

© Коллектив авторов, 2016

И.Г. Михеева¹, П.А. Лопанчук¹, Ю.А. Кузнецова², Т.Г. Верещагина¹,
А.Ю. Кругляков², О.В. Тюняева²

МИКРОСОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА С ГИПОКСИЧЕСКИ- ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

²отделение неонатологии ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница филиал 2, Москва, РФ

В статье представлены результаты сравнительного анализа показателей микроциркуляции у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (ГИП ЦНС) с разными сроками гестации: 37–40 недель (50 детей), 34–36 недель (55 детей), 30–33 недели (53 ребенка). Изучение показателей микроциркуляции проводили методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с дальнейшей морфометрической обработкой изображений в динамике: на 5–7-й день жизни и в конце неонатального периода (21–28-й день). Проведенные исследования выявили зависимость глубины микрососудистых изменений у детей с ГИП ЦНС от гестационного возраста. Наиболее критичной является группа 30–33 недель гестации. Даже к концу неонатального периода у детей этой группы в микроциркуляторном русле венозный отток не адекватен артериальному притоку, что способствует венозному застою и свидетельствует о сохраняющихся микрососудистых расстройствах на фоне незавершенных процессов ангиогенеза.

Ключевые слова: новорожденные дети, гестационный возраст, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, показатели микроциркуляции.

Цит.: И.Г. Михеева, П.А. Лопанчук, Ю.А. Кузнецова, Т.Г. Верещагина, А.Ю. Кругляков, О.В. Тюняева. Микрососудистые нарушения у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Педиатрия. 2017; 96 (7): 10–15.

I.G. Miheeva¹, P.A. Lopanchuk¹, Y.A. Kuznetsova², T.G. Vereschagina¹,
A.Y. Kruglyakov², O.V. Tyunyaeva²

MICROVASCULAR ABNORMALITIES IN NEWBORNS OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE WITH HYPOXIC-ISCHEMIC CNS LESION

¹Pirogov Russian National Research Medical University;

²Neonatology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital, branch 2, Moscow, Russia

The article presents results of a comparative analysis of microcirculation parameters in newborns with CNS hypoxic-ischemic lesion (CNS HIL) in different gestational age: 37–40 weeks (50 children), 34–36 weeks (55 children), 30–33 weeks (53 children). The study of microcirculation parameters was performed by biomicroscopy of bulbar conjunctiva with further morphometric image processing in dynamics: on 5–7 days of life and at the end of the neonatal period (21–28 days). The study revealed dependence of microvascular changes from gestational age in children with CNS

Контактная информация:

Михеева Инна Григорьевна – д.м.н., проф., каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 105077, г. Москва, ул. Первомайская, 48/13
Тел.: (495) 465-59-16,
E-mail: inna_mikheeva@rambler.ru
Статья поступила 11.07.16,
принята к печати 8.09.16.

Contact Information:

Miheeva Inna Grigorievna – MD., prof. of Propaedeutics of Childhood Diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 105077, Moscow, Pervomayskaya str., 48/13
Tel.: (495) 465-59-16,
E-mail: inna_mikheeva@rambler.ru
Received on Jul. 11, 2016,
submitted for publication on Sep. 8, 2016.

HIL. The most critical is the group of children with 30–33 weeks of gestation. Even by the end of the neonatal period in children of this group venous drainage in microvasculature is not adequate to arterial inflow, which cause venous stasis and demonstrates the continuing microvascular disorders caused by unfinished angiogenesis process.

Keywords: newborns, gestational age, hypoxic-ischemic CNS lesion, biomicroscopy of bulbar conjunctiva, microcirculation parameters.

Quote: I.G. Miheeva, P.A. Lopanchuk, Y.A. Kuznetsova, T.G. Vereschagina, A.Y. Kruglyakov, O.V. Tyunyaeva. Microvascular abnormalities in newborns of different gestational age with hypoxic-ischemic CNS lesion. *Pediatrics*. 2017; 96 (7): 10–15.

