

ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ОТВЕТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ ТЕРМИЧЕСКУЮ ТРАВМУ

Мартусевич Андрей Кимович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники

Епишкина Анна Александровна, аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии

Диленян Левон Робертович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры реабилитации ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18; Тел. (831) 436-25-31, e-mail: crystmart@yandex.ru

Ключевые слова: термическая травма, ожоговая болезнь, патогенез, микроциркуляция, кожный веноз

Ожоговая болезнь затрагивает функционирование практически всех функциональных систем, оказывая на них негативное влияние за счет развития эндотоксикоза и сосудистых нарушений. При этом наибольшее внимание уделяется сдвигам, формирующимся в системной гемодинамике, в первую очередь – в коронарном и легочном кровотоке, которые способны вызвать развитие и прогрессирование жизнеугрожающих состояний. В то же время изменения претерпевает и микроциркуляторное русло, однако эти сдвиги изучены существенно менее подробно. Целью данного исследования служило изучение состояния микроциркуляции кожи у здоровых и обожженных крыс. Эксперимент был выполнен на 20 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, разделенных на две равные по численности группы. Первая группа животных ($n=10$) была контрольной (интактной), с ее представителями не производили никаких манипуляций, кроме однократного изучения состояния микроциркуляции. Крысам второй (основной) группы ($n=10$) моделировали контактный термический ожог по собственной запатентованной методике. Оценку параметров микроциркуляции у животных основной группы производили методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-М» на 1-е сутки (через 2-3 часа после нанесения травмы), на третьи и десятые сутки послеожогового периода. Установлено, что термическая травма оказывает негативное влияние на систему микроциркуляции, которое проявляется в снижении интенсивности кровотока по сосудам малого диаметра. Это обеспечивается за счет рефлекторного вазоспазма, уменьшения высвобождения эндотелиоцитами оксида азота и активации прекапиллярных сфинктеров и одновременной активацией шунтирующих путей сброса крови из артериальной непосредственно в венозное русло, минуя капилляры. Таким образом, в посттермическом периоде в пограничной зоне ожога реализуется компенсаторный «феномен обкрадывания», который требует патогенетической коррекции.

Введение

Известно, что глубокие ожоги – не только локальный патологический процесс, но и состояние, вызывающее существенную системную ответную реакцию организма – ожоговую болезнь [1, 2]. Показано, что ожоговая болезнь затрагивает функционирование практически всех основных функциональных систем [2, 3], оказывая на них негативное влияние за счет развития эндотоксикоза и сосудистых нарушений [4-6]. При этом наибольшее внимание уделяется сдвигам, формирующимся в системной гемодинамике, в первую очередь – в коронарном и легочном кровотоке, которые способны вызвать развитие и прогрессирование жизнеугрожающих состояний [2, 7].

С другой стороны, изменения претерпевает и микроциркуляторное русло, в котором также имеет место дисфункция, однако эти сдвиги изучены существенно менее подробно. Это обусловлено тем обстоятельством, что в настоящее время спектр методов, позволяющих полноценно

изучать состояние кровотока в различных зонах, крайне узок и представлен дерматоскопией [8] и гистологическим исследованием, приемлемым преимущественно для экспериментальных исследований, но не для широкого клинического использования [9-11]. В связи с этим, на практике для определения глубины ожога, локализации и состояния пограничной зоны ожога применяется визуальный метод [8], несмотря на не всегда высокую сопоставимость результатов его применения с гистологическими данными [12]. Следовательно, необходимы иные инструменты для оценки и детального описания состояния раневой поверхности как в ближайшем посттравматическом периоде [2, 4, 5, 10], так и в динамике восстановительного периода. В этом плане важным аспектом служит мониторинг эффективности применения лечебных мероприятий, который целесообразно осуществлять путем визуализации состояния микроциркуляции [1, 9, 11, 13]. В настоящее время подобным удобным методом диагностики состояния ми-

