

Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение

А.П. Васильев^{1*}, Н.Н. Стрельцова¹, М.А. Секисова¹, М.В. Малишевский²,
И.В. Самойлова³

¹Тюменский кардиологический центр — филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН; ²Тюменская государственная медицинская академия Росздрава; ³Западносибирский медицинский центр ФМБА. Тюмень, Россия

Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension

A.P. Vasilyev^{1*}, N.N. Streltsova¹, M.A. Sekisova¹, M.V. Malishevskiy², I.V. Samoylova³

¹Tumen Cardiology Centre, Tomsk Research Institute of Cardiology Branch, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; ²Tumen State Medical Academy; ³West Siberian Medical Centre. Tumen, Russia

Цель. Изучить функциональное состояние микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ), а также различные гемодинамические варианты периферической гемокциркуляции и оценить их клинко-прогностического значения.

Материал и методы. Обследованы 78 больных АГ преимущественно 2-3 степени и 29 практически здоровых лиц. МЦ кожи предплечья исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. У больных АГ было выявлено существенное повышение тонуса прекапилляров, ограничивающее нутритивный кровоток, приводящее к росту общего сосудистого сопротивления и активизации артериоло-венулярного шунтирования с формированием венозного полнокровия. Депрессия активных механизмов регуляции МЦ отчасти компенсировалась увеличением роли пассивных факторов — дыхательного и пульсового.

Заключение. Среди выделенных гемодинамических типов МЦ (ГТМ) наиболее выраженное негативное влияние на состояние органов-мишеней и прогноз оказывают спастический и застойно-статический ГТМ. Состояние МЦ необходимо учитывать при подборе медикаментозной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция.

Aim. To study functional characteristics of microcirculation (MC), various hemodynamic variants of peripheral hemocirculation, and their clinical and prognostic value in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 78 AH patients (mostly with Stage II-III AH) and 29 healthy individuals. Forearm skin MC was assessed by laser Doppler flowmetry.

Results. In AH patients, substantially elevated pre-capillary tone resulted in reduced nutritive blood flow, increased total peripheral vascular resistance, arteriovenular shunting, and venous hyperemia. The depression of the main MC regulatory mechanisms was partly compensated by passive, breath and pulse-related factors.

Conclusion. Among all hemodynamic MC types, the negative effects on target organs and prognosis were maximal for spastic and congestive-static MC variants. MC types should be taken into account when choosing optimal strategy of pharmaceutical treatment.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: vasiljev@cardio.tmn.ru,
sss@cardio.tmn.ru.

[¹Васильев А.П. (*контактное лицо) — главный научный сотрудник, ¹Стрельцова Н.Н. — научный сотрудник отделения коронарной недостаточности, ¹Секисова М.А. — лаборант-исследователь отделения, ²Малишевский М.В. — заведующий кафедрой факультативной терапии, ³Самойлова И.В. — заведующая 1 терапевтическим отделением].

Структурно-функциональное состояние микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) постоянно привлекает внимание исследователей. Благодаря внедрению новых информативных методов исследования, в частности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), значительно расширились представления о периферическом сосудистом русле. Было показано, что в процессе эволюции АГ МЦ претерпевает закономерные изменения от преимущественно функциональных (I стадия (стд.)) до выраженных структурных (III стд) сдвигов [1,2]. Выделены различные гемодинамические варианты периферического кровотока [3]. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, интерес к изучению периферической гемодинамики не ослабевает. Это обусловлено рядом факторов. Прежде всего, следует напомнить, что периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) на 70 % формируется на уровне микрососудов [4], что в значительной мере определяет особенности течения АГ в зависимости от структурно-функционального своеобразия периферического сосудистого русла. Имеются все основания полагать, что характер и выраженность нарушений МЦ служат ключевым патогенетическим звеном вовлечения в патологический процесс органов-мишеней [3,5]. Поскольку современные подходы к терапии АГ предполагают не только эффективное и стабильное антигипертензивное действие антигипертензивных препаратов (АГП), но и наличие у них органопротективных свойств, становится очевидным важность получения информации о состоянии МЦ в процессе наблюдения за больным.