В раннем постнатальном периоде микроциркуляторное русло играет важную роль в процессах морфофункционального созревания ЦНС. Система микроциркуляции (МКЦ) обеспечивает доставку кислорода, питательных веществ, нейромедиаторов, ростовых факторов, гормонов и др. и удаляет продукты метаболизма. Известно, что в раннем постнатальном периоде онтогенеза процессы структурной и функциональной дифференцировки звеньев микроциркуляторного русла еще не завершены [1, 2]. Известно, что спазм и дилатация церебральных сосудов являются важными звеньями ауторегуляции мозгового кровотока [3]. Эти механизмы формируются только к концу III триместра беременности и связаны с образованием мышечного слоя в пенетрирующих сосудах мозга на последних сроках внутриутробного развития. Поэтому интересен сравнительный анализ состояния микроциркуляторного русла у новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ) [4].

Мощным отрицательным фактором, влияющим на рост, развитие и формирование гемомикроциркуляторного русла является гипоксия. При гипоксически-ишемическом поражении (ГИП) мозга у недоношенных детей велика ранимость капилляров герминативного матрикса [5].

Представляет интерес исследование микрососудистого русла бульбарной конъюнктивы (БК) у детей с ГИП ЦНС, так как головной мозг и конъюнктива глазного яблока кровоснабжаются из одного сосудистого бассейна. Изучение состояния микроциркуляторного русла БК у новорожденных детей стало возможным с появлением видеокамер нового поколения. Имеются единичные работы по изучению микрососудистого русла БК у новорожденных детей [6].

Цель исследования – провести сравнительный анализ состояния микроциркуляторного русла БК у новорожденных детей с ГИП ЦНС в зависимости от ГВ.

Материалы и методы исследования

В программу исследования МКЦ были включены 158 новорожденных детей с ГИП ЦНС, находившиеся на лечении в отделении неонатологии Морозовской ДГКБ филиал 2 г. Москвы. Из них 50 новорожденных 37–40 недель гестации (1-я группа), 55 недоношенных новорожденных 34–36 недель гестации (2-я группа), 53 ребенка 30–33 недель гестации (3-я группа). В данной работе продолжено начатое ранее изучение состояния МКЦ БК у детей представленных групп, но уже в возрасте 21–28 дней жизни

[7]. Группу сравнения составили 20 здоровых доношенных новорожденных, родившихся у матерей с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от срочных родов в головном предлежании с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Средняя масса тела при рождении детей группы сравнения составила $3428,5 \pm 78$ г, длина тела – $51,5 \pm 0,4$ см. Неонатальный период у них протекал без особенностей.

Критериями включения детей в исследование явились:

- наличие ведущей патологии ГИП ЦНС I–II степени;
- госпитализация в отделение патологии новорожденных II этапа выхаживания;
- информированное согласие родителей.

В исследование не были включены дети со следующей патологией:

- гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС;
- синдром задержки внутриутробного развития плода;
- воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, дакриоцистит, увеит), сужение носослезного канала;
- ретинопатия недоношенных;
- анатомические дефекты области глазницы;
- пороки развития ЦНС;
- генетические аномалии.

При анализе состояния здоровья матерей во всех группах отмечалась высокая частота патологии течения беременности (ранний токсикоз, гестоз II половины, угроза прерывания, хроническая фетоплацентарная недостаточность), причем наибольшая во 2-й и 3-й группах. Высокая частота патологии течения беременности и акушерской патологии явилась причиной родоразрешения путем операции кесарева сечения в 32% в 1-й группе и в 52,7 и 54,7% во 2-й и 3-й группах соответственно (см. таблицу).

Средняя масса тела при рождении детей сравниваемых групп представлена в табл. 1, она соответствовала ГВ.

Число детей, родившихся в асфиксии, было наиболее высоким в 3-й группе и составило 56,6%, а в 1-й и 2-й группах – около 30%. Ведущим неврологическим синдромом являлся синдром угнетения (снижение двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия). Его частота была высокой во 2-й и 3-й группах, достигая 87,3 и 98,2% соответственно.

