

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи



Аль-Бадри Фракад Фисаль Аидан

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКА В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ
РУСЛЕ МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ
И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

Специальность

1.5.2. – Биофизика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
д.ф.-м.н., профессор А.В. Скрипаль

Саратов 2025

Содержание

Введение.....	4
1. Критический анализ современного состояния исследований кровотока и окислительного метаболизма в микроциркуляторном русле.....	13
1.1 Особенности кровотока в микроциркуляторном русле	13
1.2 Физические основы лазерной доплеровской флоуметрии	15
1.3 Физические основы флуоресцентной спектроскопии микроциркуляторного русла человека.....	22
1.4 Лазерная доплеровская флоуметрия кровотока в микроциркуляторном русле при использовании функциональных проб	23
1.5 Измерения окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии.....	26
1.6 Лазерная доплеровская флоуметрия вено-артериального рефлекса, вызванного изменением положения руки	29
2. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца в зависимости от внешней температуры и положения руки	33
2.1 Материалы и методы	33
2.2 Результаты исследования влияния температуры окружающей среды на проведение пробы с изменением положения руки.....	35
3. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии.....	41
3.1 Материалы и методы исследования.....	41
3.2 Результаты исследования микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани.....	44
3.3 Обсуждение	60

3.4 Выводы.....	62
4. Влияние вено-артериального рефлекса на показатель микроциркуляции крови и ритмы колебаний кровотока при проведении последовательности проб с изменением положения руки	63
4.1 Введение.....	63
4.2 Материалы и методы исследования.....	64
4.3 Результаты исследования проявления вено-артериального рефлекса	65
4.4 Обсуждение	76
4.5 Выводы.....	78
Заключение	79
Список используемой литературы	83

Введение

Актуальность

Диагностика кровотока в микроциркуляторном русле человека является одним из актуальных направлений медицинской физики и биофизики сложных систем. В последнее время этому направлению уделено большое внимание вследствие развития новых неинвазивных технологий измерения гемодинамики в микроциркуляторном русле [1].

В частности, достигнуты успехи в визуализации движения эритроцитов в ногтевом ложе [2,3] и в бульбарной конъюнктиве [4,5] методами видеокапилляроскопии. Расширение возможностей видеокапилляроскопии реализуется с помощью методов спектральной визуализации с ортогональной поляризацией (Orthogonal polarization Spectral Imaging) [6,7], визуализации в темном поле с боковым потоком (Sidestream Dark Field Imaging) [8,9], подсветкой в темном поле с помощью светодиодов высокой яркости с очень коротким временем импульса (Incident Dark field Illumination) [10,11].

Для количественной оценки кровотока продолжают использоваться традиционные методы, такие как окклюзионная плетизмография [12], основанная на временном прекращении кровообращения в конечности с последующей регистрацией реактивной гиперемии [13]. Этот метод, несмотря на свою простоту, предоставляет ценную информацию о состоянии артериального кровотока и резервных возможностях микроциркуляторного русла. Перспективным направлением является развитие фотоплетизмографической визуализации [14]. Этот метод отличается высокой чувствительностью и может быть реализован в портативных устройствах.

Особое место среди современных методов исследования микроциркуляции занимает лазерная спекл-контрастная визуализация (LSCI), которая обеспечивает создание двумерных карт перфузии на относительно больших поверхностях кожи [15]. Метод основан на анализе интерференционной картины, образующейся при рассеянии когерентного лазерного излучения на движущихся эритроцитах, и позволяет проводить

динамическое наблюдение за изменениями кровотока в режиме реального времени.

Среди методов, использующих когерентное излучение, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) занимает особое положение благодаря своей способности количественно оценивать перфузию тканей на уровне микрососудов [16]. Развитие лазерной доплеровской перфузионной визуализации (LDPI) позволило существенно расширить диагностические возможности метода за счет создания двумерных карт распределения кровотока. Однако современные системы визуализации и регистрации микроциркуляторного кровотока имеют существенный недостаток, связанный с необходимостью жесткой фиксации пациента относительно измерительной аппаратуры, что значительно ограничивает их применение при проведении функциональных проб, требующих изменения положения тела или двигательной активности.

В связи с этим особый интерес представляют новые разработки в области носимых устройств для мониторинга гемодинамики, которые обеспечивают возможность непрерывной регистрации параметров микроциркуляции в условиях свободного перемещения пациента и передачи данных в реальном времени. В таких устройствах успешно реализованы не только методы лазерной доплеровской флоуметрии, но и флуоресцентной спектроскопии, что открывает новые возможности для комплексной оценки состояния микроциркуляторного русла [17].

Методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии относятся к числу перспективных подходов к исследованию различных патологических состояний сосудистой системы [18,19]. К их преимуществам относятся неинвазивность, использование неионизирующего излучения, возможность количественной оценки параметров кровотока и метаболизма тканей, а также сочетание с методами функциональной диагностики. Применение функциональных проб при проведении ЛДФ-измерений значительно расширяет диагностические возможности метода,

позволяя оценивать резервные возможности и регуляторные механизмы системы микроциркуляции [20,21]. Для оценки окислительно-восстановительных процессов в тканях организма применяется метод флуоресцентной спектроскопии, основанный на регистрации интенсивности флуоресценции ключевых коферментов, в частности никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), уровень которого непосредственно отражает метаболический статус клеток [22-24]. При этом, функциональные пробы используются для диагностики нарушений сердечно-сосудистой системы и исследования вегетативной регуляции [25, 26].

Особый интерес представляет изучение веноуло-артериолярного рефлекса (ВАР) — важного механизма регуляции микроциркуляторного кровотока, который наиболее выражен в нижних конечностях вследствие более высокого трансмурального давления. Регистрация характеристик ВАР при проведении функциональных проб представляет ценный метод диагностики нарушений микрососудистой регуляции при различных патологических состояниях [27].

Таким образом, разработка и внедрение комплексных подходов, сочетающих методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для исследования микроциркуляторного кровотока при проведении функциональных проб, представляет собой актуальное направление современной функциональной диагностики, имеющее важное теоретическое и практическое значение для совершенствования ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями микроциркуляции.

Цель и задачи исследования

Целью работы является развитие новых диагностических подходов к анализу периферической гемодинамики в микрососудах методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии при проведении нескольких функциональных проб.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести критический анализ современных методов измерения кровотока в микрососудах при использовании лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии.
2. Методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ изменения величины кровотока в микроциркуляторном русле при одновременном использовании нескольких функциональных проб: изменение положения руки и тепловое воздействие на организм человека.
3. Измерить параметры, характеризующие окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови пальца руки при проведении последовательности проб с многократным изменением положения верхней конечности методами флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.
4. Методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ веноу-артериолярного рефлекса при проведении последовательности проб с многократным изменением положения руки.

Достоверность исследования подтверждается соответствием экспериментальных результатов научным данным современной базы исследований, применением сертифицированной современной измерительной аппаратуры, обработкой результатов измерений с использованием лицензированного программного обеспечения.

Научная новизна диссертационной работы

1. Использование теплового воздействия на организм человека при проведении функциональной пробы, связанной с изменением положения руки, приводит к изменению функционального резерва кровообращения микроциркуляторного русла и его сосудистого тонуса. Артериальная гемодинамика молодого человека без выраженных сосудистых патологий

реагирует на тепловое воздействие уменьшением тонуса сосудистой системы, приводящая к расширению артериол и увеличению количества функционирующих капилляров.

2. Результаты исследования показали увеличение статистически значимых отличий между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в комнате. Для положений руки на уровне, выше и ниже уровня сердца при температуре воздуха 20 ± 1 °C была зафиксирована статистически значимая разница по *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок ($p < 0.001$). Для тех же положений руки, но при температуре воздуха 30 ± 1 °C значение $p < 0.0001$.

3. Проведенные исследования изменения параметров гемодинамики микроциркуляторного русла и флуоресцентной спектроскопии хорошо коррелируют как с изменением показателя микроциркуляции при изменении положения конечности, так и с изменением амплитуды флуоресценции кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). При этом обнаружено, что проведение трехкратной функциональной пробы способствует увеличению достоверности исследований и увеличивается при проведении второго и третьего циклов исследования.

4. При однократном и двухкратном повторении пробы с изменением положения конечности из положения «вверх» в положение «на уровне сердца» в группе здоровых участников исследования наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма. При этом данная проба приводит к снижению значения кофермента НАДН.

5. В группе участников среднего и старшего возраста обнаружено влияние веноуло-артериолярного рефлекса на показатель микроциркуляции при проведении последовательности проб с изменением положения руки. При этом, при поднимании руки показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» у молодых участников исследования значительно уменьшался, в то

время как в группе участников среднего и старшего возраста показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» после резкого снижения имел тенденцию к увеличению. Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при этом имели в основном разнонаправленный характер в отсутствии веноуло-артериолярного рефлекса, и при его наличии. Такое различие объяснено нарастающей активизацией нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при возникновении веноуло-артериолярного рефлекса, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

Научная значимость результатов работы:

Диагностика кровотока в микроциркуляторном русле при реализации нескольких функциональных проб позволяет сформировать методологическую основу прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработанный подход позволяет перейти от констатации статических показателей микроциркуляции к динамической оценке функциональных резервов системы, что имеет важное значение для ранней доклинической диагностики и разработки персонализированных профилактических мероприятий.

Применение лазерной доплеровской флоуметрии в сочетании с функциональными пробами, предполагающими изменение положения конечности, предоставляет возможность получения информации о состоянии периферической иннервации микрососудов и сохранности механизмов нейрогенной регуляции. Полученные данные обосновывают перспективность использования данного тестового протокола в клинической практике для выявления различных форм нейропатий, в том числе диабетической и возрастной, а также для оценки влияния процессов старения на механизмы регуляции периферического кровотока.

Практическая значимость

Практическая ценность проведенного исследования заключается в разработке современных методов оценки состояния микроциркуляторного русла с использованием комбинации лазерной доплеровской флоуметрии и функциональных проб. Предложенный диагностический комплекс позволяет осуществлять высокоточную оценку параметров периферического кровотока и выявлять нарушения микроциркуляции на ранних стадиях, что существенно повышает качество диагностики широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, диабетическую ангиопатию и другие нарушения периферического кровообращения.

Разработанные функциональные пробы с изменением положения конечности предоставляют возможность неинвазивной оценки состояния периферической иннервации микрососудов и сохранности механизмов нейрогенной регуляции сосудистого тонуса. Это обосновывает перспективность применения данного теста в клинической неврологии для раннего выявления различных форм нейропатий, включая диабетическую, алкогольную и возрастную, а также для объективной оценки эффективности проводимой терапии.

Важным практическим аспектом является возможность использования разработанного подхода в профилактической медицине для скрининговой оценки состояния микроциркуляции у лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит осуществлять своевременное назначение превентивных мероприятий и снижать риск развития осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование общего теплового воздействия на организм человека при проведении лазерной доплеровской флоуметрии кровотока микрососудов приводит к увеличению достоверности измерений изменения показателя перфузии при проведении функциональной пробы, связанной с изменением положения руки.

2. При однократном и двухкратном повторении пробы с изменением положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» в группе здоровых участников исследования наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма и уменьшение кофермента никотинамидадениндинуклеотид НАДН.

3. В группе участников среднего и старшего возраста в отличие от группы молодых участников исследования при проведении последовательности проб с изменением положения руки обнаружено появление веноуло-артериолярного рефлекса, проявляющегося в разнонаправленном изменении амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока.

Апробация работы

1. Всероссийская научная школа-семинар «Взаимодействие СВЧ, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами», 24-25 мая 2023 г., Саратов, Россия.

2. XIV Международная конференция по микроциркуляции и гемореологии Ярославль, 10-11 июля 2023 г.

3. 11th International Symposium on Optics and Biophotonics. Conference on Optical Technologies in Biophysics & Medicine XXV. Саратов, 25-29 сентября 2023 г.

4. Четвертая международная научно-практическая конференция. Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия. Смоленск, 10 - 11 октября 2024 г.

5. Saratov Fall Meeting SFM'24. 12th International Symposium "Optics and Biophotonics". Optical Technologies in Biophysics & Medicine XXVI. Саратов, 25-29 сентября 2024 г.

6. Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 20-21 ноября 2024 г., Саратов, Россия.

Личный вклад автора заключается в проведении литературного обзора данных, проведении серии экспериментов, разработке методов анализа данных, алгоритмов программного обеспечения, написании оригинальных разделов статей, формулировании выводов и положений, выносимых на защиту.

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них, удовлетворяющих требованиям ВАК, 3 статьи: 1 статья в зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемых реферативными базами данных Web of Science и/или Scopus, отнесенной к категории К-1; 2 статьи в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и отнесенных к категории К-2 (см. Список публикаций автора диссертации).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, библиографического списка (147 наименований). Работа изложена на 103 листах, включает 1 таблицу и 25 рисунков.

1. Критический анализ современного состояния исследований кровотока и окислительного метаболизма в микроциркуляторном русле

1.1 Особенности кровотока в микроциркуляторном русле

Микроциркуляция включает в себя кровеносные сосуды, которые участвуют в формировании движения крови: артерии менее 150 мкм в диаметре, артериолы, капилляры и венулы. Артериолы в основном участвуют в регуляции кровотока и перфузии тканей, в то время как капилляры являются местом обмена кислородом и питательными веществами. Мелкие венулы играют важную роль в проникновении лейкоцитов через стенку сосудов. Кроме того, благодаря близости к внешней среде микроциркуляция кожи выполняет терморегуляторную функцию и необходима для поддержания достаточно устойчивой температуры тела.

Кровоток в микроциркуляторном русле сильно варьируется в зависимости от внутренних факторов и факторов окружающей среды и более изменчив, чем мышечный [28,29]. Регулирование капиллярного давления является важной составляющей микроциркуляторного русла. Когда венозное давление повышается, жидкость из крови поступает в межтканевые пространства, что приводит к застойным явлениям в тканях, но организм постоянно регулирует это явление, чтобы у здоровых людей, стоящих на ногах, не наблюдался отек нижних конечностей. При опускании кисти или стопы капиллярное давление повышается, но в меньшей степени, чем артериальное или венозное, что обусловлено увеличением гидростатической нагрузки [30]. Аналогичное наблюдение было сделано у пациентов, лежащих на спине, когда венозное давление повышалось с помощью манжеты, надутой выше венозного давления [31]. Сужение артериол возникает в коже нижней конечности, если она опускается ниже уровня сердца, когда капиллярное давление поднимается выше 25 мм рт.ст. Это явление, называемое веноартериолярным рефлексом, поддерживает капиллярное давление и

скорость транскапиллярной фильтрации в пределах нормы. Этот механизм локальной регуляции защищает целостность капилляров от высокого гидростатического давления, и его можно легко наблюдать в нижних конечностях во время венозного застоя. Веноартериолярный рефлекс в основном описан и изучен при возникновении венозного застоя при опускании конечности ниже уровня сердца. Когда проксимальная манжета надевается и накачивается до уровня, превышающего венозное давление (приблизительно на 40 мм рт.ст.), кожный кровоток также уменьшается, но в этом случае веноартериолярный рефлекс объясняет только часть реакции [32]. Таким образом, венозный застой, вызванный зависимостью от положения конечности, является лучшим способом изучения веноартериолярного рефлекса по сравнению с надуванием манжеты.

В настоящее время существует гипотеза, что веноартериолярный рефлекс происходит из-за миогенных механизмов и неадренергической, опосредованной нервами вазоконстрикции [33]. Первоначально предполагалось, что веноартериолярный рефлекс зависит от адренергической системы [34]. В работе [33] ни неселективный антагонист α -адренорецепторов фентоламин, ни блокатор высвобождения норадреналина бретилия тозилат не влияли на веноартериолярную реакцию, в то время как местная анестезия притупляла рефлекс. Выводом исследования стало то, что веноартериолярный ответ не был опосредован адренергическими механизмами, что было также подтверждено в работе [35].

Рефлекторная регуляция опосредуется симпатическими механизмами, которые включают норадренергическую вазоконстрикцию, аналогичную той, что наблюдается в скелетных мышцах, и особый, неадренергический вазодилататорный механизм [36]. Симпатическая активность участвует в рефлекторном сужении сосудов после охлаждения всего тела, когда температура кожи снижается ниже 33°C. Снижение кожного кровотока, связанное с общим воздействием холода, может быть вызвано двумя различными механизмами: рефлекторными эффектами дистанционного

охлаждения кожи, связанными с сужением симпатических сосудов, и эффектами местного охлаждения [37, 38]. В работе [40] отмечено, что в дополнение к симпатической норадренергической ветви, которая отвечает за сужение сосудов, существует симпатическая, неадренергическая холинергическая ветвь, ответственная за активную вазодилатацию в теплых условиях.

Эндотелийзависимая регуляция также оказывает сильное влияние на уровень кожного кровотока и сильно изменяется в зависимости от части тела, соответствующего анатомического строения [41]. А также включает в себя такие факторы, как локальные эндотелиальные и метаболические функции и внутреннюю способность мелких артериол сокращаться, называемую миогенной регуляцией [42].

В сосудистой системе кожи два основных фактора, ответственных за регуляцию кровотока, это диаметр артериол и давление в них. Резкое повышение артериального давления во всех тканях немедленно увеличивает приток артериальной крови. Поддержание постоянного кровотока, несмотря на повышение артериального давления, называется саморегуляцией кровотока и обычно происходит в диапазоне давления от 70 до 170 мм рт.ст. Это является как метаболическим следствием гипероксии, так и миогенной реакцией, которая предотвращает чрезмерное растяжение стенок кровеносных сосудов из-за высокого давления. В сосудистой системе независимый эндотелиальный миогенный ответ называется эффектом Бейлисса [43]. Авторегуляция позволяет поддерживать постоянное напряжение стенки сосуда, несмотря на повышенное трансмуральное давление.

1.2 Физические основы лазерной доплеровской флоуметрии

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) представляет собой современный оптический метод, позволяющий осуществлять неинвазивный мониторинг и количественную оценку микроциркуляторного кровотока в поверхностных слоях тканей *in vivo*. Физической основой метода является

эффект Допплера, описывающий изменение частоты или длины волны, воспринимаемой наблюдателем, при относительном движении источника волн и наблюдателя. В ЛДФ источником волн служит когерентное монохроматическое излучение лазера, а наблюдателем – фотодетектор, регистрирующий свет, рассеянный движущимися объектами в ткани, прежде всего эритроцитами крови [44].

Принципиальная схема работы ЛДФ-системы выглядит следующим образом. Лазерный луч определенной длины волны (чаще всего в красном или инфракрасном диапазоне – 630-780 нм, что обеспечивает лучшее проникновение в биологические ткани и снижает поглощение меланином и оксигемоглобином) направляется на исследуемый участок ткани. Проникая в ткань, фотоны лазерного излучения испытывают многократное рассеяние на различных структурах (рис.1): статичных (клетки паренхимы, элементы соединительной ткани, стенки сосудов) и подвижных (преимущественно эритроциты в капиллярах, артериолах и венолах). Фотоны, рассеянные на неподвижных структурах, сохраняют свою исходную частоту. Однако фотоны, рассеянные на движущихся эритроцитах, претерпевают доплеровский сдвиг частоты, величина которого прямо пропорциональна скорости движения рассеивателя (эритроцита) и зависит от угла между направлением падающего луча и вектором скорости частицы, а также от угла рассеяния. Этот сдвиг может быть как положительным (увеличение частоты при сближении), так и отрицательным (уменьшение частоты при удалении). Таким образом, свет, выходящий обратно из ткани и улавливаемый фотоприемником, представляет собой сложную комбинацию света с неизменной длиной волны и света с доплеровски смещенными частотами.