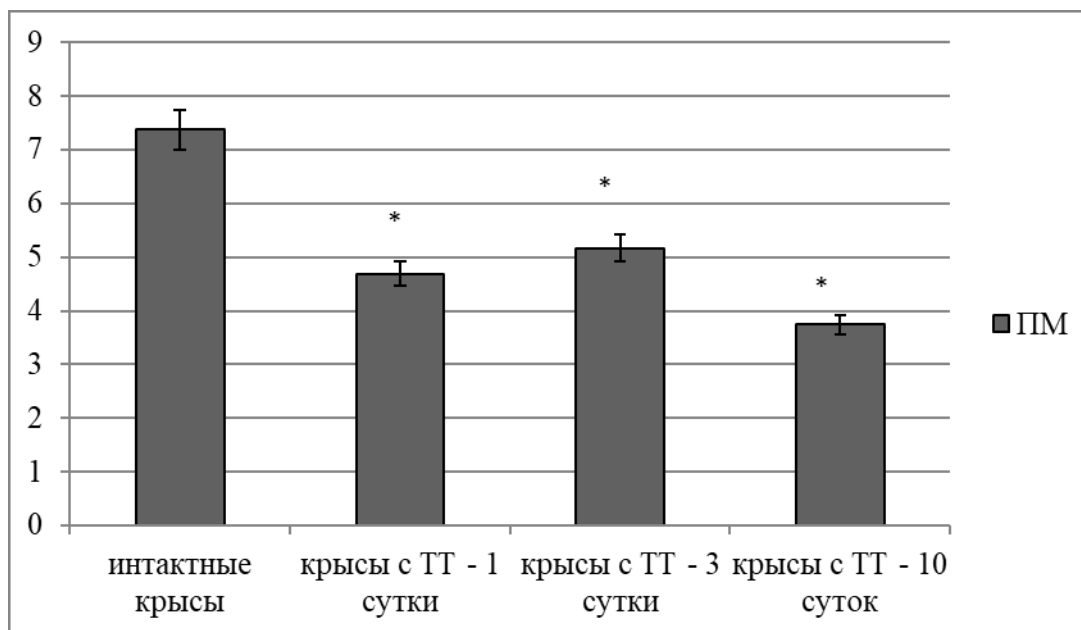


Рис. 1 - Показатель микроциркуляции у интактных и обожженных крыс в динамике ожоговой болезни («*» - статистическая по отношению с здоровыми животным $p < 0,05$)

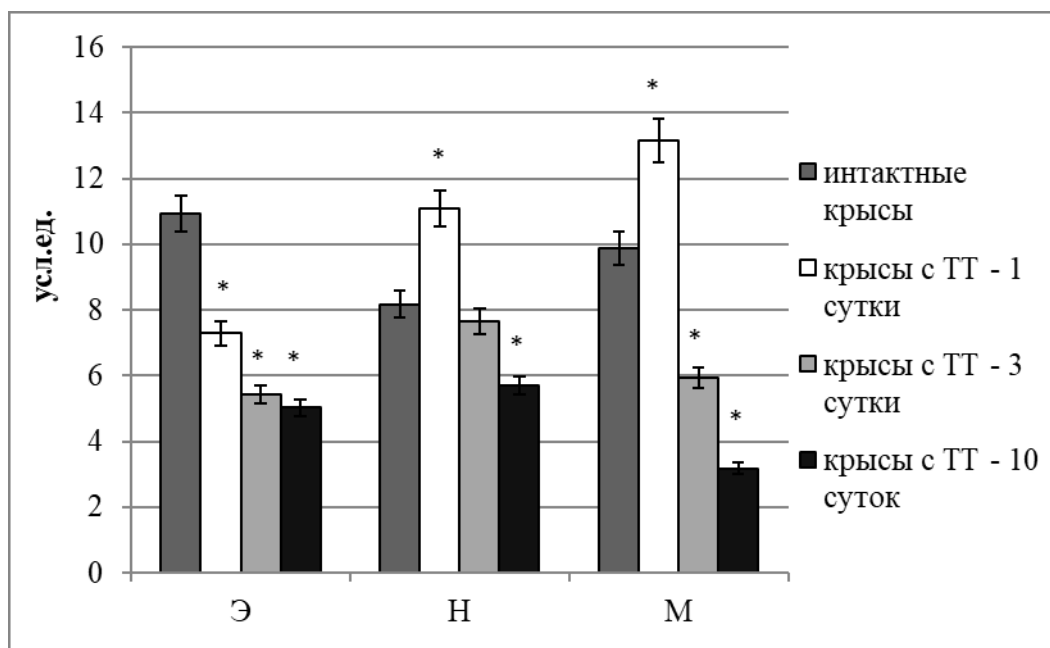


Рис. 2 - Эндотелиальный (Э), нейрогенный (Н) и миогенный (М) компоненты регуляции кровотока по микрососудам у интактных и обожженных крыс в динамике ожоговой болезни («*» - статистическая по отношению с здоровыми животным $p < 0,05$)

кроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия [14], позволяющая оценивать изучаемый параметр даже в сложных для доступа локализациях, например, в области ушной раковины [15]. С другой стороны, исследования характеристик микроциркуляторного русла в экспериментальной и клинической комбустиологии немногочисленны. Поэтому целью данного исследования служило изучение состояния микроциркуляции кожи у здоровых и обожжен-

ных крыс.