Хроническая внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах после рождения усугублялись развитием дыхательной недостаточности у боль-

Состояние здоровья матерей и их детей с ГИП ЦНС различного ГВ

Патология матерей и их детей	Дети с ГИП ЦНС		
	1-я группа ГВ 38–40 нед	2-я группа ГВ 34–37 нед	3-я группа ГВ 30–33 нед
Соматическая патология у матерей	40%	38,2%	20,8%
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	12%	18,2%	45,3%
Патология течения беременности	78%	89%	86,8%
Кесарево сечение	32%	52,7%	54,7%
Масса тела при рождении, г	3243±85	2358±38	1759±69,5
Асфиксия в родах	36%	32%	56,6%
Синдром угнетения	54%	87,3%	98,2%
Дыхательная недостаточность	80%	87,3%	90,5%

шинства детей во всех трех группах (от 80 до 90%).

Исследования микроциркуляторного русла проводили методом биомикроскопии с помощью комплекта оборудования, состоящего из цифровой камеры VAC 135 с усиленной оптической системой, соединенной с компьютером, позволившего получить цифровые микрофотографии участков БК. Метод является безопасным, бесконтактным и неинвазивным, не требует предварительной подготовки и специальной фиксации головы ребенка. Быстрота исследования (длительность от 1 до 3 мин) обеспечивает минимальное вмешательство в процесс выхаживания новорожденных детей.

После компьютерной обработки цифровых изображений БК были получены морфометрические характеристики микроциркуляторного русла, позволившие сделать заключение о состоянии сосудов артериолярного, капиллярного и веноулярного звеньев. К ним относятся:

- коэффициент относительной плотности сосудистого русла (КПС) – соотношение общей площади микрососудов к общей площади изображения;
- артериоло-веноулярный коэффициент (АВК) – соотношение калибра параллельно идущих артериол и венул;
- коэффициент неравномерности калибра микрососудов (для артериол – КНКА; для венул – КНКВ) – среднее отклонение диаметра исследуемого микрососуда от среднего калибра этого сосуда;
- коэффициент извитости микрососудов (КИ) – отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитого сосуда, к его реальной длине;

По диаметру микрососудов определяли их принадлежность к капиллярам – от 5,34 до 10,68 мкм; пре-, посткапиллярам и артериолам 1-го порядка – 10,69–21,36 мкм; венулам 1-го порядка и артериолам 2-го порядка – 21,37–32,04 мкм; более крупным микрососудам и артериоло-веноулярным анастомозам – 32,05–85,44 мкм. Определяли коэффициенты процентного соотношения удельной линейной длины микрососудов разного калибра в единице площади изображения к сумме удельной линейной длины всех микрососудов в этой же площади изображения.

Количественную оценку характеристик микрососудов проводили с помощью пакета компьютер-

ных программ (MICROCIRCUL 2006, CALIBRA, на базе MATLAB R2006a), разработанных О.Г. Константиновым и соавт. [8–10].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica for Windows».

Результаты и их обсуждение

Установлено, что к концу неонатального периода самая высокая плотность микрососудистого русла была у новорожденных 34–36 недель гестации с ГИП ЦНС. Она составила $0,271 \pm 0,008$ (рис. 1). Более низкой плотность микрососудов была у новорожденных 37–40 недель гестации с ГИП ЦНС – $0,25 \pm 0,009$ (у здоровых новорожденных $0,222 \pm 0,009$). Самая низкая плотность микрососудистого русла (в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля, $p < 0,001$) отмечалась у новорожденных с ГВ 30–33 недели: $0,149 \pm 0,01$. Такое резкое снижение плотности микрососудистого русла, по-видимому, связано с отсутствием механизмов ауторегуляции микрососудистого русла у недоношенных 30–33 недель гестации,