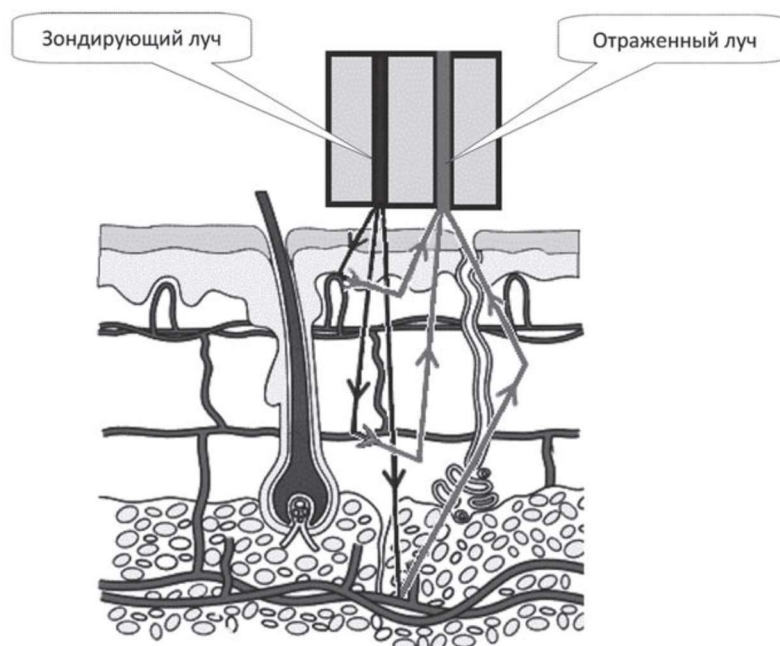


Рис. 1. Схема лазерного зондирования ткани в методе ЛДФ [45]

Фотоны, испытавшие разное количество актов рассеяния и прошедшие различные пути в ткани, интерферируют между собой на поверхности фотодетектора. Интерференция неизмененного света и света, рассеянного на движущихся эритроцитах, приводит к возникновению на фотодетекторе быстро флуктуирующего сигнала – фототока. Амплитуда и частота этих флуктуаций напрямую связаны с количеством движущихся рассеивателей (эритроцитов) в исследуемом объеме ткани и со скоростью их движения. Чем больше эритроцитов движется и чем выше их скорость, тем интенсивнее и быстрее будут флуктуации сигнала. Этот сигнал, по сути, является суперпозицией множества доплеровских сдвигов, возникающих при рассеянии на множестве эритроцитов, движущихся с разными скоростями и в разных направлениях.

Математической основой для анализа этого сложного интерференционного сигнала служит автокорреляционная функция принимаемого сигнала или, что более распространено в современных приборах, его спектр мощности. Высокочастотные составляющие спектра

соответствуют быстрым флуктуациям, вызванным рассеянием на быстро движущихся эритроцитах, в то время как низкочастотные компоненты связаны с более медленным движением или с большим вкладом рассеяния на статических структурах. Флоуметрический сигнал на выходе прибора представляет собой усредненное произведение концентрации движущихся эритроцитов (кровенаполнение) на их среднюю скорость. Эта величина, называемая перфузией ПМ, выражается в условных (относительных) единицах, так как метод является полуколичественным и калибровка в абсолютных единицах сложна и зависит от свойств кожи конкретного пациента [46, 47].

Одним из ее ключевых преимуществ лазерной доплеровской флоуметрии является ее неинвазивность. Метод не требует взятия проб крови, введения контрастных веществ или хирургического доступа. Измерения проводятся контактно (с помощью зонда, прикладываемого к поверхности кожи, слизистой оболочки или органа) или, в некоторых вариантах, бесконтактно на небольшом расстоянии. Глубина проникновения света и, соответственно, объем ткани, в котором происходят измерения, зависит от длины волны лазера, расстояния между излучающим и принимающим волокнами в зонде, а также оптических свойств самой ткани (коэффициентов поглощения и рассеяния). В коже типичный исследуемый объем имеет форму полусферы радиусом 0.5-1.5 мм и включает в себя преимущественно сосочковый и верхние слои ретикулярного дермы, то есть как раз тот уровень, где происходит основная часть обменных процессов в микроциркуляторном русле [48, 49].

В отличие от ультразвуковой доплерографии, которая преимущественно оценивает кровоток в более крупных сосудах (артериях, венах), ЛДФ чувствительна именно к движению крови в терминальных артериолах, капиллярах, посткапиллярных венулах и артериоло-венулярных анастомозах – то есть в сосудах микроциркуляторного русла диаметром менее

100 мкм. Это достигается благодаря физическим особенностям распространения света в ткани. Фотоны, достигшие глубоких слоев (где проходят крупные сосуды), с большой вероятностью будут поглощены (особенно гемоглобином) или рассеяны настолько много раз, что не вернуться к детектору. Основной вклад в обратно рассеянный свет вносят фотоны, которые проникли на глубину, соответствующую дерме, где сосредоточено микроциркуляторное русло кожи. Кроме того, в крупных сосудах кровь движется с ламинарным потоком, и доплеровский сдвиг от таких движущихся "масс" имеет узкий спектр, который может быть отфильтрован аппаратурой. В то время как в микрососудах, особенно в капиллярах, движение эритроцитов носит прерывистый, "пульсирующий" характер с постоянно меняющейся скоростью и направлением, что генерирует широкий спектр доплеровских частот, хорошо регистрируемый ЛДФ [50].

Рассеивание и поглощение тканями влияют на чувствительность сигнала лазерной доплеровской перфузии, а также на глубину проникновения прибора. Ларссон и др. [51] изучили влияние оптических свойств на этот сигнал. Они использовали вращающийся фантом [52] со стопкой статических рассеивающих слоев, состоящих из смеси поливинилового спирта и полых микросфер из полистирола с четко определёнными оптическими свойствами. Результаты показали, что на сигнал перфузии существенно влияют оптические свойства при однородном распределении потока независимо от расстояния между источником и детектором. Изменение оптических свойств изменяет длину пути, пройденного фотонами, и влияет на сигнал перфузии, независимо от скорости движущихся рассеивателей [53, 54].

Также было обнаружено, что при лазерно-доплеровском измерении перфузии тканей существует остаточный сигнал, называемый биологическим нулём, который присутствует даже при отсутствии кровотока [55]. Измерения на вырезанных тканях [55] и коже трупов [56] показали, что биологический

нуль в основном возникает из-за броуновского движения и перемещения эритроцитов.

В настоящее время в России создано разработано портативное устройство «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», г.Москва), работающие без оптического волокна и передающие данные по протоколам Bluetooth или Wi-Fi [57 58]. В работе [59] показано, что глубина зондирования ЛДФ составляет около 1,5 мм. Объём зондируемой ткани составляет порядка 3-4 мм³.

Анализ ЛДФ-сигнала также позволяет получить информацию о ритмах колебаний перфузии крови (вазомоциях) и, следовательно, о тонусе микрососудов и активности механизмов его регуляции. Микроциркуляторный кровоток не является постоянным; он подвержен ритмическим колебаниям с различными частотами. Эти колебания отражают активное изменение просвета резистивных сосудов (главным образом артериол и прекапиллярных сфинктеров) под влиянием различных локальных и системных регуляторных механизмов [60]. Спектральный анализ (чаще всего с использованием быстрого преобразования Фурье - БПФ) ЛДФ-сигнала выявляет характерные пики в определенных частотных диапазонах [61]:

- Кардиальный ритм (около 1 Гц или 60 колебаний в минуту): Связан с передачей пульсовой волны от сердца на микрососуды. Амплитуда этого ритма зависит от эластичности сосудов и величины ударного объема сердца.
- Дыхательный ритм (около 0.3 Гц или 18 колебаний в минуту): Обусловлен изменениями внутригрудного давления и венозного возврата во время дыхательного цикла.
- Миогенный ритм (около 0.1 Гц или 6 колебаний в минуту): Генерируется гладкомышечными клетками сосудистой стенки артериол в ответ на изменение трансмурального давления (растяжение). Это важнейший механизм ауторегуляции, поддерживающий постоянство капиллярного

давления и кровотока при колебаниях системного артериального давления.

- Нейрогенный ритм (около 0.04 Гц или 2-3 колебания в минуту): Связан с активностью симпатической нервной системы, вызывающей ритмические сокращения гладких мышц сосудов через норадреналин и нейропептид Y.
- Эндотелий-зависимый ритм (очень низкочастотный, < 0.01 Гц, который ассоциирован с активностью эндотелия сосудов, высвобождающего вазоактивные вещества (оксид азота NO, эндотелины, простагландин) в ответ на различные стимулы (сдвиговое напряжение, агонисты). Этот ритм характеризует функциональное состояние эндотелия.

Анализ этих ритмов перфузии является мощным инструментом для неинвазивной оценки тонуса микрососудов и состояния механизмов его регуляции. Изменение амплитуды или частоты определенного ритма может указывать на повреждение или дисфункцию конкретного регуляторного механизма. Например, снижение амплитуды миогенного ритма может свидетельствовать о нарушении ауторегуляции кровотока, что характерно для гипертензии, диабета или ишемии [62]. Усиление нейрогенного ритма может указывать на повышенный симпатический тонус [63]. Ослабление эндотелий-зависимого ритма является ранним признаком эндотелиальной дисфункции – ключевого фактора в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [64].

1.3 Физические основы флуоресцентной спектроскопии микроциркуляторного русла человека

Флуоресцентная спектроскопия (ФС) представляет собой неинвазивный оптический метод исследования, основанный на явлении флуоресценции – спонтанного испускания света молекулой флуорофора после поглощения ею фотонов более высокой энергии. Процесс флуоресценции начинается с поглощения фотона флуорофором. Энергия поглощенного фотона переводит молекулу из основного синглетного состояния (S_0) на более высокий колебательный уровень первого возбужденного синглетного состояния (S_1). Это возбужденное состояние является нестабильным. Молекула за 10^{-12} – 10^{-14} с теряет часть энергии в виде тепла за счет безызлучательных переходов, опускаясь на самый низкий колебательный уровень S_1 . Далее, молекула возвращается в основное состояние S_0 , испуская фотон с энергией, меньшей, чем энергия поглощенного фотона.

Применительно к изучению микроциркуляции человека *in vivo*, этот метод используется для оценки гемодинамических параметров и метаболического статуса тканей через мониторинг кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). НАДН – центральный кофермент клеточного дыхания и гликолиза. Он служит основным переносчиком электронов в окислительно-восстановительных реакциях, особенно в митохондриальной дыхательной цепи, где окисление НАДН до НАД^+ сопряжено с синтезом АТФ [65, 66]. Поскольку флуоресцирует только НАДН, а НАД^+ – нет, интенсивность флуоресценции НАДН прямо пропорциональна концентрации восстановленной формы кофермента в ткани.

При исследованиях микроциркуляции и метаболизма тканей человека *in vivo* ключевым эндогенным флуорофором является кофермент НАДН. Он находится преимущественно в митохондриях цитоплазмы клеток. Его возбуждают светом в ультрафиолетовом диапазоне (~340-360 нм), флуоресценция наблюдается в синей области спектра (~440-490 нм). НАДН

сильно флуоресцирует, в то время как его окисленная форма (НАД⁺) практически не флуоресцирует. Интенсивность флуоресценции НАДН прямо коррелирует с его концентрацией в ткани и является индикатором окислительно-восстановительного статуса клетки. Повышенная флуоресценция НАДН: наблюдается при гипоксии, ишемии, нарушении работы митохондрий. Пониженная флуоресценция НАДН может указывать на усиление окислительного метаболизма, нарушение синтеза НАДН или истощение субстратов [67]. Мониторинг флуоресценции НАДН позволяет оценивать эффективность реперфузии, изучать метаболические нарушения при сахарном диабете, сепсисе, онкологических заболеваниях и контролировать ответ на терапию [68, 69].

1.4 Лазерная доплеровская флоуметрия кровотока в микроциркуляторном русле при использовании функциональных проб

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) является одним из ключевых инструментов в современной клинической и экспериментальной практике. Он играет существенную роль в диагностике широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний. Особую значимость метод приобретает при использовании в комбинации с функциональными пробами, которые специально сконструированы, чтобы активировать и выявлять резервные возможности системы кровообращения и анализировать сложные механизмы регуляции тканевого кровотока [21]. Эти регуляции представляют собой быстрые и кратковременные изменения гемодинамики, направленные на адаптацию к новым гидростатическим условиям и предотвращение избыточного депонирования крови в нижних конечностях, что особенно важно для поддержания адекватного кровоснабжения головного мозга [70]. Ортостатическая проба, например, вызывает комплекс гемодинамических сдвигов, главным из которых является повышение периферического

сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, ограничивает перемещение крови в дистальные отделы и обеспечивает стабильность центральной гемодинамики. В отличие от нее, температурная проба, основанная на локальном или общем тепловом воздействии, позволяет оценить резервную функцию микроциркуляторного русла через анализ реакции реактивной гиперемии [71], которая характеризуется значительным увеличением кровотока после снятия температурного воздействия или в процессе его приложения.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования [72-75], проведенные с использованием ЛДФ, зафиксировали устойчивое увеличение показателей скорости и объема кровотока в микроциркуляторном русле кожи и других периферических тканей при тепловом воздействии. Это увеличение обусловлено комплексом физиологических механизмов, включающих дилатацию артериол, открытие резервных капилляров и активацию артериовенозных анастомозов, что в совокупности приводит к перераспределению кровотока между нутритивным и шунтирующим руслом [76]. Важно отметить, что общее тепловое воздействие, такое как нахождение в условиях повышенной температуры окружающей среды, вызывает не только увеличение абсолютных показателей кожного кровотока, но и его качественное перераспределение, оптимизирующее теплоотдачу. В ряде работ продемонстрировано, что комбинирование функциональных проб, например, проведение постуральных тестов в условиях предварительного локального нагрева области измерения, позволяет получить более полную картину состояния микроциркуляторного русла и выявить скрытые нарушения, которые не проявляются в стандартных условиях [77].

Детальный анализ ЛДФ-грамм, записанных во время проведения тепловых тестов, показывает, что реакция микроциркуляторного русла на нагревание является высокоинформативным маркером, отражающим не только локальные изменения, но и общее состояние сердечно-сосудистой системы [78]. На этом основании был сделан вывод о том, что оценка

реактивности кожного кровотока в ответ на стандартизированное тепловое воздействие может рассматриваться в качестве перспективного неинвазивного биомаркера для ранней диагностики и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом необходимо учитывать, что на результаты ЛДФ-измерений существенное влияние оказывает целый ряд факторов, включая точное расположение датчика относительно анатомических ориентиров, положение тела пациента в пространстве во время проведения измерений, а также температура и влажность окружающего воздуха [79, 80]. Игнорирование этих факторов может приводить к значительным погрешностям и неправильной интерпретации данных. Исследования, в которых проводилось сравнение реакций микроциркуляции на разных участках кожи, показали существование выраженных региональных различий, обусловленных анатомическими и функциональными особенностями строения микроциркуляторного русла. Например, на вентральной поверхности пальцев, где наблюдается высокая плотность артериовенозных анастомозов, средняя скорость кровотока достоверно выше, чем на других участках кожи, что необходимо учитывать при планировании исследований и сравнении данных, полученных разными авторами [81,82].

Важным аспектом является изучение температурных зависимостей сосудодвигательных реакций. Установлено, что локальная тепловая гиперемия вызывает устойчивое и дозозависимое увеличение кожного кровотока, которое достигает своего максимума при температурах в диапазоне от 42°C до 44°C, что соответствует состоянию максимальной вазодилатации и раскрытия резервных капилляров [27,83,84]. Данная реакция является физиологическим ответом на тепловой раздражитель и представляет собой классический пример артериальной гиперемии, которая характеризуется повышением кровенаполнения ткани благодаря увеличению притока крови по артериальным сосудам [85].

Нахождение участников исследования в условиях комфортной температуры окружающей среды (около 30±1°C) также приводит к

статистически значимому повышению перфузии по сравнению с условиями более низких температур, что объясняется снижением базального тонуса сосудов и частичной дилатацией артериол, направленной на поддержание теплового гомеостаза [18, 85, 86,87]. Этот эффект был неоднократно подтвержден в исследованиях микроциркуляции кожи верхних конечностей и является важным фоном, который необходимо учитывать при проведении функциональных тестов [26, 88, 89],.

Таким образом, комплексный анализ изменений показателей микроциркуляции при использовании различных функциональных проб предоставляет уникальную возможность для оценки адаптационного потенциала системы кровообращения и выявления доклинических форм нарушения сосудистой реактивности. Это открывает перспективы для использования ЛДФ в сочетании с функциональными нагрузками не только в диагностических, но и в прогностических целях, в частности, для оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых событий. Однако необходимо помнить, что величина и направленность сосудистого ответа на пробу в значительной степени зависят от исходного тонуса сосудистой системы, который, в свою очередь, определяется текущим психоэмоциональным состоянием человека, наличием сопутствующих заболеваний, приемом лекарственных препаратов и другими факторами. Это может быть источником диагностических ошибок и требует тщательного стандартизированного подхода к проведению исследований и интерпретации полученных данных [90 - 92].

1.5 Измерения окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии

Современные подходы к диагностике состояния периферического кровоснабжения и оценке рисков развития связанных с ним заболеваний все

активнее включают в себя применение функциональных проб, основанных на изменении положения тела или отдельных конечностей. Эти методики позволяют выявлять скрытые нарушения в работе сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, которые могут не проявляться в условиях покоя. Среди наиболее информативных проб данного типа выделяются ортостатическая [93], предполагающая переход тела из горизонтального в вертикальное положение, клиноратическая [94], связанная с обратным переходом, а также пробы с дозированным изменением положения конечности относительно тела [95, 96]. Каждая из них направлена на активацию специфических физиологических механизмов регуляции кровообращения и позволяет оценить адекватность сосудистых компенсаторных реакций в ответ на изменение гидростатического давления.

Для объективной регистрации и количественной оценки изменений периферического кровотока, индуцированных этими пробами, в клинической и исследовательской практике используется широкий спектр неинвазивных инструментальных методов. К ним относятся фотоплетизмография [97], позволяющая отслеживать объемные пульсовые колебания кровенаполнения сосудов; реография [44], основанная на измерении электрического сопротивления тканей и отражающая общие изменения кровенаполнения; и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [19, 71, 98]. Основными параметрами при этом, являются как базовый уровень объемного кровотока, так и амплитуда переменной составляющей регистрируемого сигнала, а также спектральные компоненты колебаний перфузии, которые отражают активность различных уровней регуляции сосудистого тонуса — эндотелиального, нейрогенного и миогенного [99 - 101].