Целью настоящей работы явилось изучение функционального состояния МЦ, а также различных гемодинамических вариантов периферической гемокциркуляции у больных АГ и оценка их клинико-прогностического значения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 78 больных — основная группа (ОГ), АГ I (6,6 %), 2 (25 %) и 3 (68,4 %) степени (ст.), мужского и женского пола (средний возраст $52,5 \pm 3,0$ года). Контрольную группу (ГК) составили 29 практически здоровых человек обоего пола (средний возраст $44,1 \pm 2,9$ года).

МЦ исследовали методом ЛДФ на отечественном аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”). Исследование проводили в положении лежа на спине. Датчик прибора устанавливали на поверхности кожи дистальной трети левого предплечья. Исследование продолжалось не менее 30 мин, что позволяло зарегистрировать низкочастотные осцилляции, отражающие эндотелиальную функцию микрососудов. При исследовании оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (ПМ; перф.ед), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; коэффициент вариации (K_v), соответствующий отношению между изменчивостью перфузии (флаксом, σ) и средним уровнем перфузии ($K_v = \sigma / \text{ПМ} \cdot 100 \%$; ед), свидетельствующий

о вазомоторной активности сосудов. Вычисление амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения. Частотные составляющие ЛДФ-граммы анализировали методом вейвлет-преобразования. В различных частотных диапазонах оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ — выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Вследствие разброса колебаний амплитуд ритмов, анализировались их нормированные характеристики: $A_{\max} \cdot 100 \% / 3\delta$ (перф.ед). Такое нормирование позволяет перейти к безразмерным величинам и исключить влияние нестандартных условий проведения исследований. Расчетным методом определяли миогенный (МТ; ед), нейрогенный (НТ; ед) тонус и показатель артериоло-веноулярного шунтирования крови (ПШ; ед). Индекс эффективности МЦ рассчитывали как отношение значений амплитуд активных и пассивных модуляций кровотока: $IЭМ = Aэ + Ан + Ам / Ад + Ас$ (ед). В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК; %) и максимальную гемоперфузию ткани (ПМ_{max}; перф.ед) [6,7].

У всех больных изучали липидный спектр крови с определением общего холестерина (ОХС, ммоль/л), ХС липопротеидов высокой (ЛВП, ммоль/л), низкой (ЛНП, ммоль/л) плотности, триглицеридов (ТГ, ммоль/л), а также оценивали выраженность микроальбуминурии (МАУ, мг/л).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ “Statistika 6,0” и “Excel”. Для оценки достоверности различия показателей применяли критерий t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm m$.

Выполнение данной работы было одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического центра.

Результаты и обсуждение

Из 78 больных, принявших участие в исследовании, у большинства заболевание характеризовалось тяжелым течением с высокими цифрами АД — АГ 3 ст. выявлена у 68,4 % пациентов.

Анализ частотно-амплитудных характеристик ЛДФ-граммы продемонстрировал достоверное снижение у больных АГ показателя Ам/3 σ , составившее $13,5 \pm 0,67$ перф.ед. vs $16,7 \pm 1,3$ перф.ед. в ГК (таблица 1). Этот факт свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, что подтверждается более высокими значениями показателя Ас/ПМ и МТ — на 36,4 % и 31,8 %, соответственно ($p < 0,001$). При повышенном миогенном тонусе прекапилляров и нормальных показателях амплитуды ритмических колебаний в нейрогенном частотном диапазоне, что наблюдается у исследуемого контингента больных АГ (таблица 1), создаются условия для открытия артериоло-веноулярных анастомозов и активизации шунтового кровотока [8]. В ОГ ПШ превысил таковой в ГК на 22,5 % ($p < 0,001$). Существенное увеличение при этом амплитуды колебаний микрокрово-

