А. И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. № 4. С. 52–59.
6. Крупаткин А. И. Патент на изобретение РФ № 2277861. Способ диагностики нарушений антидромной функции сенсорных пептидергических нервных волокон.

Доминирование в вейвлет-спектре осцилляций около 0,01 Гц, особенно в сочетании с высокоамплитудным пульсовым ритмом, свидетельствует о дилатации артерий и крупных артериол.

Отдельно следует остановиться на представленности метаболической, в том числе кислороднозависимой регуляции кровотока в спектре колебательных процессов микрогемодинамики. Согласно принципу Фика, активация тканевого окислительного метаболизма и потребления кислорода связана с увеличением притока крови к микрососудам (дилатацией артериол, в том числе на входе в микрососудистое русло) и/или с ростом поверхности диффузии и транскапиллярного обмена — числа и площади капилляров [52]. Поэтому при прочих равных условиях активации метаболизма должны сопутствовать увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, снижение симпатической вазоконстрикторной активности и уменьшение прекапиллярного миогенного сопротивления, также возможно увеличение сенсорной пептидергической активности.

В вейвлет-спектре колебаний кровотока вряд ли можно ожидать единственного осцилляторного метаболического диапазона — эти влияния многокомпонентны и модулируют колебательную активность в разных диапазонах. Подтверждена взаимосвязь сосудистых эндотелиальных осцилляций кожи человека с сатурацией кислородом крови [60] и миогенных вазомотий у крыс с оксигенацией ткани и ее колебаниями [37].

При анализе вейвлет-спектра отчетливое доминирование по амплитуде или резонансные осцилляции в диапазонах эндотелиальной и/или симпатической активности свидетельствует о преобладании вклада кровотока артериол, АВА и относительного снижения нутритивного кровотока. Наоборот, доминирование по амплитуде или резонансные собственно миогенные осцилляции свидетельствуют об активации капиллярной перфузии.

7. Крупаткин А. И. Влияние сенсорной пептидергической иннервации на осцилляции кровотока кожи человека в диапазоне 0,047–0,069 Гц // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 3. С. 48–54.
8. Крупаткин А. И. Колебательные структуры кровотока отражают динамику информационных процессов в микрососудистых сетях // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 2. С. 101–113.
9. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с.
10. Тимофеев А. Б., Тимофеев Г. А., Фаустова Е. Е., Федорова В. Н. Механические колебания и резонансы в организме человека. М.: Физматлит, 2008. 312 с.
11. Тюрина М. Й., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Формирование респираторно-зависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. № 3. С. 31–37.
12. Тюрина М. Й., Красников Г. В., Танканаг А. В. и

др. Спектры девиации частоты сердечных сокращений человека при контролируемом дыхании // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. № 2. С. 64–70.

13. Поленов С. А., Дворецкий Д. П., Чернявская Г. В. Вазомоторные эффекты нейропептидов // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 6. С. 29–47.

14. Bergersen T. K., Hisdal J., Walloe L. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation // *Am. J. Physiol. Regul. Integrative Comp. Physiol.* 1999. Vol. 276. № 45. P. R731–R737.

15. Bernardi L., Hayoz D., Wenzel R. et al. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control // *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* 1997. Vol. 273. № 42. P. H1867–H1878.

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

17. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U. K. Is High-Frequency Flux Motion due to Respiration or to Vasomotion Activity? // *Progress in Applied Microcirculation.*: Basel, Karger, 1993. Vol. 20. P. 52–58.

18. Brain S. D., Grant A. D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin // *Physiol. Rev.* 2004. Vol. 84. P. 903–934.

19. Colantuoni A., Bertuglia S., Coppini G., Donato L. Superposition of arteriolar vasomotion waves and regulation of blood flow in skeletal muscle microcirculation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990. Vol. 277. P. 549–558.

20. Colantuoni A., Bertuglia S., Marchiafava P. L. Phentolamine suppresses the increase of arteriolar vasomotion frequency due to systemic hypoxia in hamster skeletal muscle microcirculation // *Autonomic Neuroscience.* 2001. Vol. 90. № 1–2. P. 148–151.

21. Cui J., Sathishkumar M., Wilson T. E. et al. Spectral characteristics of skin sympathetic nerve activity in heat-stressed humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 4. P. H1601–H1609.