Особое место в комплексной оценке состояния тканей занимает мониторинг окислительного метаболизма, для которого используется такой параметр, как показатель окислительного метаболизма (ПОМ) [20, 23, 24]. Его определение стало возможным благодаря развитию методов флуоресцентной спектроскопии, позволяющих неинвазивно оценивать окислительно-

восстановительный статус клеток *in vivo*. Биохимической основой данного подхода является измерение уровня флуоресценции ключевых коферментов — никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), играющих центральную роль в процессах клеточного дыхания и энергетического обмена [105-111]. Интенсивность флуоресценции НАДН тесно коррелирует с уровнем оксигенации ткани и ее метаболической активностью [23], которая, в свою очередь, подвержена значительным колебаниям в течение суток [20], изменяется под влиянием физических и когнитивных нагрузок, а также зависит от температуры тела и наличия различных патологических состояний, таких как микроциркуляторные нарушения, характерные для сахарного диабета [24, 105, 106].

Современные исследовательские протоколы часто предусматривают сочетанное использование нескольких диагностических методик, таких как ЛДФ и флуоресцентная спектроскопия, для получения более полной и многогранной информации о состоянии микроциркуляции и метаболизма. Однако, несмотря на очевидные преимущества такого комплексного подхода, до настоящего времени остаются недостаточно изученными взаимосвязи и динамика параметров окислительного метаболизма и микроциркуляторного кровотока в тканях пальца при изменении положения верхней конечности. Проведение подобных исследований является актуальной задачей, так как оно позволит установить новые диагностические критерии для оценки адаптационных резервов организма и выявления ранних, доклинических стадий различных заболеваний.

Важно отметить, что основные параметры, регистрируемые методом ЛДФ находятся под влиянием множества факторов, к которым относятся пол и возраст испытуемого, наличие хронических заболеваний, текущий психоэмоциональный статус, температура окружающей среды и другие. Эта высокая вариабельность создает серьезные трудности для воспроизводимости результатов и требует тщательного контроля условий проведения эксперимента. Для нивелирования влияния случайных факторов и повышения

достоверности данных могут применяться специальные методы предварительной стандартизации условий, включающие функциональную подготовку организма, или многократное повторение однотипных проб с последующей статистической обработкой результатов.

Таким образом, разработка и внедрение стандартизированных протоколов, комбинирующих возможности лазерной доплеровской флоуметрии для оценки перфузии и флуоресцентной спектроскопии для оценки метаболического статуса тканей в условиях функциональных нагрузок, представляет собой перспективное направление в современной функциональной диагностике. Получаемые при этом данные могут существенно расширить наши представления о физиологии и патофизиологии периферического кровообращения и открыть новые возможности для ранней диагностики и мониторинга эффективности терапии широкого спектра сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [110, 111].

1.6 Лазерная доплеровская флоуметрия веноуло-артериолярного рефлекса, вызванного изменением положения руки

Веноуло-артериолярный рефлекс (ВАР) представляет собой сложный физиологический механизм регуляции микроциркуляторного кровотока, обеспечивающий поддержание оптимального баланса между притоком артериальной крови и оттоком венозной в пределах микрососудистого русла [97,112]. Данный рефлекс играет критически важную роль в предотвращении развития тканевых отеков и поддержании гомеостаза интерстициальной жидкости [18]. Современные исследования показывают, что в реализации ВАР принимают участие как местные, автономные механизмы регуляции на уровне микрососудов, так и центральные влияния, опосредованные вегетативной нервной системой. Физиологическая сущность рефлекса заключается в координированном взаимодействии между веноулярным и артериолярным звеньями микрососудистой сети: увеличение давления или напряжения сдвига

в венах приводит к констрикции артериол, что ограничивает приток крови и предотвращает избыточную фильтрацию в межклеточное пространство.

Одним из ключевых молекулярных механизмов, лежащих в основе ВАР, является синтез и высвобождение эндотелием венул вазоактивных веществ, в частности оксида азота (NO), который обладает выраженным сосудорасширяющим действием и модулирует тонус артериол [113]. Вместе с тем, существует альтернативная точка зрения, согласно которой ВАР может быть отнесен к проявлениям местного симпатического аксон-рефлекса, что подчеркивает сложность и многокомпонентность его регуляции [114]. Экспериментальные данные подтверждают, что различные воздействия на веноулярное звено, включая локальное введение вазоактивных препаратов или изменение трансмурального давления, закономерно отражаются на состоянии и тонусе артериол, причем выраженность этих изменений существенно модулируется активностью симпатической нервной системы [97, 28, 115].

Интенсивность проявления ВАР демонстрирует выраженную зависимость от анатомической локализации сосудистого русла. Наиболее ярко данный рефлекс выражен в сосудах нижних конечностей, что объясняется действием значительных гравитационных сил и высокими значениями трансмурального давления в условиях ортостаза [15]. Классические экспериментальные модели для изучения ВАР в нижних конечностях включают опускание ноги на 50 см ниже уровня сердца или использование специального наклонного стола, что приводит к значительному повышению венозного давления и, как следствие, запускает механизм рефлексорной артериолярной констрикции, проявляющейся снижением перфузии [97, 116, 117]. В противоположность этому, изменение положения верхних конечностей, в частности поднятие руки выше уровня сердца, вызывает выраженную вазодилатацию, достигающую 50%, в то время как опускание руки приводит к вазоконстрикции порядка 35% [118].

Возрастные изменения сосудистой системы оказывают существенное влияние на характеристики ВАР [119]. У лиц пожилого возраста отмечается

менее выраженный рост сосудистого сопротивления в ответ на ортостатическую нагрузку, что связывают с возрастным снижением эластичности сосудов и ослаблением механизмов нейрогенной регуляции. Формирование сосудистого ответа при изменении положения конечности обеспечивается сложным взаимодействием миогенных и эндотелиальных механизмов ауторегуляции с возможным участием центральных влияний, о чем свидетельствует активизация кардиального и дыхательного компонентов variability ритма сердца при проведении ортостатической пробы. В условиях свободного венозного оттока может наблюдаться кратковременная фаза дилатации как при подъеме, так и при опускании конечности [120, 121], хотя некоторые исследования регистрируют и противоположные реакции [117], что указывает на значительную variability индивидуальных ответов.

Нарушения функционирования ВАР играют важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. При артериальной гипертензии ключевым нарушением микроциркуляции является затруднение венозного оттока и развитие венозного застоя, что усугубляет течение заболевания [85,122]. Нормальное функционирование ВАР способствует стабилизации системного артериального давления, компенсируя возможный дефицит механизмов ауторегуляции [123]. Значительные нарушения ВАР наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа [123, 124]. Эти нарушения приводят к развитию нейропатии вследствие изменения в свойствах симпатических волокон и снижения общей реактивности микрососудов [125,126]. Специальные исследования вейвлет-когерентности колебаний кожного кровотока, свидетельствуют о нарушении координации между функционированием сердца и кожной гемодинамикой [127].

Несмотря на относительно хорошую изученность ВАР в нижних конечностях, реакции микрососудистого русла верхних конечностей исследованы в значительно меньшей степени. Это определяет актуальность и

необходимость дальнейших комплексных исследований в данной области с применением современных методов функциональной диагностики, таких как лазерная доплеровская флоуметрия, позволяющих получить новую информацию о механизмах регуляции периферического кровообращения и их нарушениях при различных патологических состояниях.

2. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца в зависимости от внешней температуры и положения руки

В представленном разделе изложены результаты изучения изменения параметров кровотока микроциркуляторного русла при одновременном использовании пробы с изменением положения руки и теплового стресса.

2.1 Материалы и методы

Исследование выполнено на группе из 20 участников исследования (10 девушек и 10 юношей) в возрасте 21-23 года без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование было одобрено Комитетом по Этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол №9 от 4.04.2023 г.) и проводилось в клинических условиях под медицинским наблюдением. Все участники подписали информированное согласие перед началом эксперимента.

Эксперимент проводился в два этапа: первоначально при температуре воздуха $20 \pm 1^\circ\text{C}$, затем при стрессовой для организма температуре $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Для измерения показателей микроциркуляции (перфузии) использовали портативный ЛДФ-анализатор "ЛАЗМА ПФ" (Россия), оснащенный одночастотным лазером с длиной волны 850 нм и мощностью излучения не более 1 мВт, обеспечивающим глубину проникновения в кожу около 1-1,2 мм [108, 109].

На рисунке 2 показан внешний вид установки для измерений и анализа ЛДФ-сигнала с использованием анализатора «ЛАЗМА ПФ», размещенным на подушечке пальца руки.

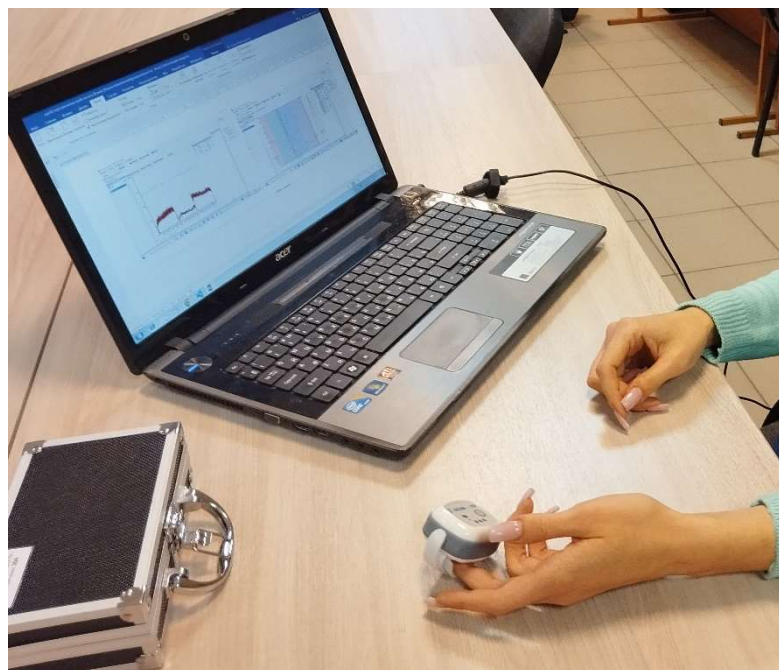


Рис. 2. Установка для измерений и анализа ЛДФ-сигнала с использованием анализатора «ЛАЗМА ПФ»

На первом этапе у каждого участника регистрировали ЛДФ-сигналы при различных положениях руки в условиях температуры $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Участник исследования располагался на стуле, а его правая рука укладывалась на стол, так чтобы она находилась на уровне сердца. На подушечку указательного пальца правой руки участнику исследования надевался ЛДФ прибор. Далее записывалась ЛДФ-грамма продолжительностью 1 минута для каждого из положений руки: на уровне сердца и опущенной. Для положения поднятой руки записывалась ЛДФ-грамма продолжительностью 30 секунд, что соответствует времени развития постуральных веноартериолярных реакций (5-10 секунд). Расчёт значения микроциркуляции проводился путём определения среднего значения перфузии для каждой позиции руки человека.

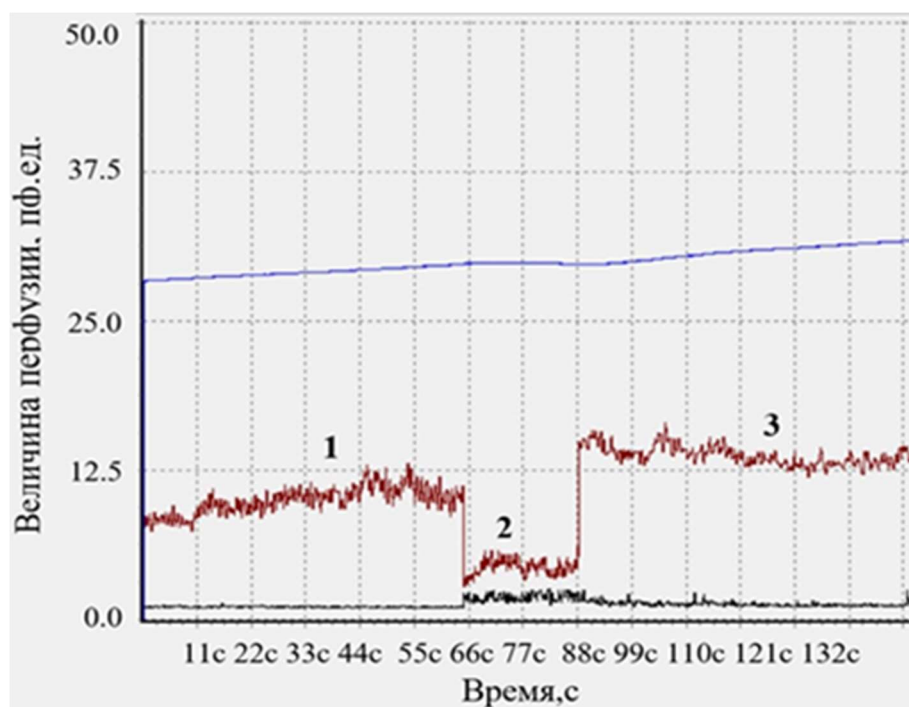
На втором этапе исследования участника исследования располагали в помещении с температурой воздуха $30 \pm 1^\circ\text{C}$. В течение 10 минут у участника исследования происходила температурная адаптация при нагревании тела. В последующем участника исследования совершал аналогичные действия руки с датчиком, что и во время первого этапа исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.). Рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$). Для сравнения показателей между разными положениями руки применяли t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а для оценки влияния температуры - критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

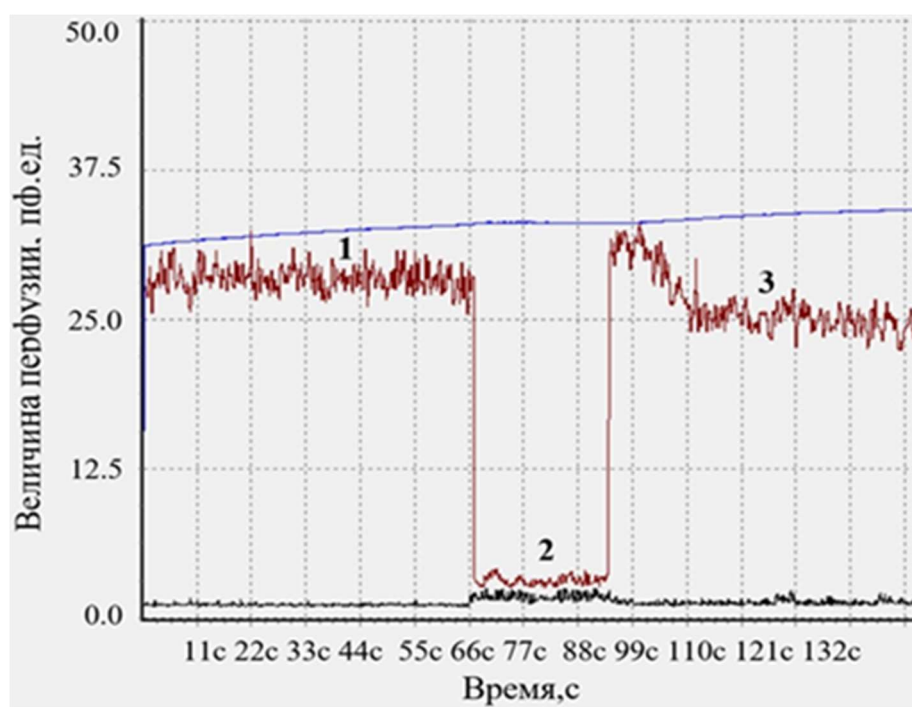
2.2 Результаты исследования влияния температуры окружающей среды на проведение пробы с изменением положения руки

На рисунке 3 приведены ЛДФ-граммы для трёх положений руки относительно уровня сердца одного из участников исследования при температуре воздуха $20 \pm 1^\circ\text{C}$ и $30 \pm 1^\circ\text{C}$ соответственно.

Из рисунка 3 видно, что при переводе руки из положения 1 (на уровне сердца) в положение 2 (рука поднята вверх) наблюдалось уменьшение величины показателя микроциркуляции, что обусловлено уменьшением трансмурального давления в конечности руки. При изменении положения руки из 2-го в 3-е (рука опущена вниз) наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции, что обусловлено повышением трансмурального давления в конечности руки, увеличением объёма артериальной и венозной крови в конечности.



a



б

Рис. 3. ЛДФ-грамма испытуемого при температуре воздуха в комнате: *a* – 20 ± 1 °C, *б* – 30 ± 1 °C, для трёх положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца. Показатель микроциркуляции (красная линия), сигнал датчика движения (черная линия), кривая температуры (синяя линия)

На рисунке 4 показаны разбросы значений микроциркуляции в перфузионных относительных единицах для 20 участников исследования при различных положениях руки с датчиком и температурой воздуха в помещении 20 ± 1 °C и 30 ± 1 °C. Увеличение медианного значения перфузии на рис.4б для 1-го положения руки (на уровне сердца) и 3-го положения руки (рука опущена вниз) объясняется уменьшением тонуса гладких мышц сосудистой системы человека с увеличением температуры воздуха.

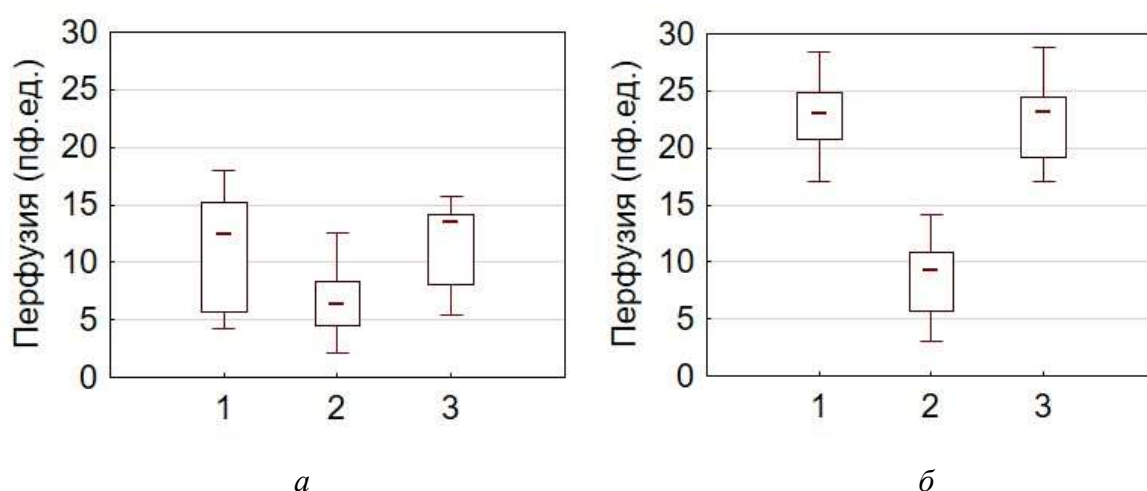


Рис.4. Разброс величины перфузии в группе испытуемых из 20 человек при температуре воздуха в комнате: *а* – 20 ± 1 °C, *б* – 30 ± 1 °C, для трёх положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца

При проведении первого этапа с температурой воздуха в комнате 20 ± 1 °C у группы по *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок были обнаружены статистически значимые результаты. Так для 1-го (на уровне сердца) и 2-го (рука поднята вверх) положения руки $t = 6.16$ ($p < 0.001$). Разница между медианными значениями для 1-го и 2-го положения руки составила 6.0 пф.ед. Для 2-го и 3-го (рука опущена вниз) положения руки абсолютное значение $t = 8.5$ ($p < 0.001$). Разница между медианными значениями для 2-го и 3-го положения руки составила 7.1 пф.ед.