Таблица 1

Показатели ЛДФ в ГК и ОГ

	ПМ (перф. ед.)	Kv (перф. ед.)	ПМмах (перф. ед.)	РКК (перф. ед.)	Аэ/3σ (перф. ед.)	Ан/3σ (перф. ед.)	Ам/3σ (перф. ед.)	Ад/3σ (перф. ед.)	Ас/3σ (перф. ед.)	НТ (ед)	МТ (ед)	ПШ (ед)	Ас/ПМ (ед)	ИЭМ (ед)
ОГ	5,4 ± 0,12	6,3 ± 0,26	11,9 ± 0,36	219,2 ± 5,6	14,5 ± 0,59	15,9 ± 0,56	13,5 ± 0,67	11,1 ± 0,81	14,7 ± 0,84	2,3 ± 0,10	2,9 ± 0,15	1,25 ± 0,04	3,0 ± 0,17	1,92 ± 0,11
ГК	5,9 ± 0,22	6,8 ± 0,48	14,8 ± 0,58	261,3 ± 7,8	14,0 ± 0,75	16,7 ± 1,1	16,7 ± 1,3	7,85 ± 0,67	11,4 ± 0,8	2,3 ± 0,16	2,2 ± 0,13	1,02 ± 0,06	2,2 ± 0,23	2,75 ± 0,2
p	0,05	нд	0,001	0,001	нд	нд	0,05	0,001	0,01	нд	0,001	0,001	0,01	0,001
±%	-8,5		-19,6	-16,1			-19,2	+41,4	+28,9		+31,8	+22,5	+36,4	-30,2

Таблица 2

Липидный спектр крови у больных АГ с различным ГТМ

	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ
НГТМ	5,46±0,26	3,31±0,22	1,18±0,09	1,72±0,22
ГГТМ	5,83±0,15	3,73±0,11	1,09±0,04	1,73±0,17
	**	***		
СГТМ	6,38±0,26	4,4±0,19	1,2±0,06	1,55±0,11
	*	***	**	
ЗГТМ	6,22±0,22	4,24±0,18	1,02±0,02	2,01±0,16

Примечание: указана достоверность показателей по сравнению с НГТМ. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

тока в диапазоне дыхательных ритмов на 41,6 % по сравнению с ГК дает основание говорить о венозном полнокровии [7]. Тканевая гемоперфузия, интегральным показателем которой является величина ПМ, отличалась от таковой в ГК лишь на 8,5 % и в значительной мере обеспечивалась ростом Ас микрососудистого русла. Показатель Ас/3σ (таблица 1), отражающий пульсовой компонент МЦ в ОГ превосходил данный показатель в ГК на 28,9 %, составив 14,7±0,84 перф.ед. vs 11,4±0,8 перф.ед. (p<0,01).

Таким образом, МЦ картина у больных АГ существенным образом представлена Ас и Ад, т. е. пассивными механизмами регуляции периферического кровотока на фоне венозного застоя. Более наглядную структуру механизмов обеспечения тканевой гемоперфузии можно проследить по величине вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра: $P = Aэ^2 / (Aэ^2 + Aн^2 + Aм^2 + Aд^2 + Aс^2) \cdot 100 \%$.

В ГК самый существенный вклад в общую структуру ритмов колебаний перфузии крови, обеспечивающих тканевую кровоток, вносят Ам (30,7 %), Ан (27,4 %) и Аэ (24,3 %) компоненты (рисунок 1). Как правило, колебания кровотока в миогенном диапазоне частот (0,06-0,15 Гц) отражают функциональную активность миоцитов в области прекапиллярного звена МЦ русла (МЦР), которая, по мнению ряда авторов, связана с деятельностью локальных пейсмекеров внутри гладкомышечных волокон или особенностями трансмембранного переноса ионов Ca^{2+} в мышечных клетках [9]. Колебания в нейрогенном диапазоне (0,02-0,05 Гц) дают представление о выраженности влияния со стороны

адренергических волокон симпатической нервной системы (СНС) на гладкомышечные клетки (ГМК) МЦР преимущественно на уровне мелких артерий и артериол [10]. Колебания с очень низкой частотой (0,01 Гц) обусловлены функционированием эндотелия и осуществляются периодическими изменениями концентрации оксида азота (NO) [11].