Материалы и методы исследований

Эксперимент был выполнен на 20 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (масса тела – 250-300 г.), разделенных на две равные по численности группы. Первая группа животных ($n=10$) была контрольной (интактной), с ее представителями не производили никаких манипуляций, кроме однократного изучения состояния микроциркуляции. Крысам второй (ос-

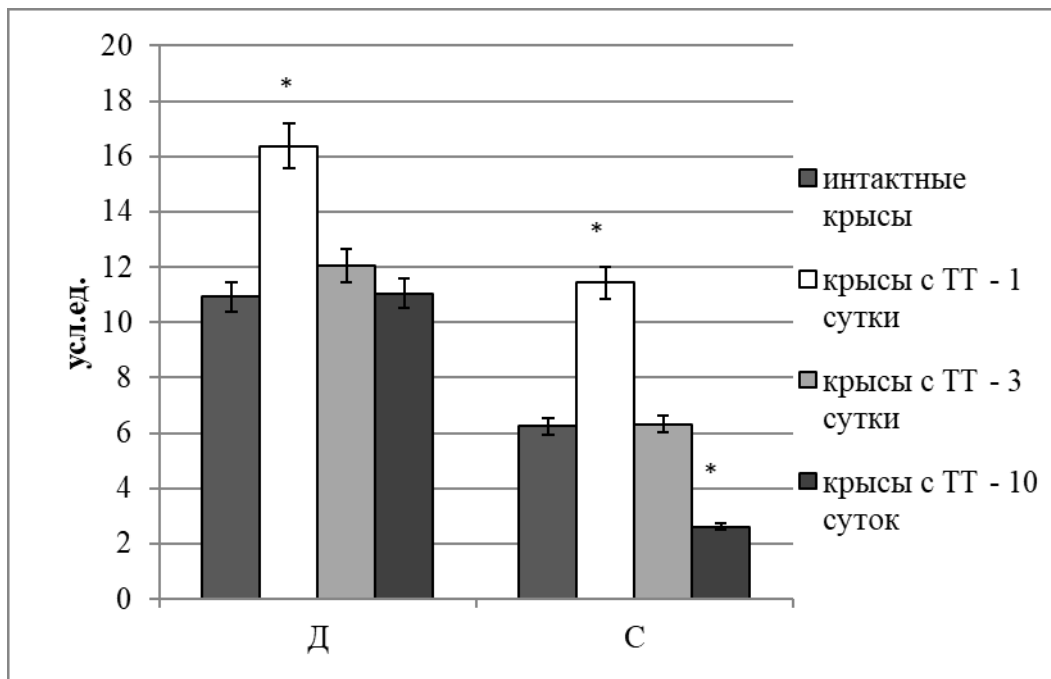


Рис. 3 - Дыхательный (Д) и сердечный (С) компоненты регуляции кровотока по микрососудам у интактных и обожженных крыс в динамике ожоговой болезни («*» - статистическая по отношению с здоровыми животным $p < 0,05$)

новой) группы ($n=10$) моделировали контактный термический ожог по собственной запатентованной методике [5]. Оценку параметров микроциркуляции у животных основной группы производили на 1-е сутки (через 2-3 часа после нанесения травмы), на третьи и десятые сутки послеожогового периода.

Мониторинг состояния микроциркуляции производили с использованием анализатора «ЛАКК-М» (ООО «Лазма», Москва), позволяющего изучать как интегральную интенсивность кровотока по микрососудам (по показателю микроциркуляции), участие вне- и внутрисосудистых факторов его регуляции, а также роли артерио-венозных анастомозов в его обеспечении (по показателю шунтирования) [14]. С целью минимизации погрешности измерения, связанной с двигательной активностью животных, исследования выполняли в условиях наркотизации («золетил» + «ксила вет»).

Проведение исследований регламентировано разрешением локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследований

В результате проведения исследования было подтверждено наличие микроциркуляторных нарушений в пограничной зоне ожога,

о чем свидетельствовало снижение показателя микроциркуляции в ближайшем посттермическом периоде в 1,57 раза относительно интактных животных ($p < 0,05$; рис. 1).

В дальнейшем (на 3-и сутки с момента нанесения ожога) наблюдали незначительную активацию кровотока по микрососудам, однако изучаемый показатель оставался в 1,43 раза ниже контрольного уровня, характерного для крыс первой группы ($p < 0,05$). Наконец, по завершении эксперимента (на десятые сутки послеожогового периода) отмечали прогрессирование микроциркуляторных нарушений, причем в этой точке показатель микроциркуляции оказался практически в 2 раза ниже, чем у здоровых животных ($p < 0,05$). В целом, выявлены проявления гипоциркуляции в пограничной зоне ожога, что не создает без коррекции оптимальные условия для протекания регенеративных процессов в данном участке раны.