Результаты исследования показали увеличение статистически значимых отличий во время второго этапа эксперимента при температуре воздуха 30 ± 1 °C. Так для 1-го (на уровне сердца) и 2-го (рука поднята вверх) положения руки $t = 13.5$ ($p < 0.0001$). Разница между медианными значениями для 1-го и 2-го положения руки составила 13.7 пф.ед. Для 2-го и 3-го (рука опущена вниз) положения руки абсолютное значение $t = 15.6$ ($p < 0.0001$). Разница между медианными значениями для 2-го и 3-го положения руки составила 13.9 пф.ед.

В таблице 1 приведены результаты сравнительного анализа величины перфузии между одинаковыми положениями руки с датчиком при двух температурах воздуха в помещении.

Таблица 1 Значения перфузии между одинаковыми положениями руки с датчиком при температуре воздуха 20 ± 1 °C и 30 ± 1 °C соответственно.

Характеристика	Температура воздуха 20 ± 1 °C	Температура воздуха 30 ± 1 °C	р-значение
Положение 1 рука на уровне сердца	11.1 ± 4.8 12.5 [5.7, 15.2]	22.7 ± 3.3 23.1 [20.7, 24.9]	$p < 0.001$
Положение 2 рука опущена	6.7 ± 3.3 6.5 [4.5, 8.3]	8.7 ± 3.3 9.4 [5.7, 10.9]	$p > 0.05$
Положение 3 рука поднята	11.7 ± 3.6 13.6 [8.1, 14.2]	22.4 ± 3.3 23.3 [19.2, 24.5]	$p < 0.001$

Как показано в таблице 1, анализ сравнительных данных между первым и вторым этапами исследования выявил статистически значимые различия по критерию Вилкоксона для положений руки на уровне сердца и поднятой руки

(в обоих случаях $p < 0,001$). При температуре окружающей среды 30 ± 1 °C и положении руки на уровне сердца было зарегистрировано увеличение медианного значения перфузии на 10,6 перфузионных единиц по сравнению с аналогичным положением при температуре 20 ± 1 °C. В положении руки ниже уровня сердца медианное значение перфузии возросло на 2,9 перфузионных единиц, а в положении выше уровня сердца - на 9,7 перфузионных единиц по сравнению с соответствующими положениями при температуре 20 ± 1 °C.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение температуры окружающей среды приводит к усилению различий в показателях микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки у всех участников исследования, причем эти различия становятся статистически значимыми. Пребывание в помещении с температурой 30 ± 1 °C вызывает дилатацию сосудов и изменение их тонуса, что объясняет увеличение значений микроциркуляции, выраженных в относительных перфузионных единицах.

Проведение исследования при температуре воздуха 30 ± 1 °C позволило получить более однородные и выраженные реакции у участников исследования при выполнении постуральной пробы. Данный эффект объясняется уменьшением влияния исходного тонуса сосудистой системы на результаты измерений.

2.3 Выводы

В ходе исследования были выявлены статистически значимые изменения показателей кровотока в микроциркуляторном русле верхней конечности в зависимости от положения руки относительно уровня сердца. Поднятие руки сопровождалось снижением перфузии, тогда как опускание руки приводило к ее увеличению.

Тепловое воздействие вызывает изменение функционального резерва кровообращения микроциркуляторного русла и modulates сосудистый тонус. Реакция артериальной гемодинамики на тепловое воздействие проявляется в снижении тонуса сосудистой системы, что приводит к расширению артериол и увеличению количества функционирующих капилляров.

Результаты исследования демонстрируют усиление статистически значимых различий между различными положениями руки при повышении температуры воздуха в помещении. Для положений руки на уровне, выше и ниже уровня сердца при температуре 20 ± 1 °C была установлена статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента для зависимых выборок ($p < 0,001$). При температуре 30 ± 1 °C для этих же положений руки уровень значимости различий составил $p < 0,0001$.

Сравнительный анализ данных первого этапа исследования (при температуре 20 ± 1 °C) и второго этапа (при температуре 30 ± 1 °C) показал статистически значимые различия ($p < 0,001$) по критерию Вилкоксона для положений руки на уровне сердца и поднятой руки.

Комплексный анализ изменений показателей кровотока в микроциркуляторном русле при одновременном использовании нескольких функциональных проб может служить основой для исследований, направленных на оценку адаптационного потенциала системы кровообращения и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии

Оценка параметров кровообращения в микрососудах кожи и окислительного метаболизма биологических тканей дает возможность прогнозировать развитие микроциркуляторных нарушений в организме, оценивать степень их выраженности и контролировать эффективность проводимой терапии.

В данном разделе представлены результаты одновременного анализа параметров, характеризующих окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови в пальце руки при изменении положения руки.

3.1 Материалы и методы исследования

В исследовании приняла участие группа из 10 добровольцев мужского пола в возрасте от 21 до 40 лет. Все участники были предварительно обследованы и признаны здоровыми, без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями исключения из исследования являлись: курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, острые респираторные заболевания, а также прием спазмолитических препаратов.

Измерения проводились в контролируемых условиях при температуре воздуха $23 \pm 1^\circ\text{C}$. Испытуемые находились в положении сидя. На дистальную фалангу среднего пальца правой руки устанавливался измерительный комплекс "ЛАЗМА ПФ" (производство Россия). Комплекс также включал канал флуоресцентной спектроскопии, обеспечивающий регистрацию интенсивности обратного рассеяния на длине волны 365 нм (A365), соответствующей возбуждению флуоресценции кофермента НАДН, и

измерения амплитуды флуоресценции на длине волны 460 нм (A_{460}) [108, 109].

Для оценки состояния окислительного метаболизма тканей использовался метод флуоресцентной спектроскопии с определением амплитуды флуоресценции кофермента НАДН ($A_{\text{надн}}$) по формуле:

$$A_{\text{надн}} = \frac{A_{460}}{A_{365}}. \quad (1)$$

Дополнительно рассчитывался показатель окислительного метаболизма (ПОМ) в относительных единицах [24]:

$$\text{ПОМ} = \frac{M_{\text{нутр}}}{A_{\text{надн}}}, \quad (2)$$

где $M_{\text{нутр}}$ – значение нутритивного кровотока:

$$M_{\text{нутр}} = \frac{M_{\text{пм}} \cdot A_{\text{м}}}{A_{\text{н}} + A_{\text{с}}}, \quad (3)$$

$M_{\text{пм}}$ – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции; $A_{\text{м}}$, $A_{\text{н}}$, $A_{\text{с}}$ – амплитуды осцилляций кровотока, соответствующие диапазонам миогенных, нейрогенных и сердечных колебаний.

Протокол исследования предусматривал регистрацию параметров микроциркуляции при двух положениях верхней конечности: стандартном положении "на уровне сердца" и при вертикальном поднятии руки. Непрерывная запись ЛДФ-грамм осуществлялась в течение 18 минут по следующей схеме: начальные 3 минуты - рука в положении "на уровне сердца", последующие 3 минуты - в положении "вверх", после чего рука возвращалась в исходное положение. Указанный цикл измерений повторялся трижды, что обеспечило трехкратную регистрацию сигнала в каждом из

изучаемых положений. В положении с поднятой конечностью рука фиксировалась ассистентом для минимизации мышечного напряжения.

Для анализа полученных данных ЛДФ-граммы разделялись на шесть временных интервалов с последующей обработкой каждого интервала с использованием специализированного программного обеспечения комплекса "ЛАЗМА-ПФ", включающего алгоритмы вейвлет-анализа. Длительность анализируемых интервалов была оптимизирована для корректной оценки параметров колебаний кровотока в миогенном и нейрогенном частотных диапазонах. Переходные процессы длительностью приблизительно 30 секунд исключались из анализа.

Амплитуды колебаний кровотока определялись по вейвлет-спектрам соответствующих участков ЛДФ-грамм в частотных диапазонах нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) регуляции. Анализ эндотелиальных колебаний не проводился в связи с недостаточной продолжительностью записей для надежной оценки данного компонента, а также из-за возможного дискомфорта участников исследования при длительном поддержании положения с поднятой конечностью.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.). Для сравнения количественных показателей в двух зависимых выборках применялся критерий Вилкоксона, что обусловлено характером распределения данных. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

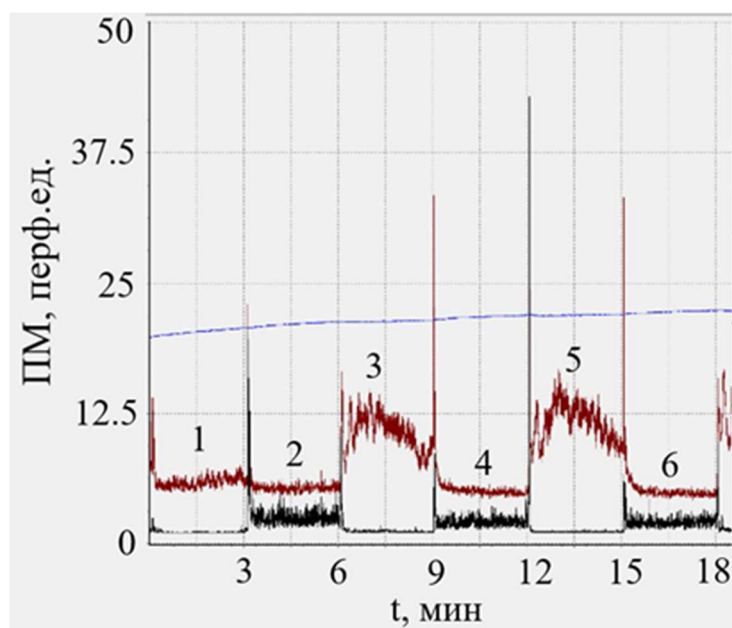
3.2 Результаты исследования микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани

На рисунке 5 представлены ЛДФ-граммы двух участников исследования в возрасте 22 и 40 лет, зарегистрированные при различных положениях верхней конечности: позиции 1, 3, 5 соответствуют положению "на уровне сердца", а позиции 2, 4, 6 - положению "вверх". На графиках кривая показателя микроциркуляции отображена красной линией, сигнал датчика движения представлен черной линией в нижней части, а динамика температуры в области измерения показана синей линией в верхней части.

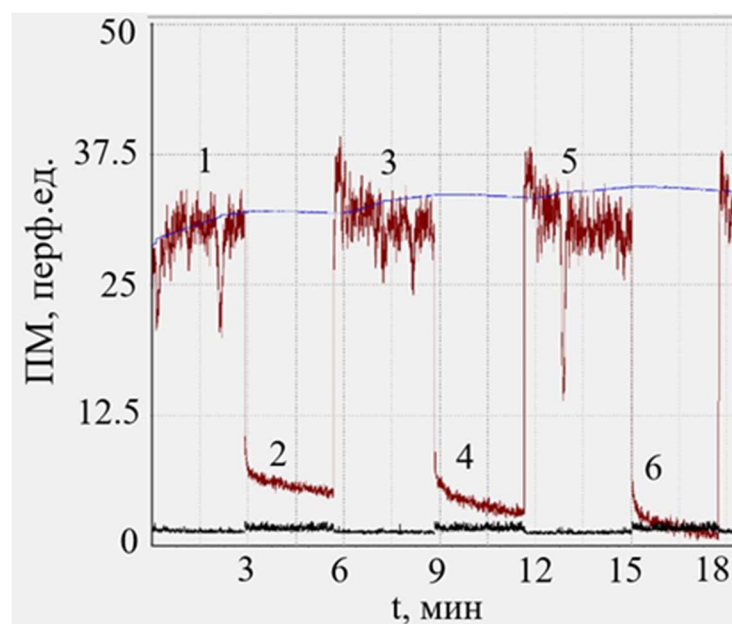
Рисунок 6 демонстрирует графики показателя микроциркуляции (ПМ) для 10 участников исследования. Анализ представленных зависимостей позволяет выявить закономерность: при переходе из горизонтального положения в вертикальное наблюдается снижение средних значений ПМ, в то время как обратный переход сопровождается увеличением данного показателя. Обнаруженные гемодинамические изменения могут быть объяснены снижением артериального давления в приподнятой конечности и ускорением венозного оттока [128-130].

У 22-летнего участника (рис. 5а) было зарегистрировано относительно низкое исходное значение ПМ. Первоначальный переход из положения 1 в положение 2 сопровождался незначительным снижением показателя, однако при последующих сменах положения наблюдалось увеличение амплитуды изменений, обусловленное усилением кровенаполнения при возврате в горизонтальное положение.

У 40-летнего испытуемого (рис. 5б) исходные значения ПМ в положении "на уровне сердца" были значительно выше, что привело к минимальным изменениям показателя при повторных подъемах конечности. Развитие гиперемии при возвращении руки в горизонтальное положение может быть связано с вазодилатацией и активацией механизмов, аналогичных наблюдаемым при постокклюзионной гиперемии [131].



a



б

Рис. 5. Примеры ЛДФ-сигналов при изменении положения руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца», 2,4,6 – рука с датчиком при поднятой конечности в положении «вверх», для двух участников исследования: *a* – возраст участника исследования 22 года, *б* – возраст участника исследования 40 лет.

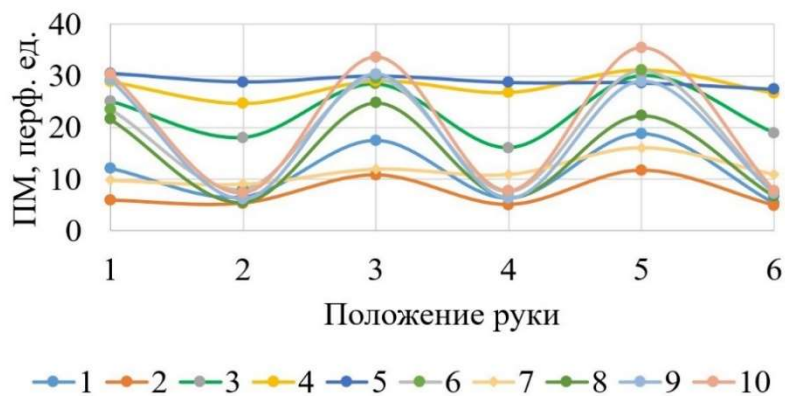


Рис. 6. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) при изменении положения руки для 10 участников исследования

Статистический анализ выявил достоверные различия ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) между положениями руки для показателя ПМ во всех циклах измерений.

На рисунке 7 представлена динамика амплитуды флуоресценции кофермента НАДН для 10 участников, а на рисунке 8 - изменения показателя окислительного метаболизма (ПОМ). Рисунок 9 демонстрирует усредненные значения параметров ПМ (1), АНАДН (2) и ПОМ (3) по всей выборке.

На рис. 7 представлена динамика амплитуды флуоресценции кофермента НАДН.

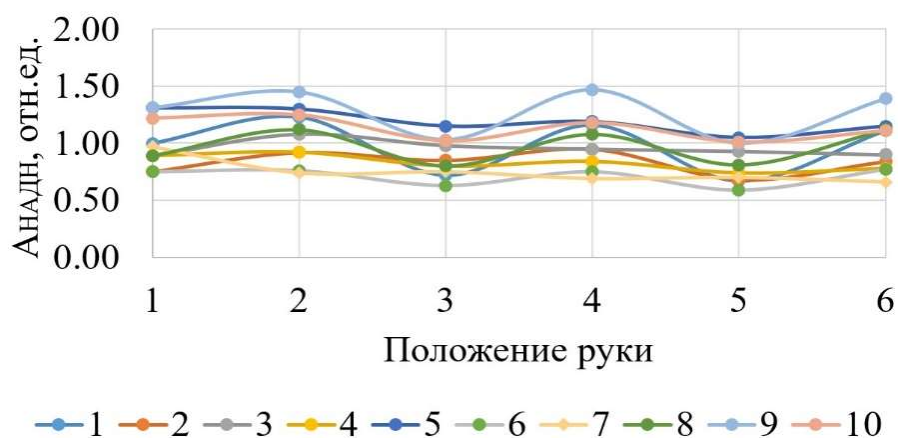


Рис. 7. Динамика флуоресценции кофермента АНАДН при изменении положения руки для 10 участников исследования

На рис. 8 представлена динамика изменения показателя окислительного метаболизма (ПОМ).

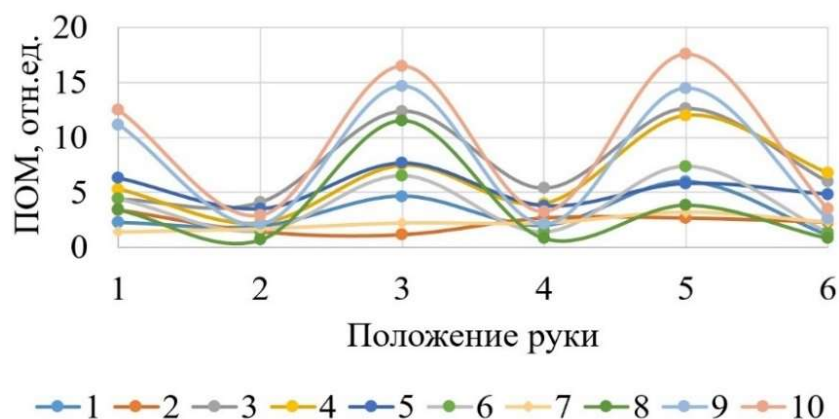


Рис. 8. Динамика показателя окислительного метаболизма (ПОМ) при изменении положения руки 10 участников исследования

На рис. 9 представлена динамика изменения усредненных по всем участникам исследования значения параметров ПМ (1), $A_{\text{НАДН}}$ (2), ПОМ (3).

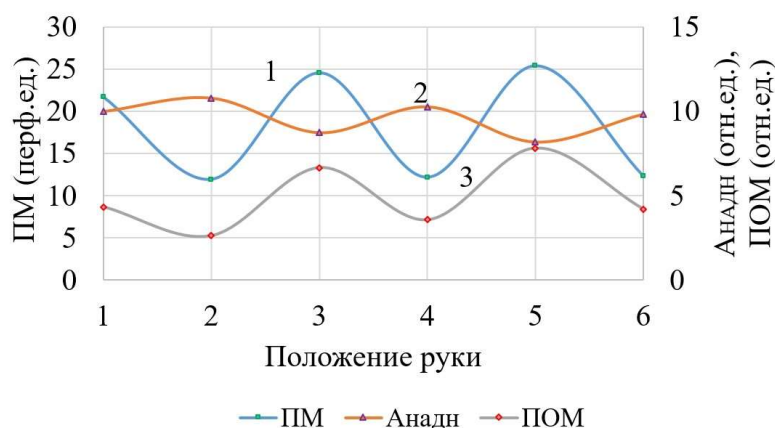


Рис. 9. Динамика значений параметров ПМ (1), $A_{\text{НАДН}}$ (2), ПОМ (3) усредненных по группе участников исследования

Анализ усредненных данных, представленных на рисунке 9, выявил характерные колебания изучаемых параметров. Наблюдается устойчивая тенденция к возрастанию значений показателя микроциркуляции (ПМ) и показателя окислительного метаболизма (ПОМ) при каждом последующем

положении руки «на уровне сердца». Смена положения конечности из горизонтального в вертикальное сопровождалась закономерным снижением усредненных значений: ПМ уменьшался на 12 перфузионных единиц, а ПОМ - на 7 относительных единиц. Параллельно фиксировалось увеличение концентрации кофермента НАДН на 3 относительные единицы.