22. Cui J., Wilson T. E., Crandall C. G. Orthostatic challenge does not alter skin sympathetic nerve activity in heat-stressed humans // *Auton. Neurosci.* 2004. Vol. 116. № 1–2. P. 54–61.

23. Cogliati C., Magatelli R., Montano N. Detection of low- and high- frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity // *Am. J. Physiol.* 2000. Vol. 278. P. H1256–H1263.

24. Durand S., Zhang R., Cui J. et al. Evidence of a myogenic response in vasomotor control of forearm and palm cutaneous microcirculations // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 97. P. 535–539.

25. Gibbins I. L., Wattchow D., Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin-gene-related peptide (CGRP) – immunoreactive axons in human skin // *Brain Res.* 1987. Vol. 414. P. 143–148.

26. Guild S.-J., Barrett C. J., McBryde F. D. et al. Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization // *Exp. Physiol.* 2010. Vol. 95. P. 41–50.

27. Haddock R. E., Hill C. E. Rhythmicity in arterial smooth muscle // *J. Physiol.* 2005. Vol. 566. Pt. 3. P. 645–656.

28. Haynes W. G., Stauss H. M., Kregel K. C. Modulation of sympathetic effector organs by acoustic stimulations in humans // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 450–457.

29. Kamiya A., Michikami D., Iwase S., Mano T. Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest // *Neurosci. Lett.* 2008. Vol. 439. P. 13–17.

30. Kastrup J., Buhlow J., Lassen N. A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for indication of vasomotion // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1989. Vol. 8. P. 205–211.

31. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines // *Microvasc. Res.* 2003. Vol. 65. P. 160–171.

32. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // *Microvasc. Res.* 2006. Vol. 72. № 3. P. 120–127.

33. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Kirkeboen K. A., Kvernebo K. Oscillations in the Human Cutaneous Blood Perfusion Signal Modified by Endothelium-Dependent and Endothelium –Independent Vasodilators // *Microvascular Research.* 1999. Vol. 57. P. 298–309.

34. Keller D. M., Davis S. L., Low D. A. et al. Carotid baroreceptor stimulation alters cutaneous vascular conductance during whole-body heating // *J. Physiol.* 2006. Vol. 577. Pt. 3. P. 925–933.

35. Lambertz M., Vandenhouten R., Grebe R., Langhorst P. Phase transitions in the common brainstem and related systems investigated by nonstationary time series analysis // *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000. Vol. 78. P. 141–157.

36. Li J., Maile M. D., Sinoway A. N., Sinoway L. I. Muscle pressor reflex: potential role of vanilloid type 1 receptor and acid-sensing ion channel // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 97. № 5. P. 1709–1714.

37. Lysiak J. J., Nguyen Q. A., Turner T. T. Fluctuations in rat testicular interstitial oxygen tensions are linked to testicular vasomotion: persistence after repair of torsion // *Biol. Reprod.* 2000. Vol. 63. № 5. P. 1383–1389.

38. Chambers R., Zweifach B. W. Functional activity of the blood capillary bed, with special reference to visceral tissue // *Ann NY Acad Sci.* 1944. Vol. 46. P. 683–694.

39. Macefield V. G., Wallin G. Respiratory and cardiac modulation of single sympathetic vasoconstrictor and sudomotor neurons to human skin // *J. Physiol.* 1999. Vol. 516. № 1. P. 303–312.

40. Malpas S. C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity // *Progress in Neurobiology.* 1998. Vol. 56. P. 65–96.

41. Malpas S. C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. H6–H20.

42. Meyer C., de Vries G., Davidge S. T., Mayes D. C. Reassessing the mathematical modeling of the contribution of vasomotion to vascular resistance // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92. P. 888–889.

43. Meyer M. F., Rose C. J., Hulsmann J.-O. et al. Impaired 0,1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes // *Microvasc. Res.* 2003. Vol. 65. P. 88–95.

44. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 103. № 2. P. 419–428.

45. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D. et al. Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin // *Vasa.* 1994. № 4. P. 229–235.

46. Muck-Weymann M. E., Tritt K., Hornstein O. P. et al. Rhythmical changes of the cutaneous blood flow in the forehead region under the condition of hypnoid relaxation // *Vasa.* 1998. Vol. 27. № 4. P. 220–223.