Таким образом, по данным анализа структуры периодических процессов тканевого кровотока у здоровых лиц доминировали низкочастотные ритмы Ам, Ан, Аэ, суммарный вклад которых составил 82,4 %. Высокочастотные колебания — Ад, Ас, занимали меньшую долю — 17,6 %. Этот факт свидетельствует о том, что тканевая гемоперфузия осуществляется преимущественно за счет активной модуляции потока крови со стороны сосудистой стенки и сочетается с достаточным оттоком венозной крови из МЦР. В данном случае можно говорить о сбалансированности регуляторных механизмов периферического кровотока, что подтверждается высоким значением ИЭМ, составившим 2,75±0,2 ед.

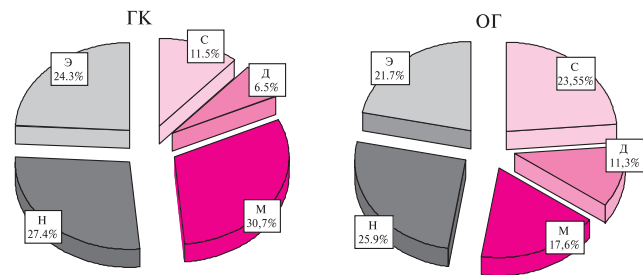
У больных АГ спектральные характеристики ЛДФ-граммы отличались более низкими значениями вклада активных механизмов регуляции МЦ. Прежде всего, это касается Ам компонента, доля которого составила лишь 17,6 % vs 30,7 % в ГК (рисунок 1), что свидетельствует о повышенном тоне микрососудов и, следовательно, сопровождается увеличением ПСС. Высокочастотные колебания характеризовались более значительным вкладом дыхательных и пульсовых колебаний, превосходящих таковые в ГК на 4,8 % и 12 %, соответственно. Увеличение доли пассивных механизмов регуляции,

составившей 34,8 % vs 18 % в ГК, в определенной мере компенсирует недостаточный вклад миогенного вазомоторного комплекса гемоперфузии, вызванный констрикцией прекапилляров. Более наглядно отличие механизмов регуляции МЦ у больных АГ 2-3 ст. представлено на рисунке 2, на котором четко просматривается депрессия активных Аэ, Ан, Ам и интенсификация пассивных Ад, Ас компонентов. Такое соотношение характеристик спектрального анализа обусловило снижение у больных АГ эффективности периферического кровотока — ИЭМ = $1,92 \pm 0,1$ ед.

В многочисленных исследованиях убедительно продемонстрирован факт эндотелиальной дисфункции (ЭД) при АГ, проявляющейся нарушением баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов [12,13]. В то же время вклад эндотелиального фактора регуляции МЦ у больных АГ имел лишь тенденцию к снижению. Данное обстоятельство, вероятно, можно объяснить достаточным объемом резервных возможностей функции эндотелия для сохранения в состоянии физиологического покоя показателей, близких к нормальным значениям. Оклюзионная проба в этом случае может дать более полное представление о гемоперфузионном потенциале МЦР, который обеспечивается преимущественно за счет Аэ [14]. Показатель РКК, т. е. прирост ПМ в ходе окклюзионной пробы, в ОГ был на 16,1 % ниже по сравнению с ГК ($p < 0,001$). При этом максимальный уровень ПМ ($ПМ_{\max}$) достиг лишь $11,9 \pm 0,3$ перф.ед., что на 19,6 % ниже, чем в ГК ($p < 0,001$) (таблица 1). Полученные результаты дают основание говорить о депрессии вазодилатирующих резервов эндотелия у пациентов с АГ, что существенно ограничивает возможности тканевой гемоперфузии.