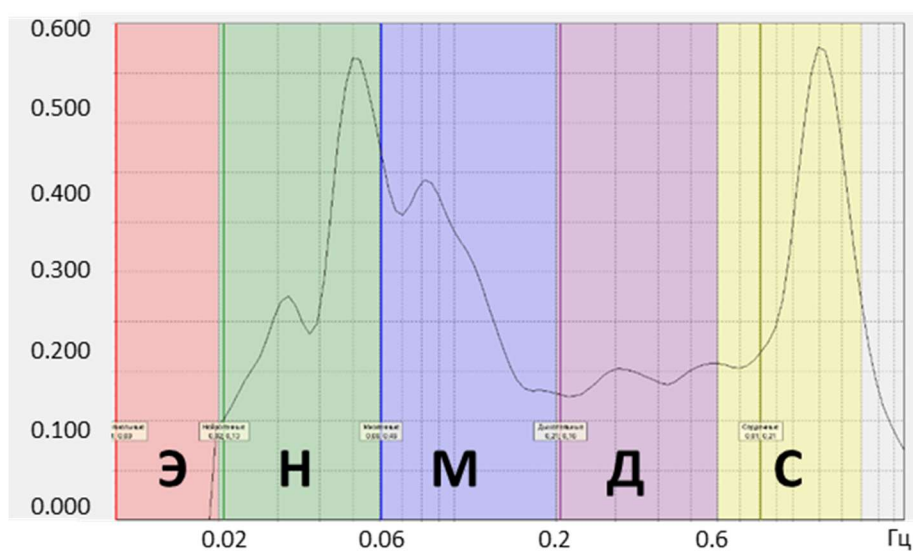
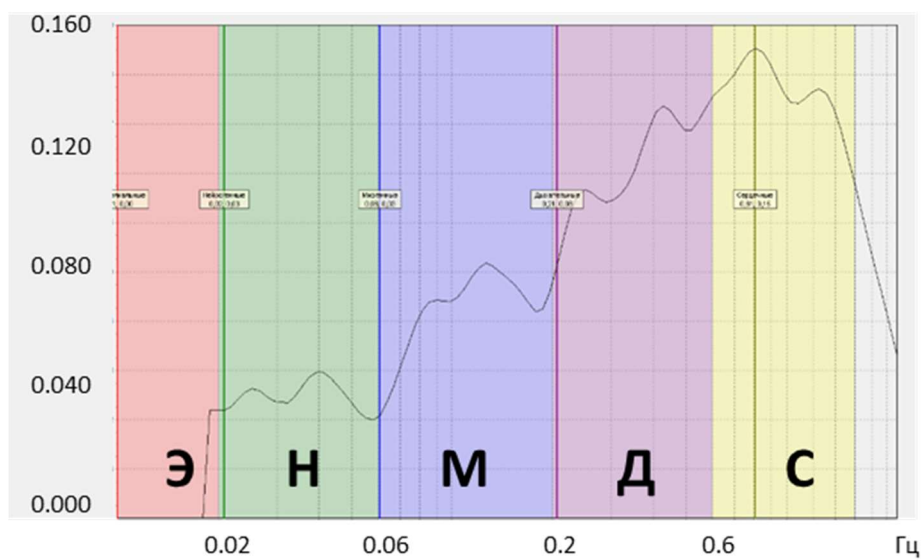
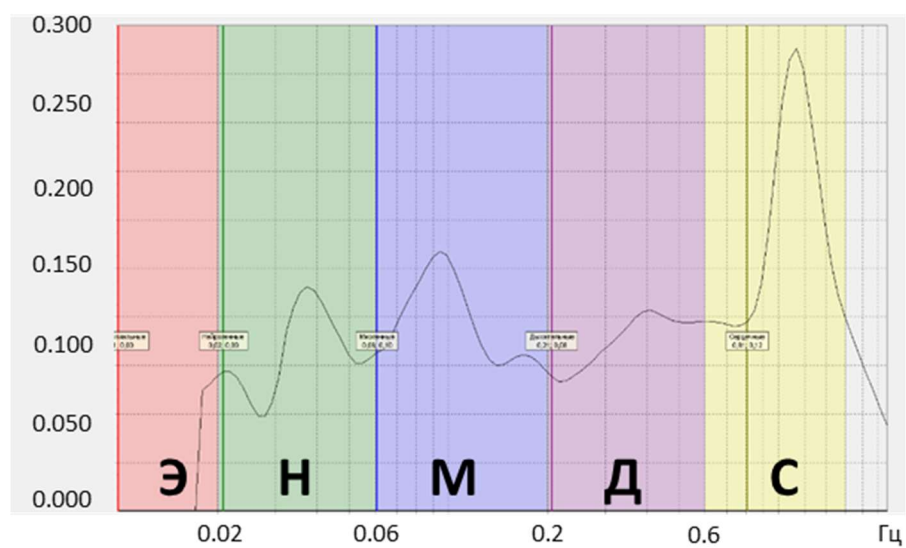
Важно отметить выраженную фазовую взаимосвязь между параметрами: изменения флуоресценции НАДН происходили в противофазе с синхронными изменениями ПМ и ПОМ.

Статистический анализ данных по коферменту НАДН выявил достоверные различия ($p < 0,05$) между положениями руки, за исключением первого цикла измерений (положения 1-2), где значимость не достигала порогового уровня ($p > 0,05$). Наблюдалась устойчивая тенденция к уменьшению p -значения с каждым последующим циклом измерений, при этом статистическая значимость сохранялась, начиная со второго цикла.

Для параметра ПОМ статистически значимые различия ($p < 0,05$) регистрировались при каждой смене положения руки во всех без исключения циклах измерений.

Анализ ритмов ЛДФ-грамм, приведенных на рис. 3, проводился с использованием вейвлет анализа временных интервалов, соответствующих каждому положению руки, исключая 10 секундный переходной процесс.

На рис. 10 приведены вейвлет-спектры для 6 положений руки для участника исследования 22 лет.



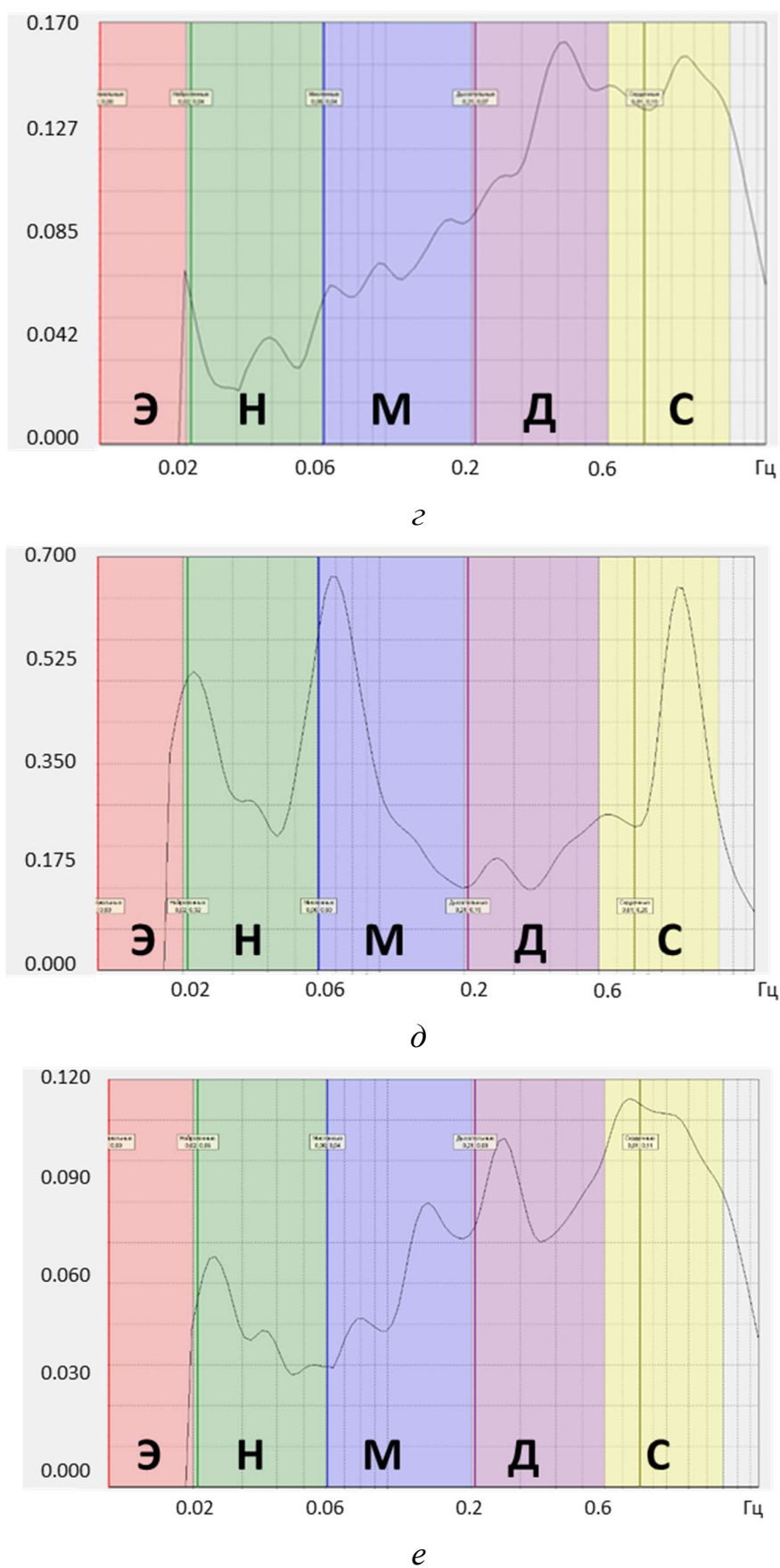


Рис.10. Вейвлет-спектры для 6 положений руки участника исследования 22 лет: *а*, *в*, *д* – рука с датчиком «на уровне сердца»; *б*, *г*, *е* – рука с датчиком в положении «вверх» (соответствует положениям руки 1-6 на рис. 3 а)

Вейвлет-спектры разделены на 5 областей, характеризующих влияние 5 факторов на ритмы колебаний кровотока: Э – эндотелиальный диапазон (0,01-0,02 Гц), Н – нейрогенный диапазон (0,02-0,06 Гц), М – миогенный диапазон (0,06-0,2 Гц), Д – дыхательный диапазон (0,2-0,6 Гц) и С – сердечный диапазон (0,6-2,0 Гц). По оси абсцисс откладываются значения частот в логарифмическом масштабе в герцах. В каждой из этих областей ищется максимальное значение, которое является параметром ритмов колебаний данной области. Например, как видно из рис. 10 а, амплитуда миогенных колебаний Ам в положении 1 руки с датчиком «на уровне сердца» составляла 0.16 отн. ед., а в положении 5 руки с датчиком на том же уровне увеличилась до значения 0.69 отн. ед. (рис. 10 д). Следовательно у этого участника исследования с исходным низким уровнем амплитуды миогенных колебаний произошло увеличение амплитуды миогенных колебаний после проведения проб с изменением положения руки.

На рис. 11 приведены графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний Ан, амплитуды миогенных колебаний Ам, амплитуды дыхательных колебаний Ад и амплитуды сердечных колебаний Ас при изменении положения руки 1-6 у участника исследования 22 лет.

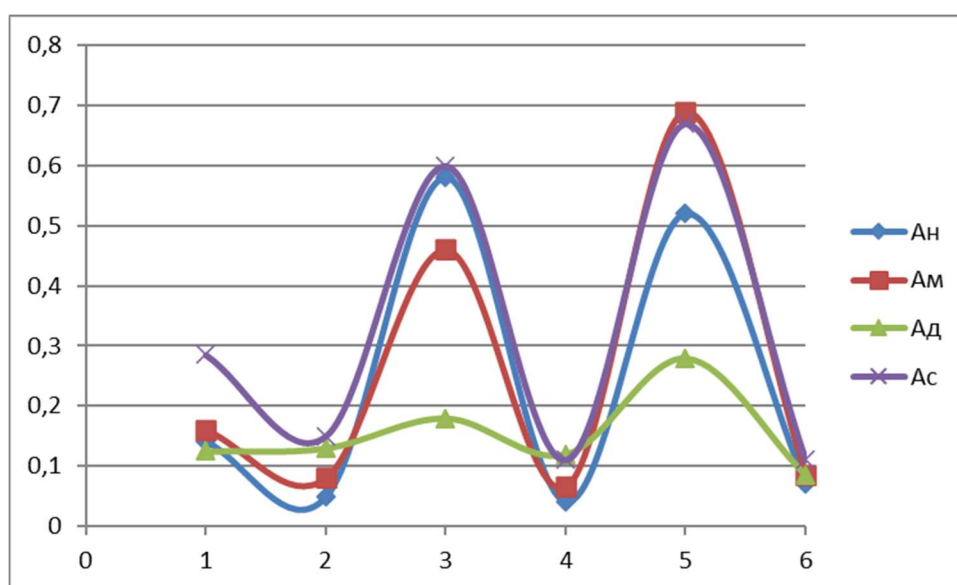
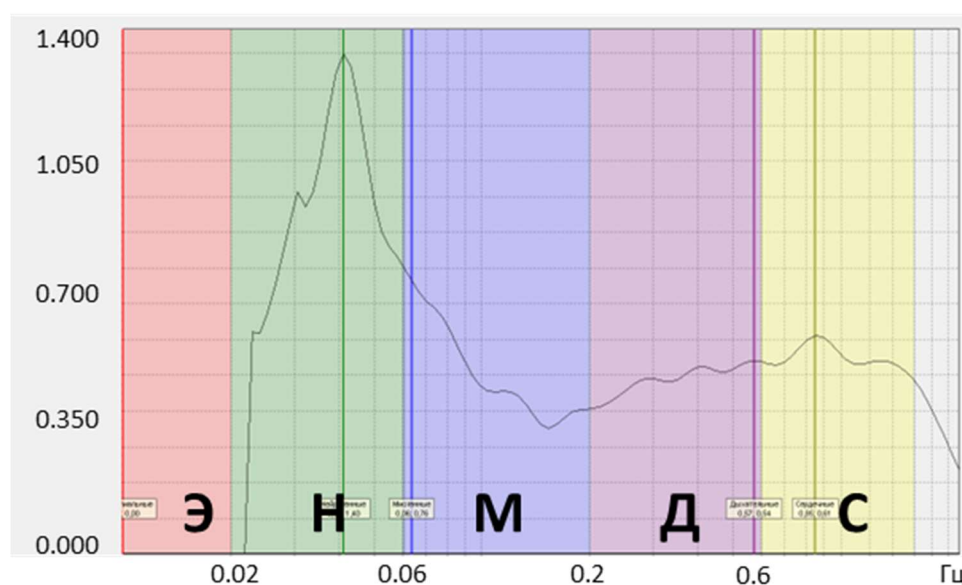


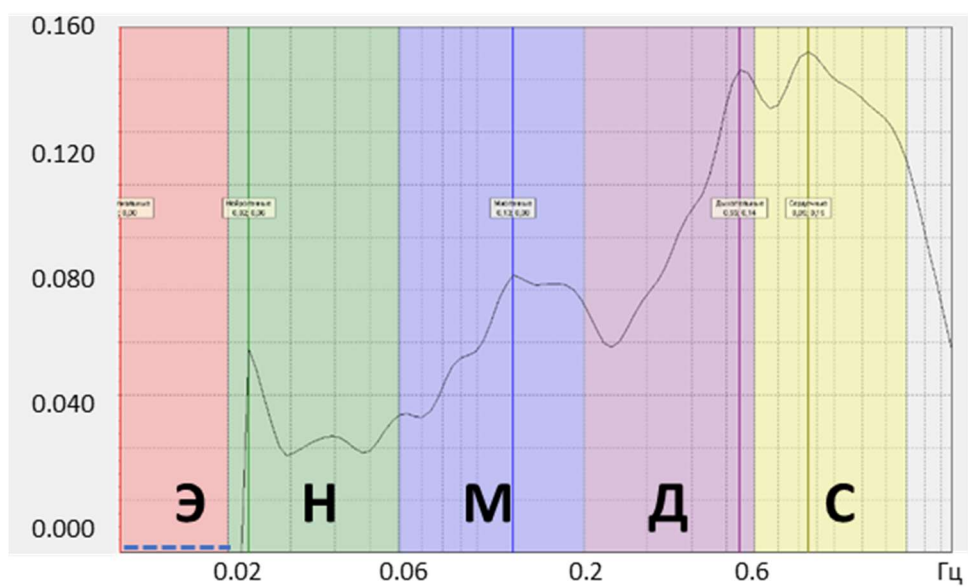
Рис. 11. Графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n , амплитуды миогенных колебаний A_m , амплитуды дыхательных колебаний A_d и амплитуды сердечных колебаний A_c при изменении положения руки 1-6 у участника исследования 22 лет

Как видно из рис. 11, в результате проведения функциональной пробы, связанной с изменением положения руки с датчиком из «на уровне сердца» в положение «вверх», значительно выросли амплитуды и нейрогенных и миогенных ритмов колебаний микроциркуляции артериальной сосудистой системы.

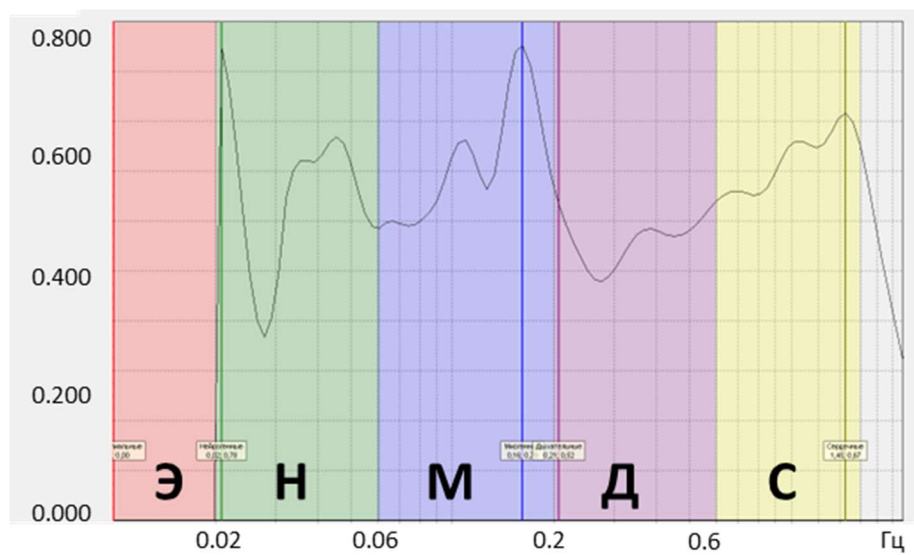
На рис. 12 приведены вейвлет-спектры для 6 положений руки для участника исследования 40 лет.