47. Nakata A., Takata S., Yuasa T. et al. Spectral analysis of heart rate, arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity in normal humans // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. H1211–H1217.

48. Nilsson H., Aalkjaer C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance // *Molecular Interventions*. 2003. Vol. 3. № 2. P. 79–89.
49. Ochs G., Schenk M., Struppler A. Painful dysaesthesias following peripheral nerve injury: a clinical and electrophysiological study // *Brain Res*. 1989. Vol. 496. № 1/2. P. 228–240.
50. Perlitz V., Cotuk B., Lambert M. et al. Coordination dynamics of circulatory and respiratory rhythms during psychomotor drive reduction // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2004. Vol. 115. P. 82–93.
51. Perlitz V., Lambert M., Cotuk B. et al. Cardiovascular rhythms in the 0.15-Hz band: common origin of identical phenomena in man and dog in the reticular formation of the brain stem? // *Pflugers Arch*. 2004. Vol. 448. № 6. P. 579–591.
52. Pittman R. N. Regulation of tissue oxygenation. San Rafael (CA). Mogan and Claypool Life Sciences. 2011. 89 p.
53. Rucker M., Vollmar B., Roesken F. et al. Microvascular transfer — related abrogation of capillary flow motion in critically reperfused composite flaps // *Br. J. Plast. Surg*. 2002. Vol. 55. P. 129–135.
54. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Myogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuations // *Int. J. Microcirc*. 1997. Vol. 17. P. 346–359.
55. Scotland R. S., Chauhan S., Davis C. et al. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction // *Circ. Res*. 2004. Vol. 95. № 10. P. 1027–1034.
56. Silverman D. G., Stout R. G., Lee F. A., Ferneini E. M. Detection and characterization of cholinergic oscillatory control in the forehead microvasculature in response to systemic alpha-agonist infusion in healthy volunteers // *Microvasc. Res*. 2001. Vol. 61. P. 144–147.
57. Silverman D. G., Stout R. G. Distinction between atropine-sensitive control of microvascular and cardiac oscillatory activity // *Microvasc. Res*. 2002. Vol. 63. P. 196–208.
58. Stauss H. M., Anderson E. A., Haynes W. G. Frequency-response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans // *Am. J. Physiol*. 1998. Vol. 274. № 43. P. H1277–H1283.
59. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system // *Contemporary Physics*. 1999. Vol. 40. № 1. P. 31–35.
60. Thorn C. E., Kyte H., Slaff D. W., Shore A. C. An association between vasomotion and oxygen extraction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011. Vol. 301. № 2. P. H442–H449.
61. Tsai A. G., Intaglietta M. Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1993. Vol. 12. P. 75–88.
62. Wilson T. E., Dyckman D. J., Ray C. A Determinants of skin sympathetic nerve responses to isometric exercise // *J. Appl. Physiol*. 2006. Vol. 100. № 3. P. 1043–1048.
63. Young C. N., Keller D. M., Crandall C. G., Fadel P. J. Comparing resting skin sympathetic nerve activity between groups: caution needed // *J. Appl. Physiol*. 2009. Vol. 106. P. 1751–1752.

UDK 612.13-07:612.135

Krupatkin A. I.

Blood flow oscillations — new diagnostic language in microvascular research

Priorov's Central Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow
e-mail: aikrup@mail.ru

Abstract

Oscillatory processes in microhaemocirculation are presented. Clinical and physiological aspects of cardiac, breath-dependent, myogenic, neurogenic and endothelial blood flow oscillations are discussed.