Далее нами произведен анализ динамики участия факторов регуляции в обеспечении микрокровотока в условиях экспериментальной термической травмы (рис. 2 и 3). Выявлено, что по мере развития ожоговой болезни в тканях пограничной зоны ожога прогрессивной снижается регуляторная роль эндотелиального компонента (рис. 2), связанного с высвобождением монооксида азота эндотелиоцитами. Это отчасти и обуславливает угнетение микроцир-

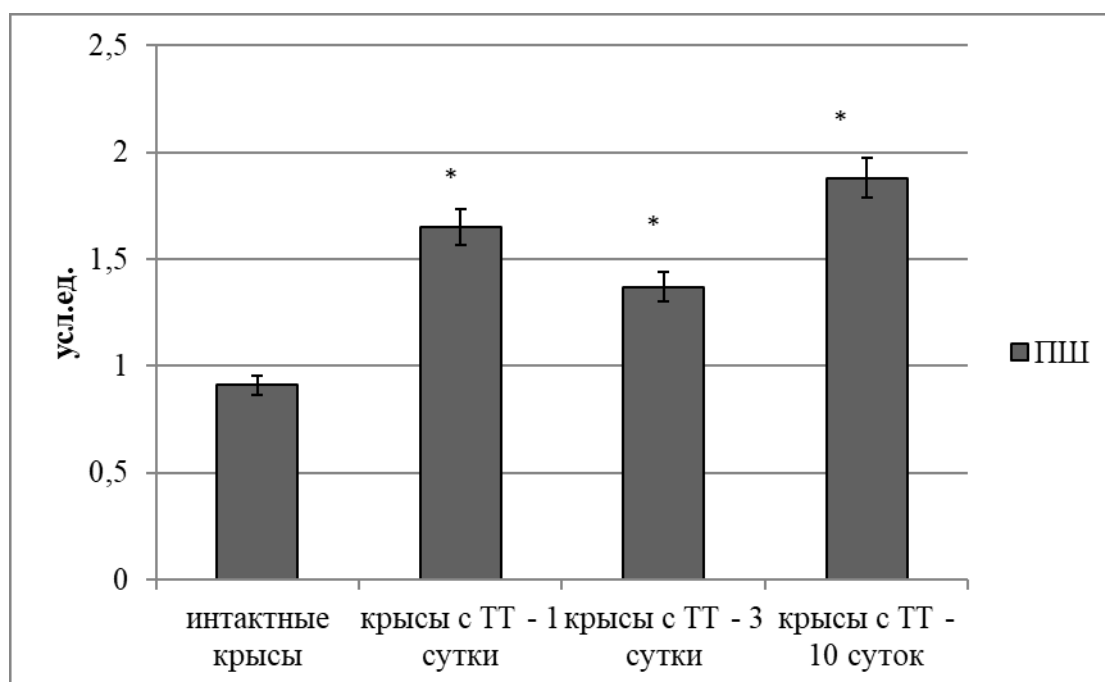


Рис. 4 - Показатель шунтирования у интактных и обожженных крыс в динамике ожоговой болезни («*» - статистическая по отношению с здоровыми животным $p < 0,05$)

куляции в послеожоговом периоде, так как NO является одним из основных вазотропных релаксирующих молекулярных агентов [14].

Напротив, значимость других внутрисудистых факторов (нейрогенного и миогенного) возрастает, причем наибольшего уровня они достигают в ближайшем посттермическом периоде (через 2-3 часа после моделирования травмы), превышая значения, характерные для крыс контрольной группы, в 1,36 и 1,33 раза соответственно ($p < 0,05$ для обоих показателей). В последующем регистрировали снижение вплоть до физиологических значений (на 3-и сутки после воспроизведения ожога) и ниже их (на десятые сутки наблюдения). По нашему мнению, данный факт отражает реализацию стресс-ответа, компонентом которого является вазоконстрикторный эффект симпатической стимуляции микроциркуляторного русла.