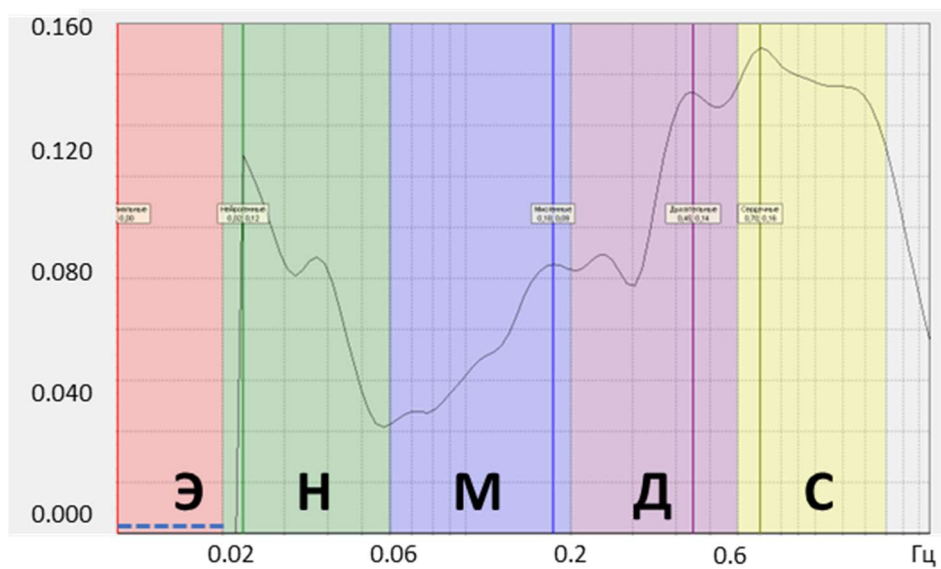
a



б



в



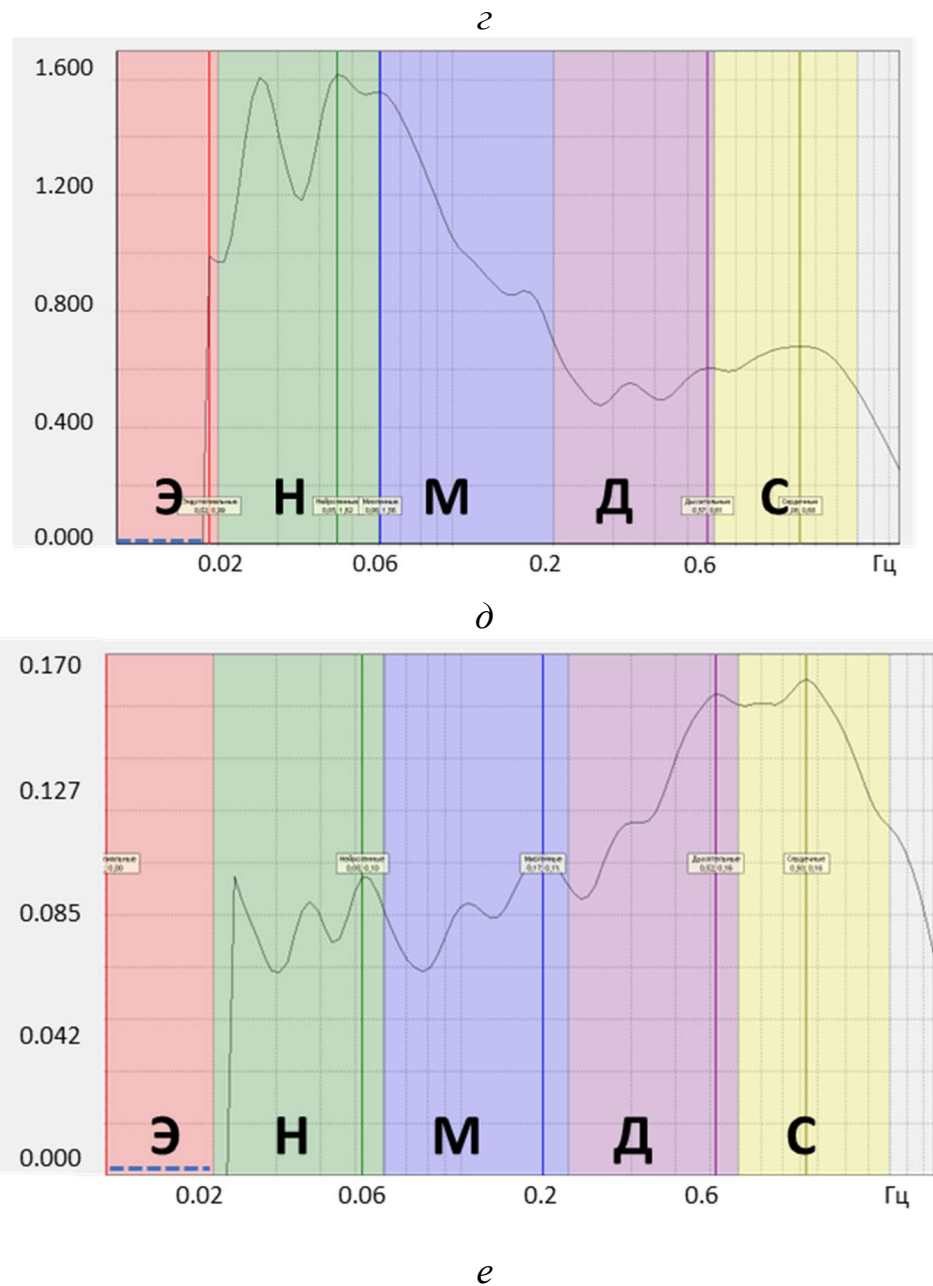


Рис.12. Вейвлет-спектры для 6 положений руки участника исследования 40 лет: *а, в, д* – рука с датчиком «на уровне сердца»; *б, з, е* – рука с датчиком в положении «вверх» (соответствует положениям руки 1-6 на рис.3 б)

Как видно из рис. 12, амплитуда нейрогенных колебаний A_n в положении 1 руки с датчиком «на уровне сердца» составляла 1.4 отн. ед. (рис. 12 а), потом она уменьшилась до величины 0.78 отн. ед. (рис. 12 в) и затем снова возросла до значения 1.62 (рис. 12 д). Следовательно у этого участника исследования с высоким исходным уровнем амплитуды нейрогенных

колебаний произошло сначала адаптация к проводимым пробам, а затем увеличение амплитуды нейрогенных колебаний после проведения проб с изменением положения руки.

На рис. 13 приведены графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n , амплитуды миогенных колебаний A_m , амплитуды дыхательных колебаний A_d и амплитуды сердечных колебаний A_c при изменении положения руки 1-6 у участника исследования 40 лет.

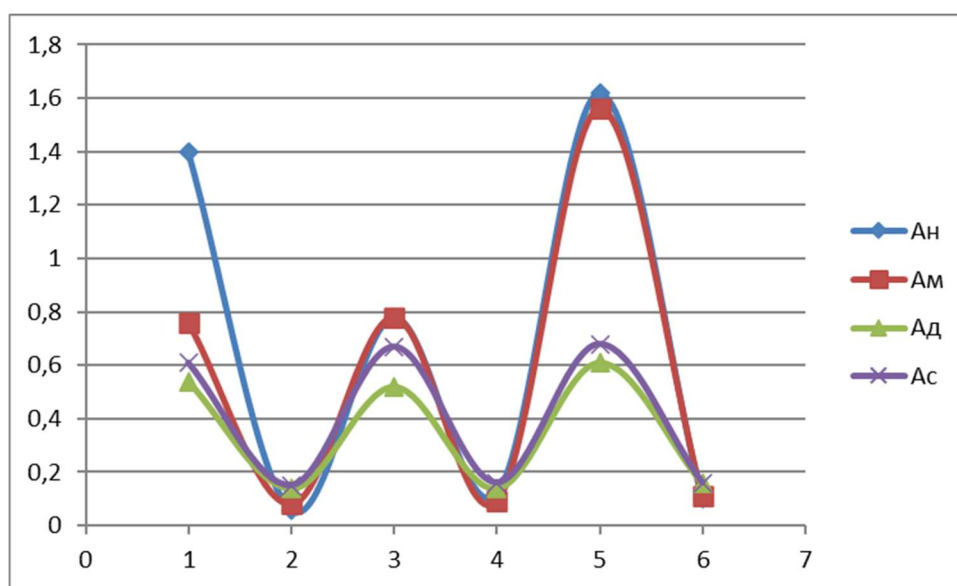


Рис. 13. Графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n , амплитуды миогенных колебаний A_m , амплитуды дыхательных колебаний A_d и амплитуды сердечных колебаний A_c при изменении положения руки 1-6 у участника исследования 40 лет

Как видно из рис.13, в результате проведения функциональной пробы, связанной с изменением положения руки с датчиком из «на уровне сердца» в положение «вверх», значительно выросла только амплитуд миогенных ритмов колебаний микроциркуляции артериальной сосудистой системы.

На рис. 14 приведены графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n для 10 участников исследования.

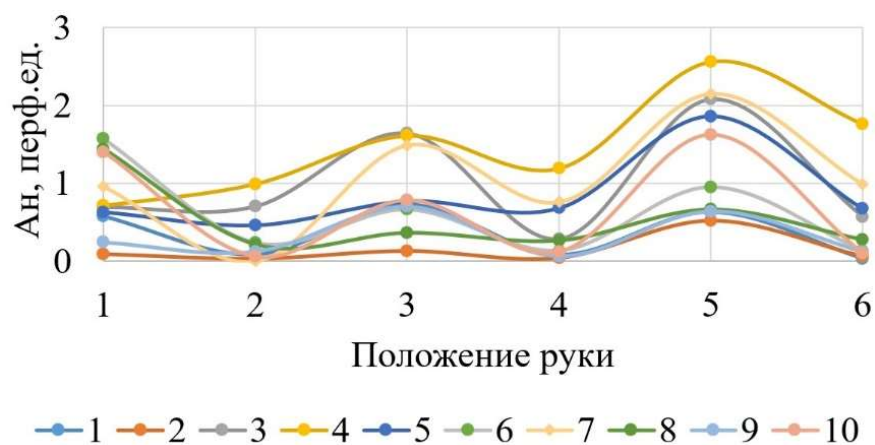


Рис. 14. Динамика амплитуды нейрогенных колебаний (Ан) при изменении положения руки для 10 участников исследования

На рис. 15 приведены графики изменения амплитуды миогенных колебаний Ам для 10 участников исследования.

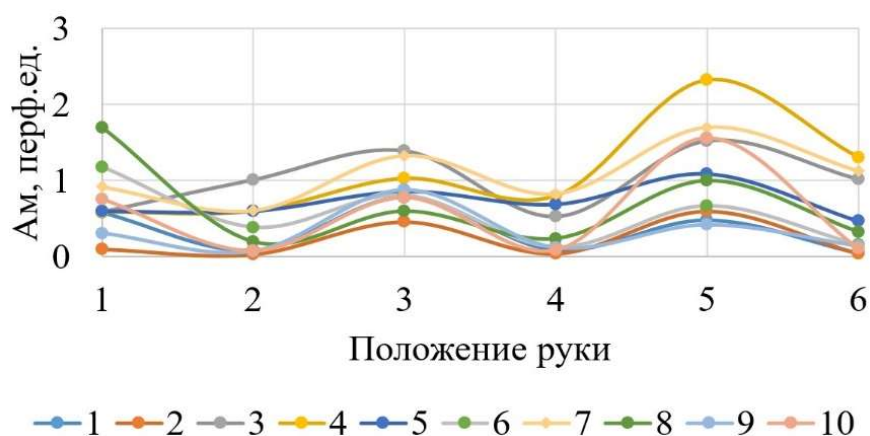


Рис. 15. Динамика амплитуды миогенных колебаний (Ам) при изменении положения руки для 10 участников исследования

На рис. 16 приведены графики изменения усредненных по всем участникам исследования амплитуд нейрогенных колебаний Ан и амплитуд миогенных колебаний Ам.

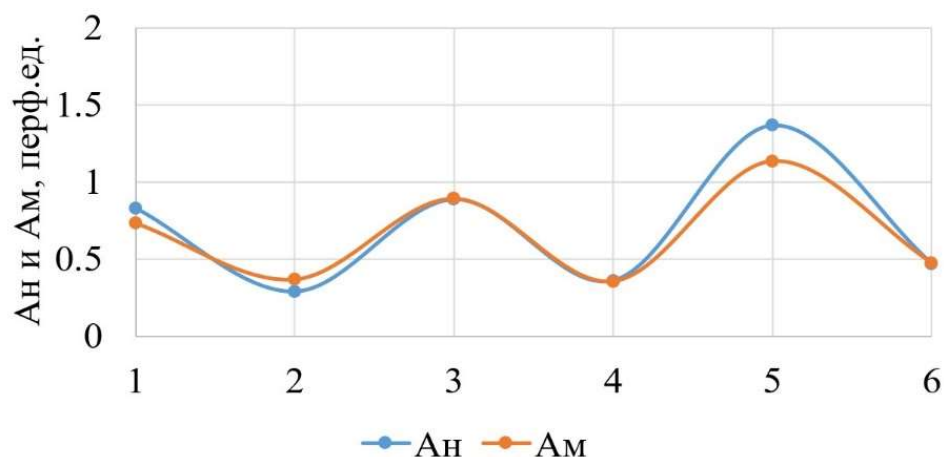


Рис. 16. Динамика амплитуд нейрогенных (Ан) и миогенных (Ам) колебаний, усредненных по группе участников исследования

Анализ амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микроциркуляторного русла демонстрирует выраженную зависимость от изменения положения верхней конечности (рис. 16). При подъеме конечности наблюдается статистически значимое снижение средних значений амплитуд колебаний микроциркуляции. Особый интерес представляет динамика изменений: разница между показателями в положениях "на уровне сердца" и "вверх" была минимальной во время первого этапа измерений и последовательно возрастала на двух последующих этапах.

Статистическая обработка данных подтвердила достоверность изменений амплитуд нейрогенных (Ан) и миогенных (Ам) колебаний при каждой смене положения руки на всех трех этапах исследования ($p < 0,05$).

На рисунке 17 представлены диаграммы разброса значений показателя микроциркуляции, НАДН и ПОМ для двух положений руки: позиции 1,3,5 соответствуют положению "на уровне сердца", а позиции 2,4,6 - положению "вверх".

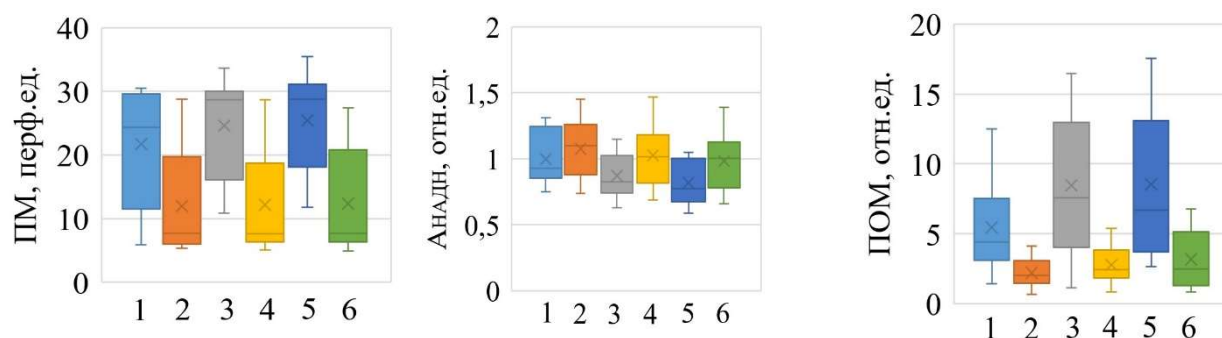


Рис. 17. Разброс значений ПМ, А_{НАДН} и ПОМ при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2,4,6 – рука с датчиком в положении «вверх»

Анализ данных показывает, что вариабельность показателей микроциркуляции в различных положениях руки и на разных этапах пробы остается относительно стабильной. При этом наблюдается разнонаправленная динамика других параметров: разброс значений НАДН имеет тенденцию к уменьшению при повторных пробах, тогда как вариабельность ПОМ, напротив, увеличивается. Наибольший разброс значений ПОМ зарегистрирован в положении "на уровне сердца" на третьем этапе исследования.

Рисунок 18 иллюстрирует диаграммы разброса амплитуд нейрогенных (Ан) и миогенных (Ам) колебаний для двух положений руки.

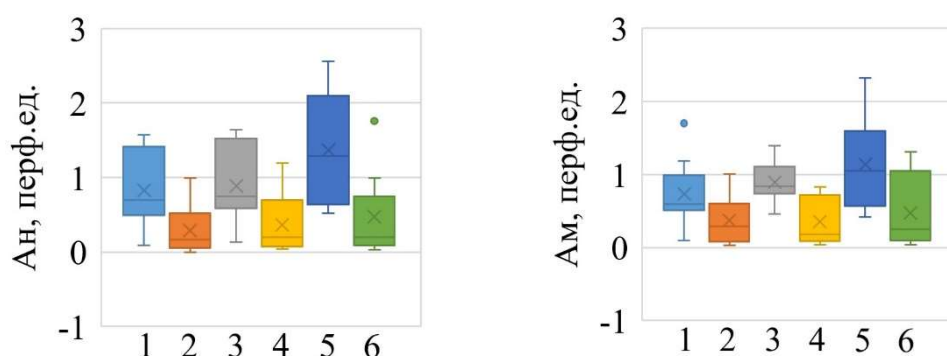


Рис. 18. Разброс амплитуды нейрогенных колебаний (Ан) и амплитуды миогенных колебаний (Ам) при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2,4,6 – рука с датчиком в положении «вверх»

Анализ данных, приведенных на рисунке 18, выявляет увеличение variability обоих параметров к третьему этапу исследования. При этом амплитуда нейрогенных колебаний демонстрирует наибольший разброс в положении "на уровне сердца", тогда как variability миогенных колебаний увеличивается как в горизонтальном положении, так и при поднятой конечности.

3.3 Обсуждение

Проведенное исследование динамики параметров гемодинамики микроциркуляторного русла и данных флуоресцентной спектроскопии демонстрирует хорошую согласованность с литературными данными, описывающими изменения показателей микроциркуляции при изменении положения конечности [98, 128, 129, 132-134], а также с вариациями амплитуды флуоресценции кофермента НАДН [23, 135-139]. Важным результатом является установление факта, что трехкратное выполнение функциональной пробы существенно повышает достоверность получаемых данных, причем наибольшая надежность результатов достигается во втором и третьем циклах измерений.

Динамика показателя микроциркуляции (рис. 5) находится в хорошем соответствии с известными изменениями артериального давления при перемене положения руки [128, 129, 132]. Вариации амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний в микрососудах (рис. 14, 15, 16) также демонстрируют корреляцию с изменениями показателей микроциркуляции. Снижение микроциркуляции при подъеме руки из положения "на уровне сердца" в положение "вверх" связано с уменьшением артериального кровотока и вазоконстрикцией, что сопровождается снижением амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, что соответствует результатам предыдущих исследований [71, 73, 128, 129]. Наблюдаемые расхождения с данными некоторых работ [97, 130, 132] могут быть объяснены различиями в технических характеристиках используемого оборудования.

В отличие от поведения показателя микроциркуляции, амплитуда флуоресценции кофермента НАДН демонстрирует противоположную динамику (рис. 11, 13). Это явление объясняется тем, что при достаточной оксигенации (высокой перфузии) уровень НАДН снижается благодаря его активному использованию в процессах окислительного фосфорилирования.

При недостатке кислорода уровень НАДН повышается вследствие замедления его окисления в отсутствие конечного акцептора электронов [139]. В положении "на уровне сердца" в митохондриях происходит активное окислительное фосфорилирование, НАДН окисляется до НАД⁺, что поддерживает клеточный метаболизм и производство АТФ [140-142]. При положении "вверх" и дефиците кислорода окислительное фосфорилирование замедляется, что приводит к накоплению НАДН в митохондриях [143-145].