Keywords: microcirculation, blood flow oscillations, laser Doppler flowmetry

References

1. Kirilina T.V., Krasnikov G.V., Tankanag A.V. et al. Respiratornozavisimye kolebanija krovotoka v sisteme mikrocirkuljacii kozhi cheloveka // *Regional hemodynamic and microcirculation* 2009. No 2. P. 58–62. [Respiratory-dependent fluctuations of hemodynamic at skin microcirculatory system]. [In Russian].
2. Kiselev A.R., Bepjatov A.B., Posnenkova O. M. et al. Vnutrennjaja sinhronizacija osnovnyh 0,1 Hz ritmov v sisteme vegetativnogo upravljenija serdechno-sosudistoj sistemy // *Human physiology*. 2007. V. 33. No 2. P. 69–75. [International synchronization of the main 0,1 Hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system]. [In Russian].
3. Kozlov V.I., Mel'man E. P., Nejko E. M., Shutka B. V. *Gistofziologija kapillarov*. Saint-Petersburg: Nauka, 1994. 234 p. [Histophysiology of capillaries]. [In Russian].
4. Krupatkin A.I. *Klinicheskaja nejroangiofiziologija konechnostej (perivaskuljarnaja innervacija i nervnaja trofika)*. M.: Nauchnyj mir, 2003. 328 s. [Clinical neurophysiology of limbs (perivascular innervation and trophicity)]. [In Russian].
5. Krupatkin A. I. Novye vozmozhnosti ocenki innervacii mikrososudov kozhi s pomoshh'ju spektral'nogo analiza kolebanij mikrogemodinamiki // *Regional hemodynamic and microcirculation*. 2004. No 4. p. 52–59. [New possibilities of assessment of skin microvessels innervation by means of the spectral analysis of fluctuations of microhaemo dynamics]. [In Russian].
6. Krupatkin A.I. Patent na izobretenie RF No 2277861. Sposob diagnostiki narushenij antidromnoj funkcii senzornyh peptidergicheskikh nervnyh volokon. [Diagnostic approach of antidromic function disorders of sensor peptidergic nervous fibers]. [In Russian].
7. Krupatkin A. I. Vlijanie senzornoj peptidergicheskoj innervacii na oscilljacii krovotoka kozhi cheloveka v diapazone 0,047–0,069 Hz // *Human physiology*. 2007. T. 33. No 3. P. 48–54. [The Influence of sensor peptidergic innervation on oscillation of skin blood flow of the person in the range 0,047–0,069 Hz]. [In Russian].
8. Krupatkin A.I. Kolebatel'nye struktury krovotoka otrazhajut dinamiku informacionnyh processov v mikrososudistyh setjah // *Human physiology*. 2010. V. 36.

ЛЕКЦИЯ

No 2. P. 101–113. [Oscillatory structures of a blood-groove reflect dynamics of information processes in microvascular networks]. [In Russian].

9. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno tkanevyh sistem: kolebanija, informacija, nelinejnost': ruk-vo dlja vrachej. M.: LIBROKOM, 2013. 496 p. [Functional diagnostics of microcirculation of tissue system: fluctuations, information, nonlinearity]. [In Russian].

10. Timofeev A. B., Timofeev G. A., Faustova E. E., Fedorova V. N. Mehanicheskie kolebanija i rezonansy v organizme cheloveka. M.: Fizmatlit, 2008. 312 p. [Mechanical oscillations and resonances in a human body]. [In Russian].

11. Tjurina M.J., Krasnikov G.V., Tankanag A.V. et al. Formirovanie respiratorno-zavisimyh kolebanij skorosti krovotoka v mikrocirkuljatornom rusle kozhi cheloveka v uslovijah kontroliruemogo dyhanija // Regional hemodynamics and microcirculation. 2011. No 3. P. 31–37. [Formation of respiratory-dependent fluctuations of blood flow velocity in the human skin microcirculation in the conditions of controlled breathing]. [In Russian].

12. Tjurina M. J., Krasnikov G. V., Tankanag A. V. et al. Spektiry deviacii chastoty serdechnyh sokrashhenij cheloveka pri kontroliruemom dyhanii // Regional blood flow and microcirculation 2011. No 2. p. 64–70. [Range of frequency deviation of human heart beatings at controlled breathing]. [In Russian].

13. Polenov S.A., Dvoreckij D.P., Chernjavskaia G.V. Vazomotornye jeffekty neuropeptidov // Fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova. 1995. V. 81. No 6. P. 29–47. [Vasomotor effects of neuropeptides]. [In Russian].

14. Bergersen T. K., Hisdal J., Walloe L. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation // Am. J. Physiol. Regul. Integrative Comp. Physiol. 1999. Vol. 276. No 45. P. R731–R737.

15. Bernardi L., Hayoz D., Wenzel R. et al. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1997. Vol. 273. No 42. P. H1867–H1878.

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

17. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U. K. Is High-Frequency Flux Motion due to Respiration or to Vasomotion Activity? // Progress in Applied Microcirculation.: Basel, Karger, 1993. Vol. 20. P. 52–58.