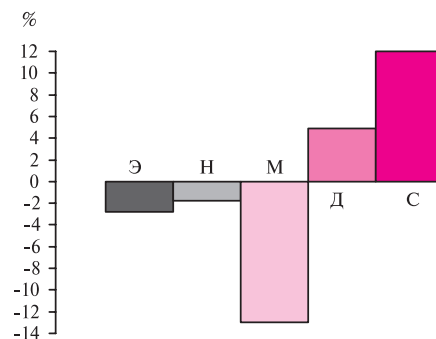
Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что МЦ у больных АГ 2-3 ст. характеризуется констрикцией прекапиллярного звена МЦР, составляющей основу роста ПСС, возрастанием компенсаторной роли пассивных регуляторных механизмов (пульсового кровенаполнения); активизацией артериоло-венулярного шунтирования крови с формированием венозного полнокровия и существенным ограничением эндотелиального компонента вазолитического резерва МЦР.

Следует подчеркнуть, что показатели ЛДФ-картины характеризуются выраженными отклонениями индивидуальных значений. Среди больных АГ значения ПМ колебались от 3,8 перф.ед. до 11,7 перф.ед., К_в от 3,13 перф.ед. до 15,5 перф.ед., значения амплитуды ритмов в Аэ диапазоне частот изменялись от 5,0 перф.ед. до 35,8 перф.ед., в Ан диапазоне от 3,0 перф.ед. до 31,7 перф.ед. и т. д., т. е. абсолютные величины показателей МЦ различались в 3-10 раз. Высокая вариабельность параметров МЦ отражает наличие индивидуальных особенностей в сложной системе регу-



Примечание: Э - эндотелиальный, Н - нейрогенный, М - миогенный, Д - дыхательный, С - сердечный (пульсовой) компоненты.

Рис. 1 Вклад в общую мощность спектра основных ритмов ЛДФ-грамм у здоровых и больных АГ.



Примечание: Э - эндотелиальный, Н - нейрогенный, М - миогенный, Д - дыхательный, С - сердечный (пульсовой) компоненты.

Рис. 2 Отличие доли участия различных механизмов в регуляции МЦ у больных АГ от ГК (по доли участия).

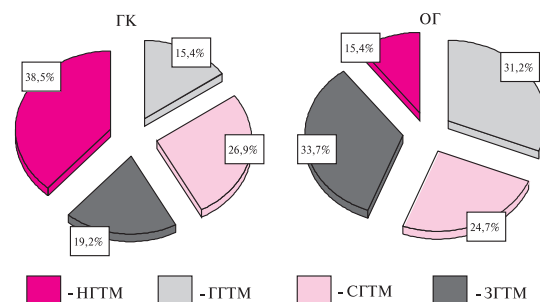
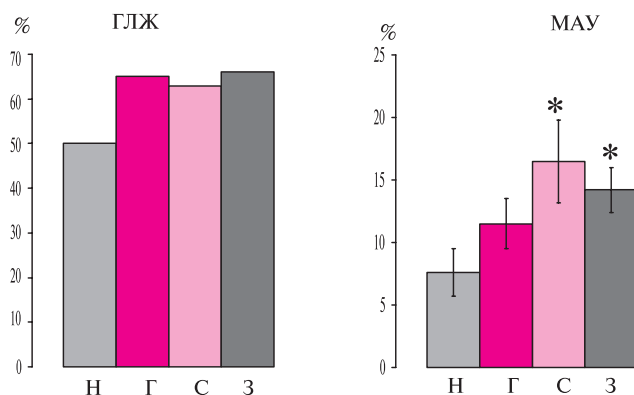
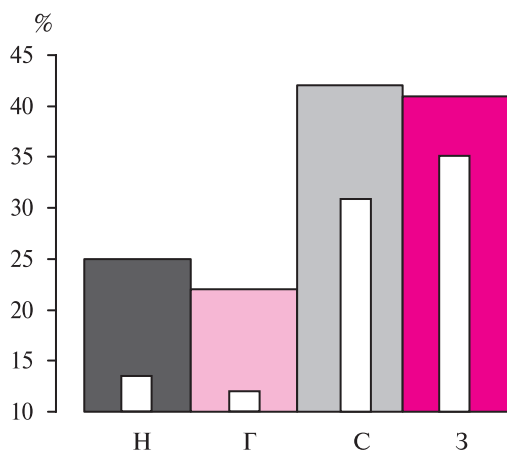