Показатель окислительного метаболизма (рис. 4, 5) демонстрирует сходную с перфузией динамику при проведении проб [146], но показывает увеличение изменений усредненных значений между положениями руки с каждым повторением пробы. При этом показатель ПОМ в основном отражает динамику перфузии, а не собственно окислительного метаболизма. В условиях сохраненной перфузии метаболизм может оцениваться непосредственно по флуоресценции НАДН без коррекции на перфузию.

Анализ вариабельности измеряемых параметров (ПМ, АНАДН, ПОМ, Ан и Ам) выявил различные закономерности. Разброс показателя ПМ (рис. 17) в положении "на уровне сердца" уменьшается при повторных пробах. Разброс значений АНАДН (рис. 18) больше в положении "вверх", что свидетельствует о повышенной чувствительности этого параметра к изменениям окислительного метаболизма при снижении кровотока. Разброс значений ПОМ (рис. 17) больше в положении "на уровне сердца" и возрастает с каждой пробой, указывая на увеличивающуюся роль окислительного метаболизма в состоянии покоя.

Разброс значений Ан (рис. 18) больше в положении "на уровне сердца" и увеличивается с повторениями, что свидетельствует о симпатической активации гладкомышечных клеток сосудов. Разброс значений Ам (рис. 18) больше в положении "вверх" и возрастает при повторных пробах, отражая активацию миогенного ответа на колебания трансмурального давления [129]. Важно отметить, что представленные результаты получены на группе здоровых участников исследования, и при различных сосудистых

заболеваниях динамика исследованных параметров может существенно отличаться.

3.4 Выводы

Проведенные исследования позволили установить, что для получения достоверных результатов при использовании пробы с изменением положения конечности недостаточно однократного измерения микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. На результаты оказывают влияние различные факторы: пол, возраст, наличие заболеваний, психологическое состояние, температура окружающей среды, прием лекарственных препаратов, а также исходный уровень микроциркуляции. Многократное повторение пробы позволяет компенсировать влияние исходного уровня микроциркуляции и повышает воспроизводимость результатов.

Важным диагностическим параметром является амплитуда флуоресценции кофермента НАДН, регистрируемая методом флуоресцентной спектроскопии. Этот параметр обладает высокой чувствительностью к локальным изменениям кровотока, вызванным сужением сосудов или окклюзией.

Показатель окислительного метаболизма демонстрирует сходную с перфузией динамику при проведении проб, отражая изменения как кровотока, так и метаболических процессов.

4. Влияние веноуло-артериолярного рефлекса на показатель микроциркуляции крови и ритмы колебаний кровотока при проведении последовательности проб с изменением положения руки

4.1 Введение

Актуальность исследования влияния веноуло-артериолярного рефлекса на показатель микроциркуляции крови и ритмы колебаний кровотока при проведении последовательности проб с изменением положения руки обусловлена фундаментальной ролью данного механизма в регуляции периферического кровообращения. Веноуло-артериолярный рефлекс представляет собой ключевой компонент местной сосудистой ауторегуляции, обеспечивающий поддержание оптимального баланса между притоком артериальной крови и оттоком венозной в микрососудистом русле. Однако его конкретные проявления в верхних конечностях, особенно при повторяющихся изменениях положения руки, остаются недостаточно изученными по сравнению с нижними конечностями. Проведение последовательных функциональных проб позволяет выявить адаптационные возможности микроциркуляторной системы и динамику регуляторных процессов, что особенно важно для понимания компенсаторных механизмов при различных патологических состояниях. Исследование ритмических компонентов кровотока в контексте веноуло-артериолярного рефлекса предоставляет уникальную возможность оценить вклад различных уровней регуляции - миогенного, нейрогенного и эндотелиального - в формирование сосудистого ответа на ортостатическую нагрузку. Особую значимость данное направление приобретает в связи с разработкой новых неинвазивных диагностических методик, позволяющих оценивать состояние микроциркуляции в реальном времени. Полученные результаты могут иметь важное значение для ранней диагностики нарушений периферического кровообращения при таких распространенных заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и вегетативная дисфункция, где нарушения веноуло-

артериолярного рефлекса играют существенную роль в патогенезе микроциркуляторных расстройств. Кроме того, изучение динамических характеристик данного рефлекса при повторяющихся пробах может способствовать разработке новых критериев оценки функциональных резервов системы кровообращения и индивидуальных адаптационных возможностей организма.

В разделе приведены результаты исследований появления вено-артериолярного рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки по набору параметров, характеризующих динамику циркуляции крови в микрососудах пальца руки, методом лазерной доплеровской флоуметрии.

4.2 Материалы и методы исследования

Исследование проведено на двух группах участников исследования, одна из которых включала 7 здоровых молодых человек в возрасте 21-28 лет мужского пола, у которых не было проявления выраженного вено-артериолярного рефлекса в процессе проведения нагрузочной пробы, а вторая 7 человек в возрасте 45-65 лет, у которых вено-артериолярный рефлекс хорошо проявлялся.

Исследование выполнялось при комнатной температуре 23 ± 1 °C в положении сидя. Устройство "ЛАЗМА ПФ" (Россия) размещалось пальце правой руки [108, 109].

Параметры микроциркуляции измерялись при двух положениях руки: «на уровне сердца» и в положении «вверх» [99]. Запись ЛДФ-граммы проводилась непрерывно в течение 18 минут: в течение первых 3 минут рука с датчиком находилась «на уровне сердца», затем рука переводилась и удерживалась в положении «вверх» в течение следующих 3 минут, далее рука возвращалась в исходное положение и цикл измерений повторялся ещё два раза.

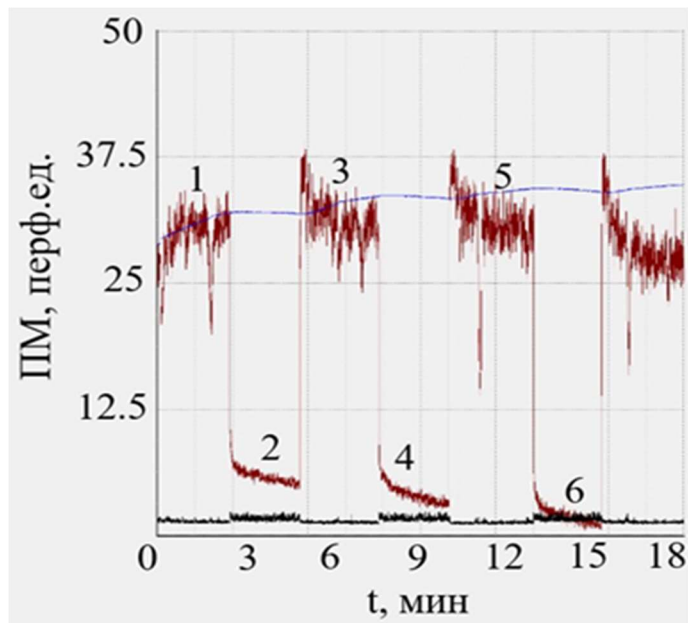
Записанная ЛДФ-грамма разбивалась на шесть частей, каждая из которых анализировалась с помощью прилагаемого к устройству «ЛАЗМА-ПФ» программного обеспечения, включающего спектральный вейвлет-анализ выбранных участков ЛДФ-граммы.

Величины амплитуд нейрогенных колебаний, миогенных колебаний Ам, дыхательных колебаний Ад и сердечных колебаний Ас определялись по значению максимальной величины вейвлет-спектра соответствующего участка ЛДФ-граммы в частотных диапазонах нейрогенной (0,02-0,06 Гц), миогенной (0,06-0,2 Гц), дыхательной (0,2-0,6 Гц) и сердечной (0,6-1,6 Гц) регуляций. Амплитуда эндотелиальных колебаний не рассчитывалась, поскольку временной интервал ЛДФ-граммы для нее был очень мал.

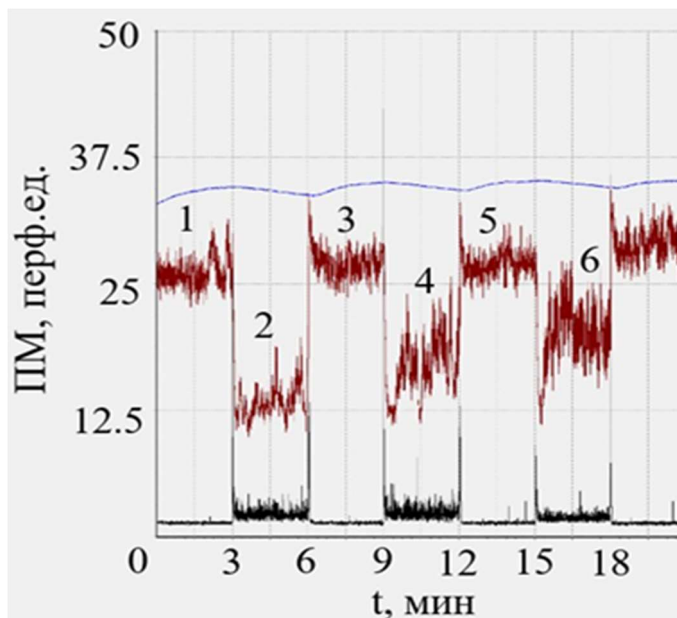
Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.). Сравнение количественных переменных в двух зависимых выборках проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона. Этот выбор обусловлен размером выборки, которая не имеет нормальное распределение. За уровень статистически значимых принимали изменения при $p < 0.05$.

4.3 Результаты исследования проявления вено-артериолярного рефлекса

ЛДФ-граммы двух участников исследования при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2,4,6 – рука с датчиком в положении «вверх» (рис. 19). Зависимость показателя микроциркуляции от времени выводилась красной линией, сигнал датчика движения обозначался черной линией (внизу), изменение температуры в области контроля микроциркуляции – синей линией (вверху).



а



б

Рис. 19. ЛДФ-граммы двух участников исследования при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца», 2,4,6 – рука с датчиком при поднятой конечности в положении «вверх», для двух участников исследования: а – возраст участника исследования 26 лет, б – возраст участника исследования 65 лет.

У обоих участников исследования в исходном положении наблюдался высокий уровень перфузии. При изменении положения руки из состояния «на уровне сердца» в положение «вверх» в первые секунды происходило резкое уменьшение показателя микроциркуляции для обоих участников исследования. Однако у первого участника исследования в течение следующих трех минут наблюдалось снижение показателя микроциркуляции и низкое значение среднеквадратического отклонения, а у второго участника исследования после резкого снижения наблюдается рост показателя микроциркуляции и высокое значение среднеквадратического отклонения.

Зависимости усредненных за три минуты (в каждом положении руки) значений показателя микроциркуляции приведены для 7 здоровых молодых участников исследования (рис.20 а) и 7 участников среднего и старшего возраста (рис.20 б). Зависимость усредненного по всей группе показателя микроциркуляции, при изменении положения руки здоровых молодых участников исследования приведена на рис. 20 в, а – участников среднего и старшего возраста на рис. 20 г.

Усредненные графики (рис. 20 в, г) показывают одинаковый характер изменения показателя микроциркуляции, проявляющийся в его уменьшении при поднимании руки и связанный с уменьшением как давления в сосудах конечности, так и объема циркулирующей в ней крови. Как видно из рис. 20 в, г, среднее значение показателя микроциркуляции было больше в группе участников среднего и старшего возраста, а размах изменения показателя микроциркуляции при изменении положения руки был больше у группы молодых участников исследования.

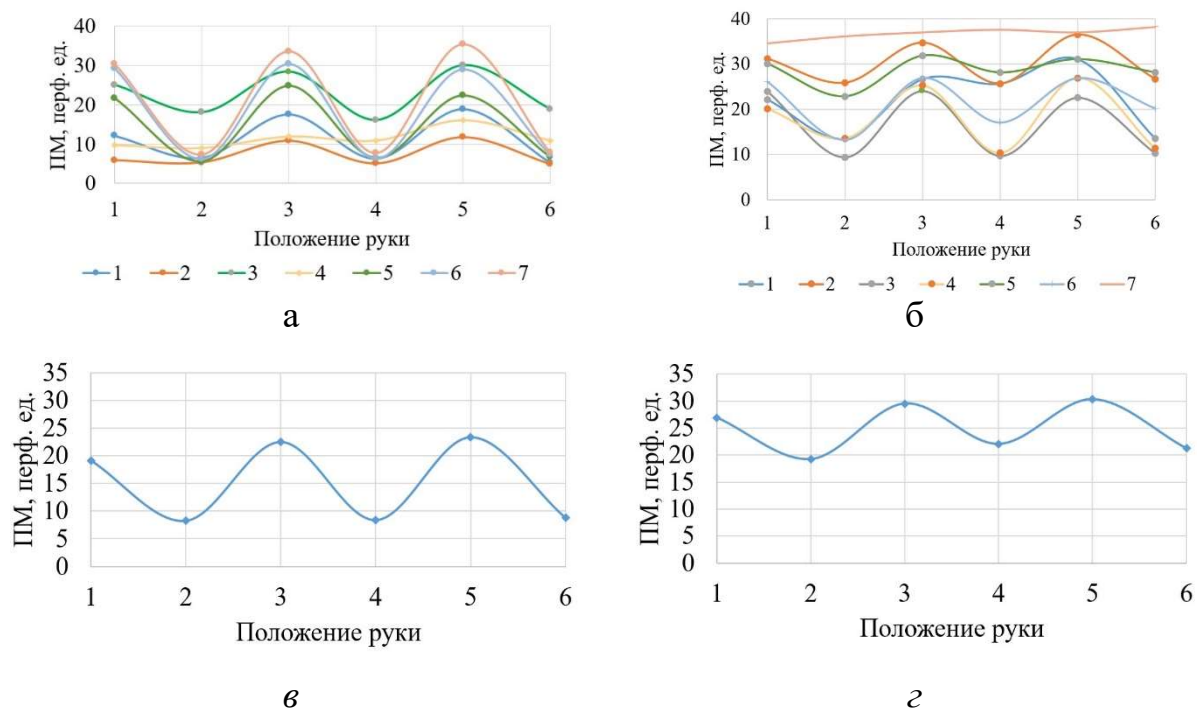


Рис. 20. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) при изменении положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненного по всей группе показателя микроциркуляции здоровых молодых участников исследования, *г* – участников среднего и старшего возраста

Для оценки статистической значимости использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок, и в каждом случае значение p было меньше 0.05. Показана статистически значимая разница между положениями руки «на уровне сердца» и «вверх».

На рис. 21 приведены зависимости изменения амплитуды нейрогенных колебаний от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста.

Как видно из рис. 21, зависимости изменения амплитуды нейрогенных колебаний у двух групп существенно различаются. Размах изменения амплитуд нейрогенных колебаний при изменении положения руки был больше у молодых участников исследования. Кроме того, в положении руки «вверх» у молодых участников исследования наблюдается уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний, в то время как у участников среднего и старшего возраста наблюдается ее увеличение. Причем с каждым следующим изменением положения руки это различие увеличивалось.

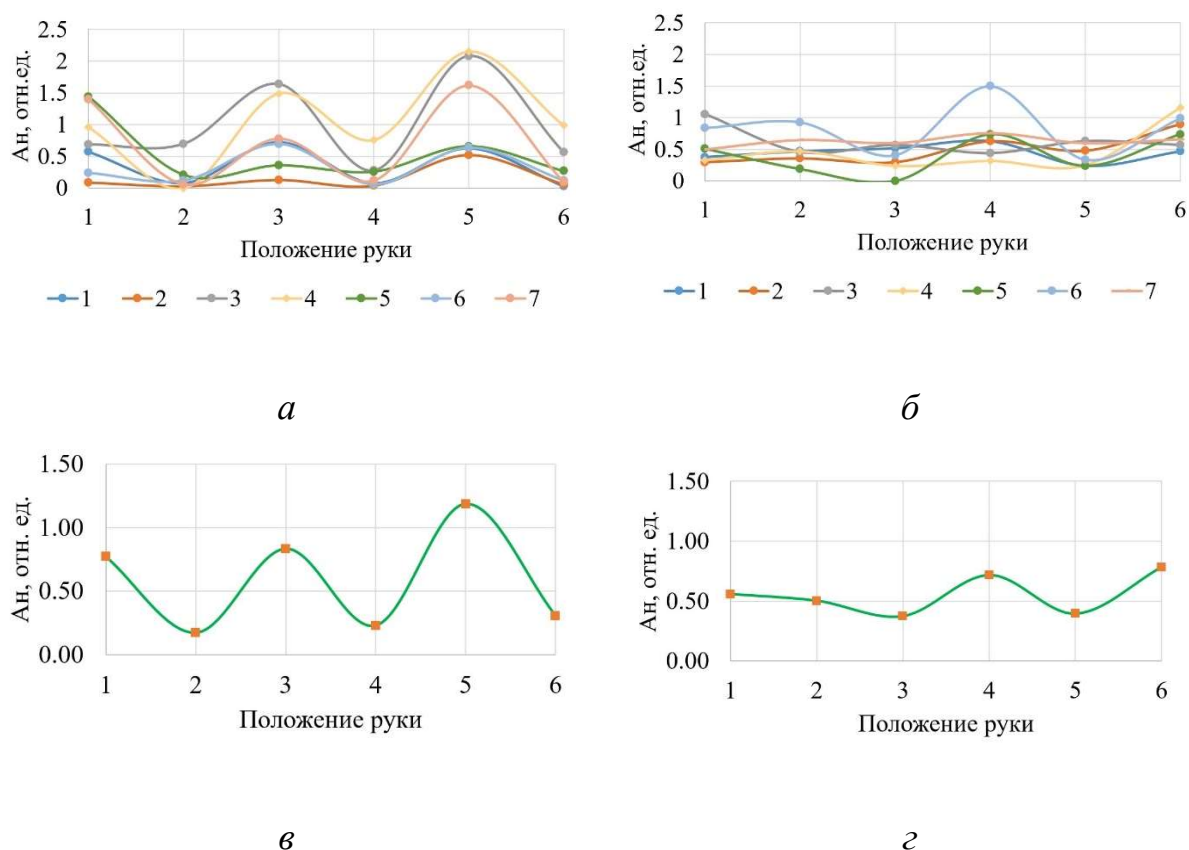


Рис. 21. Динамика амплитуды нейрогенных колебаний (Ан) при изменении положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды нейрогенных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста

На рис. 22 приведены зависимости изменения амплитуды миогенных колебаний от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды миогенных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста.