18. Brain S. D., Grant A. D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin // Physiol. Rev. 2004. Vol. 84. P. 903–934.

19. Colantuoni A., Bertuglia S., Coppini G., Donato L. Superposition of arteriolar vasomotion waves and regulation of blood flow in skeletal muscle microcirculation // Adv. Exp. Med. Biol. 1990. Vol. 277. P. 549–558.

20. Colantuoni A., Bertuglia S., Marchiafava P. L. Phentolamine suppresses the increase of arteriolar vasomotion frequency due to systemic hypoxia in hamster skeletal muscle microcirculation // Autonomic Neuroscience. 2001. Vol. 90. No 1–2. P. 148–151.

21. Cui J., Sathishkumar M., Wilson T. E. et al. Spectral characteristics of skin sympathetic nerve activity in heat-stressed humans // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 290. No 4. P. H1601–H1609.

22. Cui J., Wilson T. E., Crandall C. G. Orthostatic challenge does not alter skin sympathetic nerve activity in heat-stressed humans // Auton. Neurosci. 2004. Vol. 116. No 1–2. P. 54–61.

23. Cogliati C., Magatelli R., Montano N. Detection of low- and high- frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity // Am. J. Physiol. 2000. Vol. 278. P. H1256–H1263.

24. Durand S., Zhang R., Cui J. et al. Evidence of a myogenic response in vasomotor control of forearm and palm cutaneous microcirculations // J. Appl. Physiol. 2004. Vol. 97. P. 535–539.

25. Gibbins I. L., Wattchow D., Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin-gene-related peptide (CGRP) – immunoreactive axons in human skin // Brain Res. 1987. Vol. 414. P. 143–148.

26. Guild S.-J., Barrett C. J., McBryde F. D. et al. Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization // Exp. Physiol. 2010. Vol. 95. P. 41–50.

27. Haddock R. E., Hill C. E. Rhythmicity in arterial smooth muscle // J. Physiol. 2005. Vol. 566. Pt. 3. P. 645–656.

28. Haynes W. G., Stauss H. M., Kregel K. C. Modulation of sympathetic effector organs by acoustic stimulations in humans // FASEB J. 1999. Vol. 13. P. 450–457.

29. Kamiya A., Michikami D., Iwase S., Mano T. Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest // Neurosci. Lett. 2008. Vol. 439. P. 13–17.

30. Kastrup J., Buhlow J., Lassen N. A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for indication of vasomotion // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1989. Vol. 8. P. 205–211.

31. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines // Microvasc. Res. 2003. Vol. 65. P. 160–171.

32. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // Microvasc. Res. 2006. Vol. 72. No 3. P. 120–127.

33. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Kirkeboen K. A., Kvernebo K. Oscillations in the Human Cutaneous Blood Perfusion Signal Modified by Endothelium-Dependent and Endothelium-Independent Vasodilators // Microvascular Research. 1999. Vol. 57. P. 298–309.

34. Keller D. M., Davis S. L., Low D. A. et al. Carotid baroreceptor stimulation alters cutaneous vascular conductance during whole-body heating // J. Physiol. 2006. Vol. 577. Pt. 3. P. 925–933.

35. Lambertz M., Vandenhouten R., Grebe R., Langhorst P. Phase transitions in the common brainstem and related systems investigated by nonstationary time series analysis // J. Auton. Nerv. Syst. 2000. Vol. 78. P. 141–157.

36. Li J., Maile M. D., Sinoway A. N., Sinoway L. I. Muscle pressor reflex: potential role of vanilloid type 1 receptor and acid-sensing ion channel // J. Appl. Physiol. 2004. Vol. 97. No 5. P. 1709–1714.

37. Lysiak J. J., Nguyen Q. A., Turner T. T. Fluctuations in rat testicular interstitial oxygen tensions are linked to testicular vasomotion: persistence after repair of torsion // Biol. Reprod. 2000. Vol. 63. No 5. P. 1383–1389.

38. Chambers R., Zweifach B. W. Functional activity of the blood capillary bed, with special reference to visceral tissue // Ann NY Acad Sci. 1944. Vol. 46. P. 683–694.

39. Macefield V. G., Wallin G. Respiratory and cardiac modulation of single sympathetic vasoconstrictor and sudomotor neurons to human skin // J. Physiol. 1999. Vol. 516. No 1. P. 303–312.