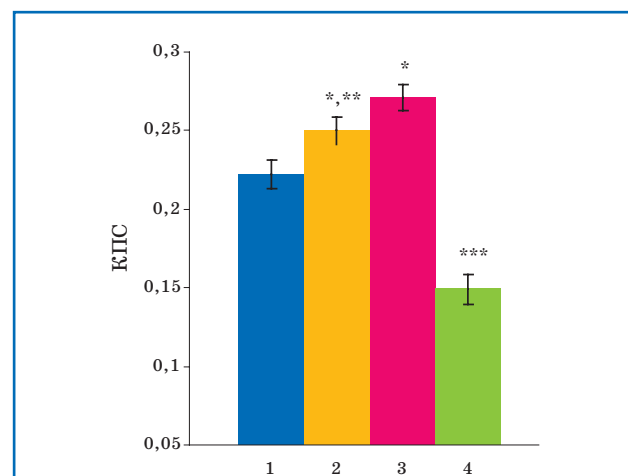


Рис. 1. Сравнительный анализ плотности микрососудистого русла БК у детей различного ГВ с ГИП ЦНС.

Здесь и на рис. 2–5: 1 – здоровые, 2 – 38–40 нед с ГИП ЦНС (1-я группа), 3 – 34–37 нед с ГИП ЦНС (2-я группа), 4 – 30–33 нед с ГИП ЦНС (3-я группа); * $p < 0,0001$ при сравнении значений здоровых и детей 38–40 и 34–37 недель гестации с ГИП ЦНС; ** $p < 0,001$ при сравнении значений у детей 38–40 недель и 34–37 недель гестации с ГИП ЦНС; *** $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 30–33 недель с ГИП ЦНС со здоровыми, детьми с ГИП ЦНС 38–40 и 34–37 недель гестации.

незавершенными процессами ангиогенеза, усугубляющимися в условиях гипоксии и ишемии, последствия которой сохраняются к концу неонатального периода.

При сопоставлении результатов морфометрического распределения микрососудов различного калибра оказалось, что самое низкое количество функционирующих капилляров регистрировалось у новорожденных 30–33 недель гестации, их доля составила $40,1 \pm 1,3\%$ (рис. 2). Самое высокое число капилляров до $54,5 \pm 2\%$ отмечалось у здоровых новорожденных и до $51 \pm 1,5\%$ у детей 37–40 недель гестации с ГИП ЦНС. По числу капилляров до $48 \pm 1,5\%$ новорожденные 34–36 недель гестации занимали промежуточное положение. Т.е., при снижении ГВ у новорожденных с ГИП ЦНС снижается количество функционирующих капилляров.

Известно, что количество функционирующих капилляров регулируется резистивными сосудами – артериолами 1-го порядка и пре- и посткапиллярами, так как при увеличении артериол 1-го порядка увеличивается количество капилляров. Самый высокий процент резистивных сосудов $23,2 \pm 0,9\%$ регистрировали у новорожденных 30–33 недель гестации. Причем

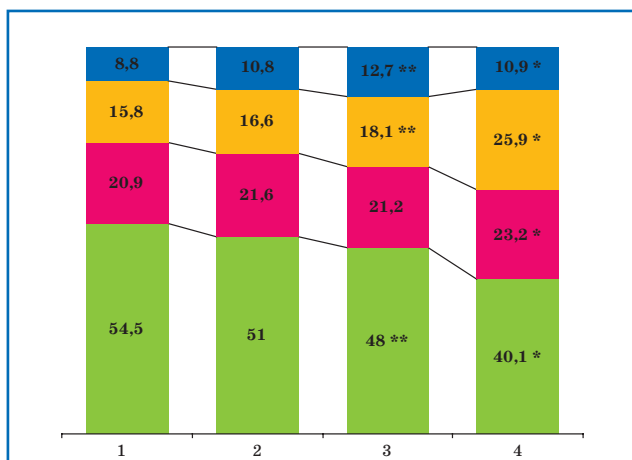


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения микрососудов разного калибра у детей различного ГВ с ГИП ЦНС. ■ – более крупные микрососуды, а/в анастомозы; ■ – артериолы 1-го порядка, артериолы 2-го порядка; ■ – пре-, посткапилляры, артериолы 1-го порядка; ■ – капилляры; * $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 30–33 недель гестации с ГИП ЦНС со здоровыми, детьми с ГИП ЦНС 38–40 и 34–37 недель гестации; ** $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 34–37 недель гестации с ГИП ЦНС со здоровыми и детьми 38–40 недель гестации с ГИП ЦНС.