Рис. 3 Частота различных ГТМ у здоровых и больных АГ.



Примечание: Н - нормоциркуляторный, Г - гиперемический, С - спастический, З - застойно-статический ГТМ. * - достоверность различия по сравнению с НГТМ.

Рис. 4 Частота ГЛЖ и выраженность МАУ у больных АГ с различным ГТМ.



Примечание: темные столбики – ИБС; светлые столбики – перенесенный ИМ.

Рис. 5 Частота ИБС у больных АГ с различными типами ГТМ.

ляции периферического кровотока. Понимание этих сложных многофакторных процессов на уровне МЦ, призванных обеспечить оптимальные условия трансапиллярного обмена, привело исследователей к поиску рациональных принципов группировки различных функциональных проявлений картины периферического кровотока. Соотношение величины показателей ПМ и его среднего квадратичного отклонения легли в основу выделения нормоемического, гипоемического и гиперемического типов МЦ [14,15]. Было предложено оценивать гемодинамические типы МЦ (ГТМ) на основании сопоставления ПМ и РКК, с выделением нормоциркуляторного (НГТМ), гиперемического (ГГТМ), спастического (СГТМ) и застойно-статического (ЗГТМ) вариантов [3]. В работе была использована классификация В.И. Маколкина с соавт., т. к. она отличается простотой применения и располагает наибольшей полнотой проверки на клиническом материале.

В ГК преобладали лица с нормоциркуляторным ГТМ (38,5 %). Реже встречались СГТМ и ГГТМ (26,9 % и 15,4 %). ЗГТМ был выявлен у 19,2 % лиц. Среди больных АГ самым частым ГТМ явился ЗГТМ, который был диагностирован у 33,7 % исследуемых. Реже всего встречался НГТМ (10,4 %). СГТМ и ГГТМ выявлены у 24,7 % и 31,2 % больных (рисунок 3). Как следует из названий ГТМ и их частоты в исследуемых гр., патологическое значение имеет различный характер. Принято считать, что НГТМ, чаще наблюдаемый у здоровых лиц, является наиболее благоприятным, а ЗГТМ свидетельствует о выраженных структурно-функциональных сдвигах МЦР.

У пациентов со СГТМ и, особенно, ЗГТМ выявлены наиболее выраженные признаки дислипидемии (ДЛП), характеризующиеся гиперхолестеринемией (ГХС), гипертриглицеридемией (ГТГ), повышенным уровнем ХС ЛНП и снижением содер-

жания ХС ЛВП в крови (таблица 2). Рост уровня атерогенных липидов сопровождается еще большим нарастанием ЭД, прогрессированием нарушения МЦ, поражением органов-мишеней.

Подтверждением этому могут служить данные, предоставленные на рисунке 4. Несмотря на одинаковую продолжительность клинических признаков АГ в исследуемых гр. больных, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца — толщина стенок левого желудочка сердца > 12 мм, реже встречалась у пациентов с НГТМ. У исследуемых лиц с таким ГТМ выявлены также более низкие значения МАУ. В то же время у больных со СГТМ и ЗГТМ этот показатель был вдвое выше, что свидетельствует о более выраженной ЭД и, безусловно, ухудшает прогноз заболевания. Данный тезис согласуется с результатами, проиллюстрированными на рисунке 5, из которого следует, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе чаще встречается у больных с СГТМ и ЗГТМ и значительно реже у пациентов с НГТМ.