40. Malpas S. C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity // Progress in Neurobiology. 1998. Vol. 56. P. 65–96.

41. Malpas S. C. *Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls* // *Am. J. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. H6–H20.
42. Meyer C., de Vries G., Davidge S. T., Mayes D. C. *Reassessing the mathematical modeling of the contribution of vasomotion to vascular resistance* // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92. P. 888–889.
43. Meyer M. F., Rose C. J., Hulsmann J.-O. et al. *Impaired 0,1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes* // *Microvasc. Res.* 2003. Vol. 65. P. 88–95.
44. Michard F. *Changes in arterial pressure during mechanical ventilation* // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 103. No 2. P. 419–428.
45. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D. et al. *Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin* // *Vasa.* 1994. No 4. P. 229–235.
46. Muck-Weymann M. E., Tritt K., Hornstein O. P. et al. *Rhythmical changes of the cutaneous blood flow in the forehead region under the condition of hypnoid relaxation* // *Vasa.* 1998. Vol. 27. No 4. P. 220–223.
47. Nakata A., Takata S., Yuasa T. et al. *Spectral analysis of heart rate, arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity in normal humans* // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. H1211–H1217.
48. Nilsson H., Aalkjaer C. *Vasomotion: mechanisms and physiological importance* // *Molecular Interventions.* 2003. Vol. 3. No 2. P. 79–89.
49. Ochs G., Schenk M., Struppler A. *Painful dysaesthesias following peripheral nerve injury: a clinical and electrophysiological study* // *Brain Res.* 1989. Vol. 496. No 1/2. P. 228–240.
50. Perlitz V., Cotuk B., Lambertz M. et al. *Coordination dynamics of circulatory and respiratory rhythms during psychomotor drive reduction* // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2004. Vol. 115. P. 82–93.
51. Perlitz V., Lambertz M., Cotuk B. et al. *Cardiovascular rhythms in the 0, 15-Hz band: common origin of identical phenomena in man and dog in the reticular formation of the brain stem?* // *Pflugers Arch.* 2004. Vol. 448. No 6. P. 579–591.
52. Pittman R. N. *Regulation of tissue oxygenation.* San Rafael (CA). *Mogran and Claypool Life Sciences.* 2011. 89 p.
53. Rucker M., Vollmar B., Roesken F. et al. *Microvascular transfer — related abrogation of capillary flow motion in critically reperfused composite flaps* // *Br. J. Plast. Surg.* 2002. Vol. 55. P. 129–135.
54. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. *Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Myogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuations* // *Int. J. Microcir.* 1997. Vol. 17. P. 346–359.
55. Scotland R. S., Chauhan S., Davis C. et al. *Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction* // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. No 10. P. 1027–1034.
56. Silverman D. G., Stout R. G., Lee F. A., Ferneini E. M. *Detection and characterization of cholinergic oscillatory control in the forehead microvasculature in response to systemic alpha-agonist infusion in healthy volunteers* // *Microvasc. Res.* 2001. Vol. 61. P. 144–147.
57. Silverman D. G., Stout R. G. *Distinction between atropine-sensitive control of microvascular and cardiac oscillatory activity* // *Microvasc. Res.* 2002. Vol. 63. P. 196–208.
58. Stauss H. M., Anderson E. A., Haynes W. G. *Frequency-response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans* // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. No 43. P. H1277–H1283.
59. Stefanovska A., Bracic M. *Physics of the human cardiovascular system* // *Contemporary Physics.* 1999. Vol. 40. No 1. P. 31–35.
60. Thorn C. E., Kyte H., Slaff D. W., Shore A. C. *An association between vasomotion and oxygen extraction* // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. Vol. 301. No 2. P. H442–H449.
61. Tsai A. G., Intaglietta M. *Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation* // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1993. Vol. 12. P. 75–88.
62. Wilson T. E., Dyckman D. J., Ray C. *A Determinants of skin sympathetic nerve responses to isometric exercise* // *J. Appl. Physiol.* 2006. Vol. 100. No 3. P. 1043–1048.
63. Young C. N., Keller D. M., Crandall C. G., Fadel P. J. *Comparing resting skin sympathetic nerve activity between groups: caution needed* // *J. Appl. Physiol.* 2009. Vol. 106. P. 1751–1752.