у детей в этой группе количество капилляров в ответ на увеличение артериол 1-го порядка должно быть самым высоким, с позиций регуляции капиллярного кровотока, а оно оказалось самым низким ($p < 0,001$). Такой неадекватный ответ функционирующих капилляров на увеличение микрососудов резистивного типа у новорожденных 30–33 недель гестации, возможно, связан с отсутствием резерва нефункционирующих капилляров, который мог бы включиться в микроциркуляцию, а также с нарушением

процессов ангиогенеза, усугубляющихся под воздействием гипоксии. По-видимому, дифференцировка резистивного звена микроциркуляторного русла у новорожденных, родившихся на 30–33 неделях гестации, к концу неонатального периода, в котором проводились исследования, еще не завершена.

Представляет интерес анализ суммарного количества микрососудов с калибром от 22 до 85 мкм. Выделение подобных микрососудов целесообразно, так как они представлены в большей степени венами 1-го и 2-го порядка, мелкими венами, артериоло-венулярными анастомозами, т.е. емкостными микрососудами, и в меньшей степени артериолами 2-го порядка и мелкими артериями. Собираательные и мышечные вены и мелкие вены имеют выраженную емкостную функцию, у них более бедный мышечный слой по сравнению с артериолами.

Наиболее высокий процент емкостных микрососудов $36,8 \pm 1,6\%$ отмечался у новорожденных 30–33 недель гестации, самый низкий у здоровых новорожденных – $24,6 \pm 1,5\%$ и у детей 37–40 недель гестации с ГИП ЦНС – $27,4 \pm 1,4\%$. Промежуточное значение $30,8 \pm 1,7\%$ занимало количество емкостных микрососудов у новорожденных 34–36 недель гестации. Таким образом, при уменьшении ГВ количество емкостных микрососудов возрастало. Увеличение числа емкостных микрососудов связано с увеличением сброса крови через артериоло-венулярные анастомозы. Причиной начала функционирования артериоло-венулярных шунтов, по-видимому, явилась низкая плотность капилляров у детей с малым ГВ, что способствовало увеличению доли емкостного звена микроциркуляторного русла. Подобные нарушения гемомикроциркуляции снижают кровоснабжение тканей, ведут к длительному дефициту питательных веществ и кислорода.

Представляет интерес сравнительный анализ значений АВК в зависимости от ГВ при рождении у детей с ГИП ЦНС (рис. 3). Так, при ГВ 37–40 недель АВК составил $0,707 \pm 0,008$ и не отличался от значений в возрасте 34–37 недель гестации ($0,703 \pm 0,008$) у детей с ГИП ЦНС, а также от показателей здоровых новорожденных ($0,703 \pm 0,015$). Т.е. артериальный приток на уровне микроциркуляторного русла был адекватен венозному оттоку у детей 37–40 и 34–36 недель гестации с ГИП ЦНС к концу неонатального периода. И только у детей 30–33 недель гестации с ГИП ЦНС отмечалось резкое снижение ($p < 0,0001$) АВК до $0,621 \pm 0,043$, что свидетельствует о затруднении венозного оттока микрососудистого русла БК в конце неонатального периода.

К концу неонатального периода КИ микрососудов у детей 30–33 недель гестации составил $0,816 \pm 0,037$ и был самым низким среди всех обследованных, т.е. извитость микрососудов была максимальной (рис. 4). Причем при сниже-