Аналогичная динамика обнаружена и в отношении внесудистых регуляторных факторов – дыхательного и сердечного (рис. 3). Оба указанных компонента, как и предшествующие, демонстрировали существенное повышение в раннем послеожоговом периоде, увеличиваясь в 1,50 и 1,83 раза соответственно ($p < 0,05$ для обоих показателей). Это связано с компенсаторными гипервентиляцией и тахикардией, являющимися в данном случае также составляющими общего адаптационного синдрома – острой (немедленной) адаптации. В дальнейшем дыха-

тельный компонент возвращается к исходному уровню, не отличаясь от интактной группы ни на третьи, ни на десятые сутки. Напротив, сердечный фактор обнаруживает негативную динамику, на 3-и сутки послеожогового периода возвращаясь к физиологическим значениям, а на 10-е регистрируясь на цифрах в 2,38 раза ниже их ($p < 0,05$). Это указывает на истощение резервов сердца по обеспечению стабильности системной гемодинамики и микроциркуляции.

Последним учитываемым параметром служил показатель шунтирования (рис. 4). Выявлено, что в первые сутки после травмы формируется «феномен обкрадывания», заключающийся в уменьшении кровотока по микроциркуляторному руслу за счет нарастания роли артерио-венозных анастомозов и непосредственного сброса крови по ним в обход капилляров. Об этом свидетельствует резкое увеличение показателя шунтирования в первой точке наблюдения у крыс основной группы в 1,81 раза относительно интактных животных ($p < 0,05$), причем эта тенденция сохраняется на третьи сутки, демонстрируя некоторое сглаживание (в 1,51 раза выше контрольных значений; $p < 0,05$), на впоследствии усугубляясь к десятым суткам после нанесения термической травмы (увеличение в 2,07 раза по сравнению со здоровыми крысами; $p < 0,05$). Таким образом, адаптация к термической травме предполагает преимущественное восстановление системной гемодина-

мики в ущерб системе микроциркуляции.

Обсуждение

Гемодинамические нарушения – практически обязательный компонент термической травмы, затрагивающей значительную (более 5%) площадь поверхности тела и повреждающей не только верхние слои эпидермиса (II-III степень) [5, 8, 12, 16]. В то же время, в связи с высоким риском развития и прогрессирования ишемия-ассоциированной полиорганной недостаточности превалирующее внимание клиницистов закономерно привлекает коррекция системных гемодинамических нарушений [7, 17]. Они включают падение сердечного выброса и неконтролируемую вазодилатацию [17, 18], обусловленных эндотоксемией и, впоследствии, бактериемией и сепсисом. Это в полной мере воспроизводится и при моделировании тяжелых ожогов у животных [19]. Именно указанные факторы служат непосредственной причиной гибели обожженных людей и животных в ранний послеожоговый период, индуцируя формирование острой сердечно-легочной недостаточности [20].

С другой стороны, сдвиги состояния микроциркуляторного русла, остающиеся на втором плане, присутствуют, но расшифрованы лишь в небольшом количестве исследований [2, 6, 8]. В проведенной нами работе показано, что интенсивность кровотока по сосудам малого диаметра резко снижается сразу после получения ожога, сохраняясь на низком уровне и в последующем. В первую очередь это обусловлено существенным падением активности эндотелиального компонента регуляции, сопряженного с высвобождением главного вазорелаксирующего агента – монооксида азота (NO), и приводит к вазоконстрикции, дополнительно стимулируемой симпатической гиперстимуляцией микроциркуляторного русла в условиях неспецифического стресс-ответа на травму. Данный факт и детерминирует развитие «феномена обкрадывания», связанного с увеличением сброса крови через артерио-венозные шунты, минуя капиллярное русло. Подобная ситуация оказывается значимой в отдаленном периоде, затрудняя процессы заживления ран [11, 12] и снижая эффективность локальной терапии в эксперименте и клинических условиях [1, 3, 16, 21-23]. Поэтому при разработке протоколов ведения пациентов с ожогами необходимо уделять внимание не только коррекции макрогоемодинамических сдвигов, но и нарушений, возникающих в системе микроциркуляции.

Заключение

Проведенные эксперименты позволили установить, что термическая травма оказывает негативное влияние на систему микроциркуляции, которое проявляется в снижении интенсивности кровотока по сосудам малого диаметра. Это обеспечивается за счет рефлекторного вазоспазма, уменьшения высвобождения эндотелиоцитами оксида азота и активации прекапиллярных сфинктеров и одновременной активацией шунтирующих путей сброса крови из артериального непосредственно в венозное русло, минуя капилляры. Таким образом, в посттермическом периоде в пограничной зоне ожога реализуется компенсаторный «феномен обкрадывания», который требует патогенетической коррекции.