Заключение

Проведенные исследования с использованием метода ЛДФ продемонстрировали выраженные функциональные нарушения МЦ у больных АГ 2-3 ст. В целом по ОГ было выявлено существенное повышение тонуса прекапилляров, ограничивающее нутритивный кровоток, приводящее к росту общего ПСС и активизации артериоло-венулярного шунтового кровотока с формированием венозного полнокровия. Ограниченный вклад вазомоторных амплитудных значений в структуре ритмических колебаний ЛДФ-картины сочетается с существенным снижением резерва эндотелиального компонента регуляции тканевой гемоциркуляции. Депрессия активных механизмов регуляции МЦ отчасти компенсируется увеличением доли участия пассивных факторов — Ад и Ас.

Изменения МЦ при АГ обусловлены как структурно-органическими нарушениями (рарефикация, ремоделирование микрососудистой стенки, состояние реологических свойств крови), так и функциональными особенностями, обусловленными колебаниями микрососудистого тонуса различных сегментов периферического русла. Последние связаны с неоднозначным участием в регуляции сосудистого тонуса метаболических, нейрогенных и миогенных механизмов и обусловлены влиянием, с одной стороны, патологических факторов: ЭД с депрессией выхода NO и преобладанием вазоконстрикторных реакций, гиперактивность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и др., с другой, формированием компенсаторно-приспособительных процессов в условиях структурных изменений микрососудистой системы.

Таким образом, МЦ при АГ представляет собой сложное переплетение комплексных реакций микрососудистого тонуса на фоне структурно-органических нарушений периферического сосудистого русла различной ст. выраженности. С этим обстоятельством, вероятно, связана возможность формирования различных индивидуально-типологических вариантов микрогемодинамики.

Выделенные ГТМ имеют различное клинико-прогностическое значение. Из них СГТМ и ЗГТМ

отличаются наиболее выраженным негативным влиянием на органы-мишени и прогноз.

Принимая во внимание важность изменений, происходящих на уровне МЦ, их необходимо учитывать в практической врачебной деятельности. ЛДФ является методом объективной оценки особенностей МЦ у больных АГ с выявлением доминирующего патофизиологического синдрома, что может быть использовано для более рационального подбора медикаментозной терапии с учетом индивидуального своеобразия периферической гемодициркуляции.

Литература

1. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 56-67.
2. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735-40.
3. Микроциркуляция в кардиологии. Под ред. В.И. Маколкина. М., 2004; 136 с.
4. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. Москва 1976.
5. Подзолков В.И., Булатов В.А., Сои Е.А. и др. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопротекции. Сист гиперт 2004; 6(1): 56-67.
6. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. Под ред. В.И. Маколкина, В.В. Бранько, С.А. Богдановой и др. М.: Россельхозакадемия 1999.
7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: "Медицина" 2005.
8. Mayer MF, Rose CJ, Hulsmann J-O, Pfonl M. Impaired 0.1 Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic in diabetes. Microvascular Research 2003; 65: 88-95.
9. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. Contemporary Physics 1999; 40: 3: 31-5.
10. Крупаткин А.И. Клиническая нейрофизиология конечностей. М.: Научный мир 2003.
11. Kvanadl 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 prostaglandins. Microvascular Research 2003; 65: 160-71.
12. Kataoka H, Otsuka F, Ogura T, et al. The role of nitric oxide and the reninangiotensin system in saltrestricted Dahl rats. N Am J Hypertens 2001; 14(3): 276-85.
13. Roberts CK, Vasiri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a highfat, refined carbohydrate diet. Hypertension 2000; 36: 3: 4239.
14. Литвин Ф.Б. Возрастные и индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у мальчиков-подростков и юношей. Регион кровообр и микроцирк 2006; 5: 44-50.
15. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции. Физ чел 1998; 24: 66: 112.

Поступила 08/02-2010