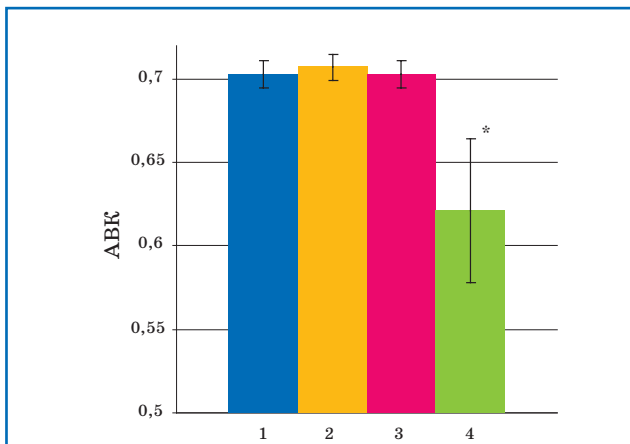


Рис. 3. Сравнительный анализ АВК у детей различного ГВ с ГИП ЦНС.

* $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 30–33 недель гестации с ГИП ЦНС со здоровыми, детьми с ГИП ЦНС 38–40 и 34–37 недель гестации.

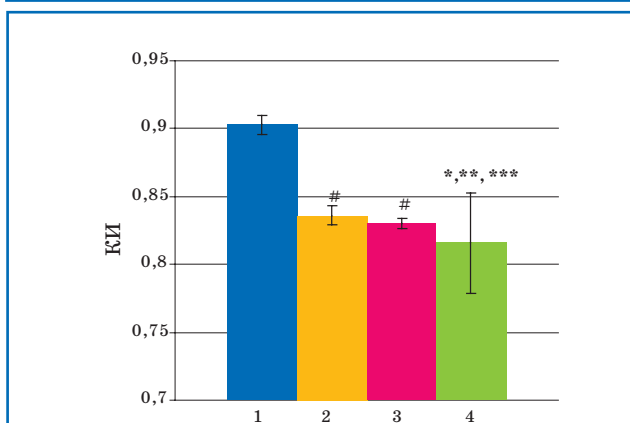


Рис. 4. Сравнительный анализ КИ микрососудов у детей различного ГВ с ГИП ЦНС.

* $p < 0,05$ при сравнении значений у детей с ГИП ЦНС 30–33 и 34–37 недель гестации; ** $p < 0,05$ при сравнении значений у детей с ГИП ЦНС 30–33 и 38–40 недель гестации; *** $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 30–33 недель гестации с ГИП ЦНС и здоровых; # $p < 0,0001$ при сравнении значений у детей 34–37 и 38–40 недель гестации с ГИП ЦНС со здоровыми.

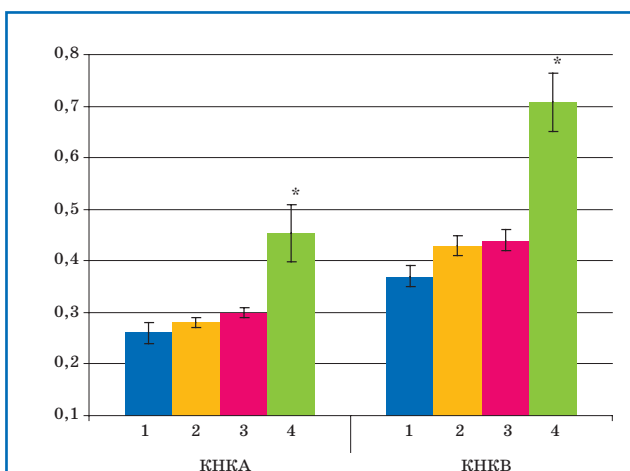


Рис. 5. Сравнительный анализ коэффициентов неравномерности калибров артериол и венул у детей различного ГВ с ГИП ЦНС.

* $p < 0,0001$ при сравнении показателей со здоровыми, детьми с ГИП ЦНС 34–37 и 38–40 недель гестации.

нии ГВ у детей КИ уменьшался, т.е. извитость микрососудов нарастала.

Эти изменения, вероятно, связаны с процессами роста и дифференцировки микрососудов. В исследованиях было показано, что с увеличением ГВ нарастают количество гладкомышечных клеток в стенке сосудов и общая длина микрососудов, но функциональная зрелость таких микрососудов еще невелика, что и приводит к увеличению их извитости [4].