Библиографический список

1. Evaluation of the low-level laser therapy application parameters for skin burn treatment in experimental model: a systematic review / P. Brassolatti, A. L. M. de Andrade, P. S. Bossini [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2018. – V. 33, N 5. – P. 1159-1169. doi: 10.1007/s10103-018-2526-5
2. Wiggins-Dohlvik, K. A rat burn injury model for studying changes in microvascular permeability / K. Wiggins-Dohlvik, B. Tharakan // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – V. 1717. – P. 93-100. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_8.
3. Effects of Coriaria Sinica Maxim's extract on microcirculation and oxidative stress of wounds in rats with deep second-degree burn / Z. H. Hu, Z.F. Yu, J. Huang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2018. – V. 34, N 1. – P. 50-56. doi: 10.12047/j.cjap.5511.2018.014.
4. Multispectral and photoplethysmography optical imaging techniques identify important tissue characteristics in an animal model of tangential burn excision / J. E. Thatcher, W. Li, Y. Rodriguez-Vaqueiro [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2016. – V. 37, N 1. – P. 38-52. doi: 10.1097/BCR.0000000000000317.
5. Physical and biochemical characteristics of biological fluids in rats with modeled thermal injury / A. V. Vorobyov, A. K. Martusevich, A. G. Solovyova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2009. – V. 147, № 4. – P. 424-426.
6. Zhang, Q. Advances in the research of rheological behavior of platelets and its regulation after burn / Q. Zhang // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2014. – V. 30, N 1. – P. 56-60.
7. Soussi, S. Hemodynamic coherence in patients with burns / S. Soussi, M. Legrand // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2016. – V. 30, N 4. – P. 437-443. doi: 10.1016/j.bpa.2016.10.004.

8. Dermoscopic insight into skin microcirculation - Burn depth assessment / K. Mihara, T. Nomiyama, K. Masuda [et al.] // *Burns*. – 2015. – V. 41, N 8. – P. 1708-1716. doi: 10.1016/j.burns.2015.08.032.

9. Remote effects of extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation / T. Kisch, H. Sorg, V. Forstmeier [et al.] // *J. Tissue Viability*. – 2015. – V. 24, N 4. – P. 140-145. doi: 10.1016/j.jtv.2015.07.004.

10. Neutrophil extracellular traps coincide with a pro-coagulant status of microcirculatory endothelium in burn wounds / H. I. Korkmaz, M. M. W. Ulrich, S. Vogels [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2017. – V. 25, N 4. – P. 609-617. doi: 10.1111/wrr.12560.

11. Improvement of local microcirculation through intermittent Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) / A. Sogorski, M. Lehnhardt, O. Goertz [et al.] // *J. Tissue Viability*. – 2018. – V. 27, N 4. – P. 267-273. doi: 10.1016/j.jtv.2018.08.004.

12. Discordance between histologic and visual assessment of tissue viability in excised burn wound tissue / A. S. Karim, A. Yan, E. Ocotl [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2019. – V. 27, N 2. – P. 150-161. doi: 10.1111/wrr.12692.

13. Microcirculatory effects of physostigmine on experimental burn edema / F. Hernekamp, H. Klein, K. Schmidt [et al.] // *J. Burn Care Res*. – 2015. – V. 36, N 2. – P. 279-286. doi: 10.1097/BCR.0000000000000068.

14. Effect of ROS inhalations on systemic and local hemodynamics in rats / A. K. Martusevich, S. P. Peretyagin, A. A. Martusevich, P. V. Peretyagin // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – V. 161, № 5. – P. 634-637.

15. Analysis of the microcirculation after soft tissue reconstruction of the outer ear with burns in patients with severe burn injuries / F. Medved, R. Medesan, J. M. Rothenberger [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. – 2016. – V. 69, N 7. – P. 988-993. doi: 10.1016/j.bjps.2016.02.010.

16. Influences of high-voltage electrical burns on microcirculation perfusion on serosal surface of

small intestine of rats and the interventional effects of pentoxifylline / Q. F. Zhang, S. J. Xu, L. M. Liang [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. – 2017. – V. 33, N 3. – P. 166-170. doi: 10.3760/cma.j.isn.1009-2587.2017.03.008.

17. Перетягин, С. П. Исследование особенностей variability сердечного ритма у пациентов с ожогами / С. П. Перетягин, А. К. Мартусевич, В. И. Борисов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2011. – Т. 8, №4. – С. 10-14.

18. Influences of macrohemodynamic conditions on systemic microhemodynamic changes in burns / J. F. Hernekamp, F. Neubrech, T. Cordts [et al.] // *Ann. Plast. Surg*. – 2016. – V. 77, N 5. – P. 523-528. doi: 10.1097/SAP.0000000000000868.

19. Intra and postoperative evaluations of microcirculation and micro-rheological parameters in a rat model of musculocutaneous flap ischemia-reperfusion / Z. Klarik, R. Tamas, E. Toth [et al.] // *Acta Cir. Bras*. – 2015. – V. 30, N 8. – P. 551-560. doi: 10.1590/S0102-865020150080000006.

20. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой / Е. В. Жилинский, А. Ч. Часнойть, С. А. Алексеев, Г. В. Дорошенко // *Медицинские новости*. – 2014. – № 11. – С. 87-91.

21. Effect of low-level laser therapy on types I and III collagen and inflammatory cells in rats with induced third-degree burns / F. B. Fiório, R. Albertini, E. C. Leal-Junior, T. de Carvalho Pde // *Lasers Med. Sci*. – 2014. – V. 29, N 1. – P. 313-319. doi: 10.1007/s10103-013-1341-2.

22. Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats / J. Somboonwong, S. Thanamitramanee, A. Jariyapongskul, S. Patumraj // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2000. – V. 83, N 4. – P. 417-425.

23. The effects of PAF antagonist on intestinal mucosal microcirculation after burn in rats / P.W. Yu, G. X. Xiao, X. j. Qin [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2000. – V. 6, N 6. – P. 906-908.

ASSESSMENT OF THE NATURE OF THE MICROCIRCULATORY RESPONSE TO EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

Martusevich A.K., Yepishkina A.A., Dilyan L.R.

*FSBEI HE « Privolzhsky Research Medical University » of the Ministry of Health of the Russian Federation
603155Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzhsky naberezhnaya, 18; Tel. (831) 436-25-31, e-mail: cryst-mart@yandex.ru*

Key words: thermal injury, burn disease, pathogenesis, microcirculation, cutaneous blood flow

Burn disease affects the functioning of almost all functional systems, having a negative effect on them due to the development of endotoxemia and vascular disorders. At the same time, the greatest attention is paid to the shifts that form in the systemic hemodynamics, primarily in the coronary and pulmonary blood flow, which can cause the development and progression of life-threatening conditions. At the same time, the microcirculatory system is also

undergoing changes, but these changes have been studied in much less detail. The aim of this research was to study the state of skin microcirculation in healthy and burned rats. The experiment was carried out on 20 adult male Wistar rats divided into two equal groups. The first group of animals (n=10) was a control group (intact), with its representatives there were not any manipulations, except for a single study of the state of microcirculation. Rats of the second (main) group (n=10) were simulated contact thermal burn using their own patented method. The assessment of microcirculation parameters in the main group of animals was carried out by laser Doppler flowmetry on the device "LAKK-M" on the 1st day (2-3 hours after the injury), on the third and tenth days after the burn period. It was found that thermal injury has a negative impact on the microcirculation system, which is seen in a decrease in the intensity of blood flow through small-diameter vessels. This is achieved by reflex vasospasm, reducing the release of nitrogen oxide by endothelial cells and activating precapillary sphincters, and simultaneously activating the shunting ways of cardiac shunt from the arterial directly to the venous channel, bypassing the capillaries. Thus, in the post-thermal period, a compensatory "robbing phenomenon" is realized in the border zone of the burn, which requires pathogenetic correction.