Как показано на рис. 5, по мере уменьшения ГВ неравномерность калибра артериол нарастала и достигала самых высоких значений у детей 30–33 недель гестации с ГИП ЦНС. Подобная закономерность изменения неравномерности калибра микрососудов выявлена и у венул: по мере снижения ГВ у детей нарастала неравномерность калибра венул и была максимальной у детей с ГИП ЦНС, родившихся на 30–33-й неделе. Таким образом, у детей 30–33 недель гестации микрососуды не обеспечивают в полной мере необходимый уровень регуляции капиллярного кровотока, о чем свидетельствует высокая степень неравномерности их калибра.

Заключение

Таким образом, у доношенных новорожденных с ГИП ЦНС плотность микрососудистого русла БК выше, чем в группе контроля. При этом имеется тенденция к снижению в процентном соотношении количества функционирующих капилляров за счет увеличения количества резистивных и емкостных сосудов. Отмечается достоверное увеличение извитости микрососудов, что в совокупности отображает патологическое влияние гипоксии на микроциркуляторное русло.

Проведенные исследования у детей с ГИП ЦНС выявили зависимость глубины микрососудистых изменений от ГВ при рождении. Так, при уменьшении ГВ плотность микрососудов нарастала, но при сроке 30–33 недель гестации резко снижалась. Количество капилляров снижалось с уменьшением ГВ и самое наименьшее их число было у детей 30–33 недель гестации. Число резистивных и емкостных микрососудов увеличивалось с уменьшением ГВ и самое наибольшее их количество обнаружено у детей 30–33 недель гестации. По мере уменьшения ГВ неравномерность калибров артериол и венул, извитость микрососудов нарастали, причем у детей 30–33 недель гестации отмечалось существенное увеличение этих показателей. Складывается впечатление, что возраст 30–33 недель гестации является критическим для микроциркуляторного русла БК, только при этом ГВ у детей с ГИП ЦНС в конце неонатального периода венозный отток не адекватен артериальному притоку, что приводит к венозной гиперемии за счет нарушения регуляции резистивными микрососудами капиллярного кровотока и функционирования артериоло-венулярных шунтов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что важным аспектом оценки морфофункциональных изменений микрососудистого

русла у новорожденных детей разного ГВ с ГИП ЦНС является онтогенетический подход к анализу выявленных нарушений.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Цехмистренко Т.А.* Количественные соотношения нейро-глио-сосудистых микроструктурных компонентов лобной коры большого мозга у детей от рождения до 3 лет. Новые исследования. 2013; 1 (34): 51–58.

2. *Козлов В.И.* Развитие системы микроциркуляции. М.: РУДН, 2012: 314 с.

3. *Черток В.М., Коцюба А.Е.* Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 2: 17–26.

4. *Орлов В.М., Мерперт Е.П., Стебельский С.Е.* Возрастные особенности сосудов микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1981; 80 (1): 39–44.

5. *Брыксина Е.Ю.* Патогенетические аспекты перинатальных поражений церебральной нервной системы недоношенных детей. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2013; 18 (6) (2): 3312–3314.

6. *Ефимцева Е.А.* Особенности микроциркуляции буль-

барной конъюнктивы у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.

7. *Михеева И.Г., Верещагина Т.Г., Лопанчук П.А., Яковлева А.А., Анисимов В.В., Ефимцева Е.А., Корнеева Е.В.* Показатели микроциркуляции у недоношенных детей 30-33 недель гестации с церебральной ишемией. Педиатрия. 2012; 91 (1): 12–16.

8. *Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В.* Способ оценки состояния пациента и устройство для осуществления способа. Патент № 2006107172. Приоретет от 7.03.2006.

9. *Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В.* Устройство для конъюнктивальной биомикроскопии. Патент № 200610036/22, ПМ. № 58020. Оpubл. 10.11.2006.

10. *Михеев О.В., Константинов О.Г.* Программа для ЭВМ: «Регистрация изображения конъюнктивы (EyeCap)». Патент № 2007610399 от 7.02.07.; регистр. № 2007611322 оpubл. 27.03.2007