Bibliography

1. Evaluation of the low-level laser therapy application parameters for skin burn treatment in experimental model: a systematic review / P. Brassolatti, A. L. M. de Andrade, P. S. Bossini [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2018. – V. 33, N 5. – P. 1159-1169. doi: 10.1007/s10103-018-2526-5
2. Wiggins-Dohlvik, K. A rat burn injury model for studying changes in microvascular permeability / K. Wiggins-Dohlvik, B. Tharakan // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – V. 1717. – P. 93-100. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_8.
3. Effects of Coriaria Sinica Maxim's extract on microcirculation and oxidative stress of wounds in rats with deep second-degree burn / Z. H. Hu, Z.F. Yu, J. Huang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2018. – V. 34, N 1. – P. 50-56. doi: 10.12047/j.cjap.5511.2018.014.
4. Multispectral and photoplethysmography optical imaging techniques identify important tissue characteristics in an animal model of tangential burn excision / J. E. Thatcher, W. Li, Y. Rodriguez-Vaqueiro [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2016. – V. 37, N 1. – P. 38-52. doi: 10.1097/BCR.0000000000000317.
5. Physical and biochemical characteristics of biological fluids in rats with modeled thermal injury / A. V. Vorobyov, A. K. Martusevich, A. G. Solovyova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2009. – V. 147, № 4. – P. 424-426.
6. Zhang, Q. Advances in the research of rheological behavior of platelets and its regulation after burn / Q. Zhang // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2014. – V. 30, N 1. – P. 56-60.
7. Soussi, S. Hemodynamic coherence in patients with burns / S. Soussi, M. Legrand // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2016. – V. 30, N 4. – P. 437-443. doi: 10.1016/j.bpa.2016.10.004.
8. Dermoscopic insight into skin microcirculation - Burn depth assessment / K. Mihara, T. Nomiya, K. Masuda [et al.] // *Burns.* – 2015. – V. 41, N 8. – P. 1708-1716. doi: 10.1016/j.burns.2015.08.032.
9. Remote effects of extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation / T. Kisch, H. Sorg, V. Forstmeier [et al.] // *J. Tissue Viability.* – 2015. – V. 24, N 4. – P. 140-145. doi: 10.1016/j.jtv.2015.07.004.
10. Neutrophil extracellular traps coincide with a pro-coagulant status of microcirculatory endothelium in burn wounds / H. I. Korkmaz, M. M. W. Ulrich, S. Vogels [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2017. – V. 25, N 4. – P. 609-617. doi: 10.1111/wrr.12560.
11. Improvement of local microcirculation through intermittent Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) / A. Sogorski, M. Lehnhardt, O. Goertz [et al.] // *J. Tissue Viability.* – 2018. – V. 27, N 4. – P. 267-273. doi: 10.1016/j.jtv.2018.08.004.
12. Discordance between histologic and visual assessment of tissue viability in excised burn wound tissue / A. S. Karim, A. Yan, E. Ocotl [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2019. – V. 27, N 2. – P. 150-161. doi: 10.1111/wrr.12692.
13. Microcirculatory effects of physostigmine on experimental burn edema / F. Hernekamp, H. Klein, K. Schmidt [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2015. – V. 36, N 2. – P. 279-286. doi: 10.1097/BCR.0000000000000068.
14. Effect of ROS inhalations on systemic and local hemodynamics in rats / A. K. Martusevich, S. P. Peretyagin, A. A. Martusevich, P. V. Peretyagin // *Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2016. – V. 161, № 5. – P. 634-637.
15. Analysis of the microcirculation after soft tissue reconstruction of the outer ear with burns in patients with severe burn injuries / F. Medved, R. Medesan, J. M. Rothenberger [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2016. – V. 69, N 7. – P. 988-993. doi: 10.1016/j.bjps.2016.02.010.
16. Influences of high-voltage electrical burns on microcirculation perfusion on serosal surface of small intestine of rats and the interventional effects of pentoxifylline / Q. F. Zhang, S. J. Xu, L. M. Liang [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2017. – V. 33, N 3. – P. 166-170. doi: 10.3760/cma.j.isn.1009-2587.2017.03.008.
17. Peretyagin, S. P. Study of heart rate variability in patients with burns / S. P. Peretyagin, A. K. Martusevich, V. I. Borisov // *Vestnik of anesthesiology and emergency medicine.* – 2011. – V. 8, №4. – P. 10-14.
18. Influences of macrohemodynamic conditions on systemic microhemodynamic changes in burns / J. F. Hernekamp, F. Neubrech, T. Cordts [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2016. – V. 77, N 5. – P. 523-528. doi: 10.1097/SAP.0000000000000868.
19. Intra and postoperative evaluations of microcirculation and micro-rheological parameters in a rat model of musculocutaneous flap ischemia-reperfusion / Z. Klarik, R. Tamas, E. Toth [et al.] // *Acta Cir. Bras.* – 2015. – V. 30, N 8. – P. 551-560. doi: 10.1590/S0102-865020150080000006.
20. mortality analysis, main prognostic factors and complications among patients with burn injury / E. V. Zhilinsky, A. Ch. Chastoyt, S. A. Alekseev, G. V. Doroshenko // *Medicine news.* – 2014. – № 11. – P. 87-91.
21. Effect of low-level laser therapy on types I and III collagen and inflammatory cells in rats with induced third-degree burns / F. B. Fiório, R. Albertini, E. C. Leal-Junior, T. de Carvalho Pde // *Lasers Med. Sci.* – 2014. – V. 29, N 1. – P. 313-319. doi: 10.1007/s10103-013-1341-2.
22. Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats / J. Somboonwong, S. Thanamitramanee, A. Jariyapongskul, S. Patumraj // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2000. – V. 83, N 4. – P. 417-425.
23. The effects of PAF antagonist on intestinal mucosal microcirculation after burn in rats / P.W. Yu, G. X. Xiao, X. j. Qin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 6, N 6. – P. 906-908.