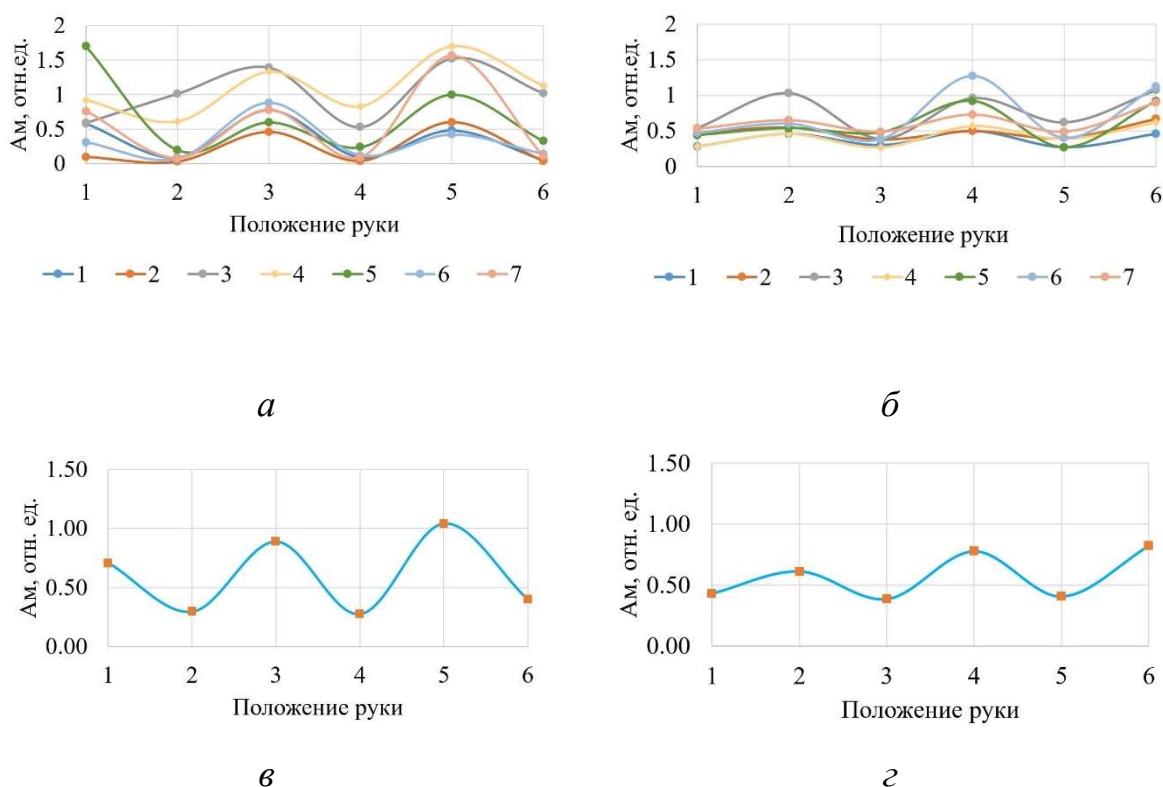


Рис. 22. Зависимости амплитуды миогенных колебаний (Ам) от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды миогенных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста

Как видно из рис.22, зависимости изменения амплитуды миогенных колебаний у двух групп также существенно различаются. В положениях руки «вверх» у группы молодых участников исследования наблюдается

уменьшение амплитуды миогенных колебаний, в то время как у группы участников среднего и старшего возраста наблюдается ее увеличение, и с каждым следующим изменением положения руки это различие увеличивается.

На рис. 23 приведены зависимости изменения амплитуды дыхательных колебаний Ад от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды дыхательных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста.

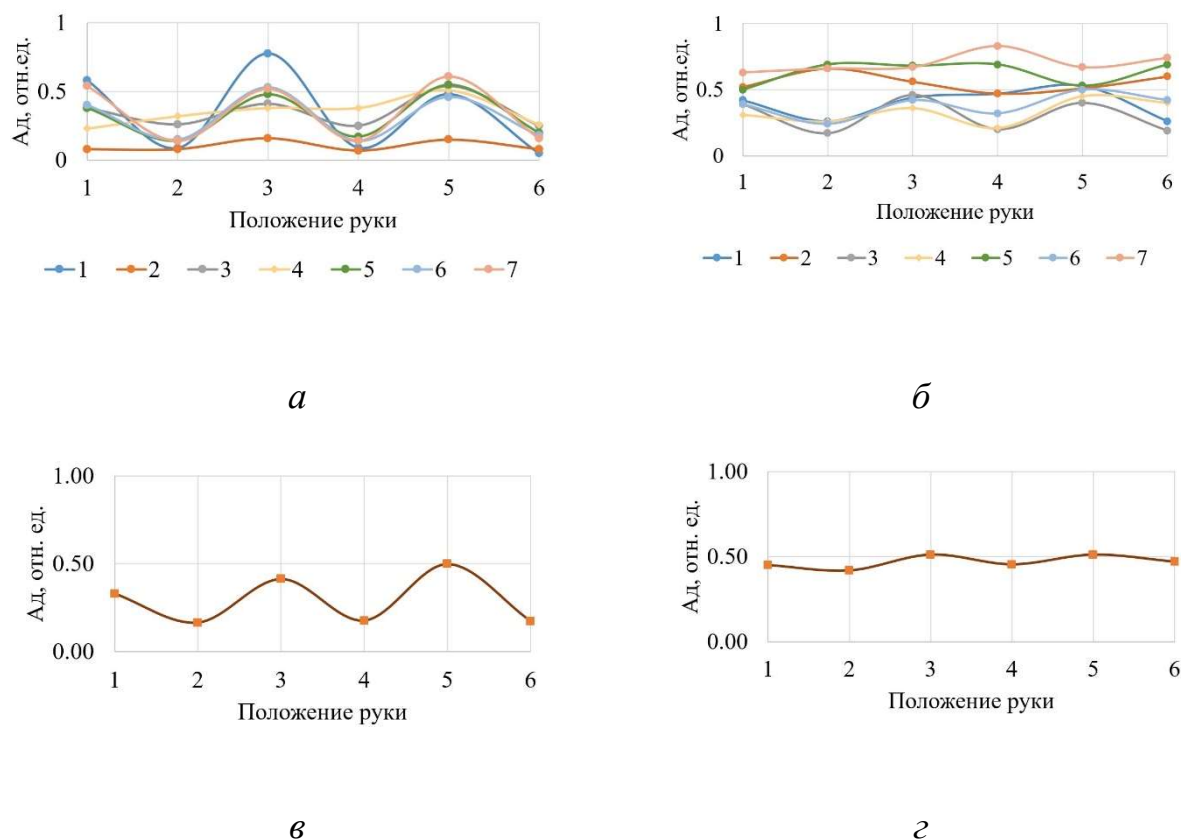


Рис. 23. Зависимости амплитуды дыхательных колебаний (Ад) от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды дыхательных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста

Как видно из рис.23 а-б, в первой группе у большинства молодых участников исследования при поднимании руки амплитуда дыхательных колебаний уменьшается, в то время как у группы участников среднего и старшего возраста наблюдается разнонаправленное изменение амплитуды дыхательных колебаний. Однако зависимости изменения усредненных значений амплитуды дыхательных колебаний у двух групп имеют схожую динамику (рис.23 в-г). Различие проявляется в величине размаха этого изменения, что может быть связано с физиологическими особенностями дыхательной функции молодых и пожилых групп при физической нагрузке, а также проявлением венозного застоя в группе участников среднего и старшего возраста.

На рис. 24 приведены зависимости изменения амплитуды сердечных колебаний A_c от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, *в* – усредненной по всей группе амплитуды сердечных колебаний здоровых молодых участников исследования, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста.

Как видно из рис.24, зависимости изменения амплитуды сердечных колебаний у двух групп имеют разнонаправленную динамику. Различие проявляется также в величине размаха этого изменения, что может быть связано с физиологическими особенностями работы сердца молодых групп и участников среднего и старшего возраста при физической нагрузке.

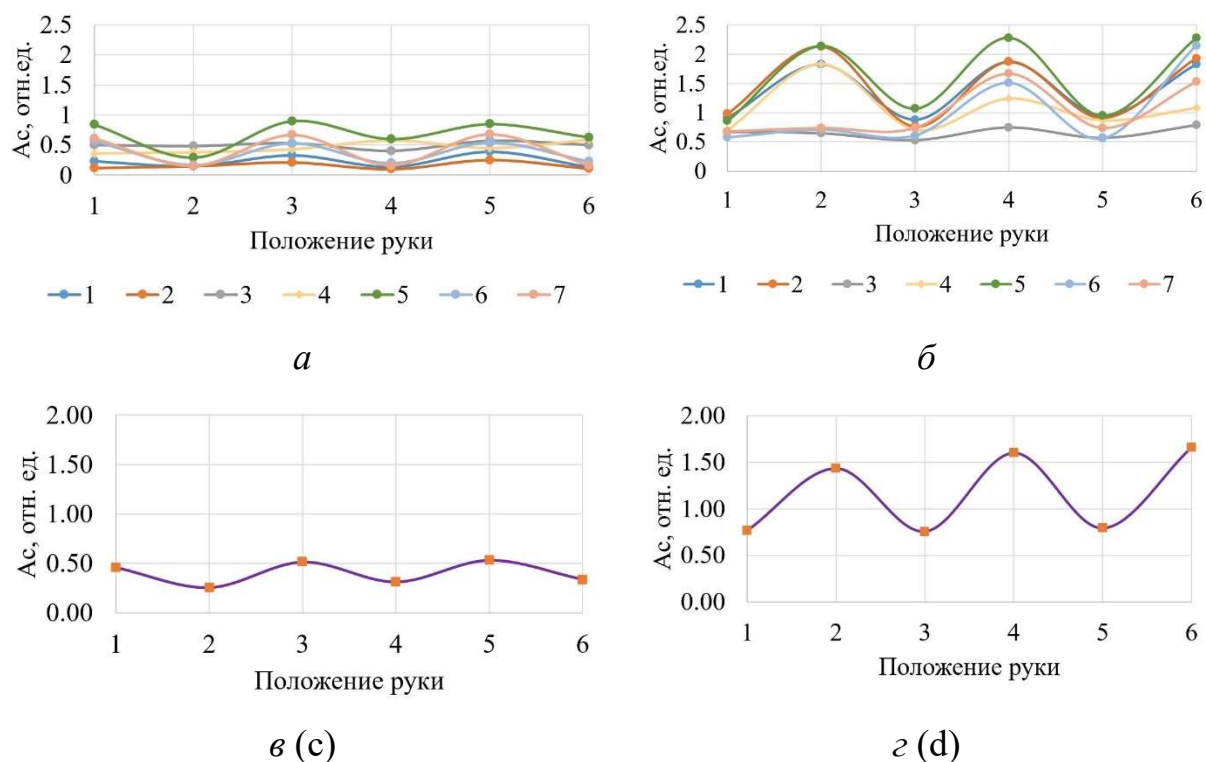
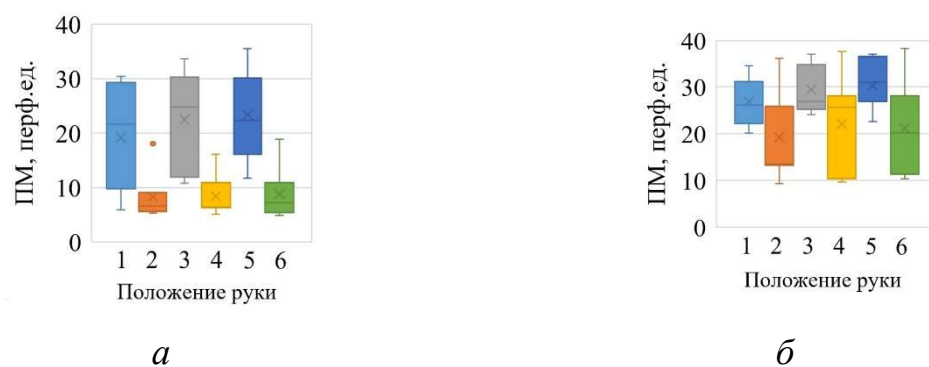
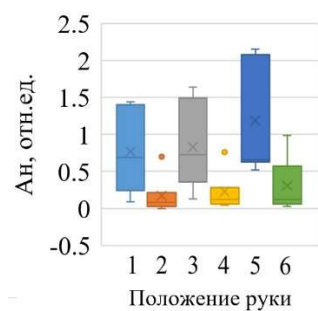


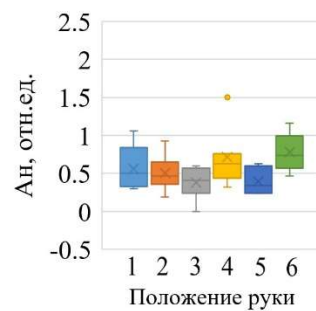
Рис. 24. Динамика амплитуды сердечных колебаний (A_c) при изменении положения руки: а – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, б – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы, в – усредненной по всей группе амплитуды сердечных колебаний здоровых молодых участников исследования, г – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста

На рис. 25 приведены диаграммы разброса набора параметров от положения руки.

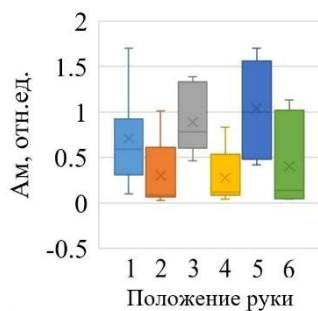




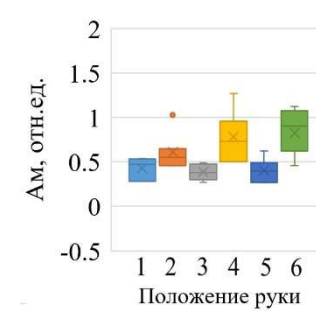
в



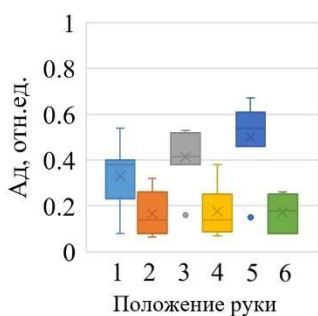
г



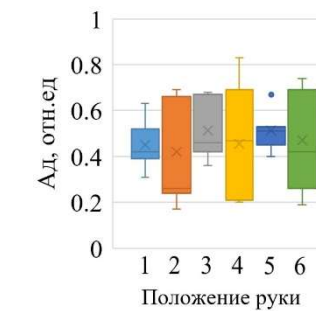
д



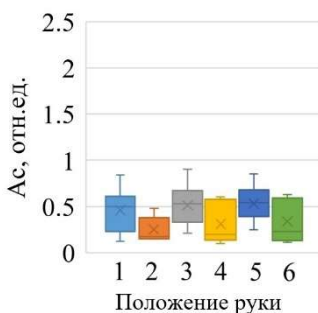
е



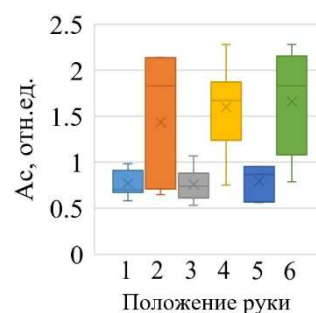
ж



з



и



к

Рис. 25. Разброс набора параметров при изменении положения руки: *а, в, д, ж, и* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы; *б, г, е, з, к* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы

Как видно из рис.25 а, разброс величины показателя микроциркуляции у группы молодых участников исследования в положении руки «на уровне сердца» уменьшается, а в положении руки «вверх» увеличивается (рис. 25 б). У группы участников среднего и старшего возраста разброс величины показателя микроциркуляции в положении руки «на уровне сердца» слабо изменяется, а в положении руки «вверх» увеличивается. Причем разброс величины показателя микроциркуляции значительно больше в положении руки «на уровне сердца» у группы молодых участников исследования, в то время как у группы участников среднего и старшего возраста разброс величины показателя микроциркуляции значительно больше в положении руки «вверх». Такое различие в поведении разброса величины показателя микроциркуляции может быть объяснено изменением метаболизма человека с возрастом, приводящим к проявлению вено-артериального рефлекса.

Разброс амплитуды нейрогенных колебаний A_n у группы молодых участников исследования слабо изменяется при положении руки «на уровне сердца» и возрастает при положении руки «вверх» (рис. 25 в). У группы участников среднего и старшего возраста разброс амплитуды нейрогенных колебаний A_n слабо изменяется при обоих положениях руки (рис. 25 г). Разброс амплитуды миогенных колебаний A_m при двух положениях руки у группы молодых участников исследования возрастает к третьему этапу (рис. 25 д). У группы участников среднего и старшего возраста разброс амплитуды миогенных колебаний A_m возрастает к третьему этапу только при положении поднятой вверх руки (рис. 25 е). Низкий разброс амплитуд нейрогенных колебаний и миогенных колебаний можно связать с тем, что у молодых участников исследования в отсутствии проявлений ВАР вариабельность показателей больше по сравнению с разбросом у участников среднего и старшего возраста, у которых проявление ВАР при поднятии руки приводит к ярко выраженному росту амплитуд миогенных колебаний.

Разброс амплитуды дыхательных A_d и сердечных A_c колебаний больше у группы участников среднего и старшего возраста в положении руки «вверх»

(рис. 25 з, к), что может быть связано с физиологическими особенностями дыхательной и сердечной функции молодых участников исследования и участников среднего и старшего возраста при физической нагрузке. При положении руки «вверх» амплитуда дыхательных волн и величина показателя микроциркуляции у молодых значительно падает, а у участников среднего и старшего возраста и ПМ высокий и амплитуды Ад остаются высокими, что может указывать на проявление застойных явлений в микроциркуляторном русле в группе участников среднего и старшего возраста.

4.4 Обсуждение

Большинство проведенных исследований биомедицинского применения веноуло-артериолярного рефлекса традиционно сосредоточено на диагностике нарушений кровотока в нижних конечностях, изучении осложнений сахарного диабета и анализе механизмов регуляции тонуса артериальных сосудов [116-124]. Однако такой подход оставляет существенный пробел в понимании универсальных закономерностей функционирования данного рефлекса в различных сосудистых бассейнах и при разных функциональных состояниях организма. Особенно заметен дефицит исследований, посвященных изучению веноуло-артериолярного рефлекса в верхних конечностях, хотя именно верхние конечности, в отличие от нижних, подвержены меньшему влиянию гравитационных факторов и могут служить более "чистой" моделью для изучения базовых механизмов микрососудистой регуляции. Кроме того, исследования, посвященные физиологии веноуло-артериолярного рефлекса, зачастую имеют противоречивый характер обсуждения [114, 116].

Нами исследована реакция на понижение давления при поднимании руки выше сердца. И такой тест показал различия микрососудистого кровотока в группе молодых и в группе участников среднего и старшего возраста.

При поднимании руки происходит уменьшение кровяного давления в артериях, венах и связанное с этим уменьшение кровенаполнения

микроциркуляторного русла, регистрируемое по уменьшению показателя микроциркуляции. При этом резкое за 3-5 секунд понижение показателя микроциркуляции и уменьшение кровенаполнения микроциркуляторного русла свидетельствуют о влиянии сил гравитации на венозный возврат крови. В течение следующих 10-14 секунд происходит замедление этого процесса, что свидетельствует о появлении миогенной реакции гладкомышечных клеток.

При опускании руки происходит увеличение кровяного давления в артериях, венах и наблюдается связанное с этим увеличение кровенаполнения микроциркуляторного русла, регистрируемое по увеличению показателя микроциркуляции. При этом наблюдаются и резкое за 1-2 секунды изменение показателя микроциркуляции, и реактивная гиперемия за 8-10 секунд, выражающаяся в превышении исходных значений показателя микроциркуляции, и миогенная реакция гладкомышечных клеток, регулирующая восстановление кровенаполнения микроциркуляторного русла до исходных значений.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы человека по-разному реагирует на поднятие руки. У здорового молодого человека в течение продолжительного времени (от нескольких десятков секунд до минут) кровенаполнение микрососудов в положении руки «вверх» может не изменяться. У человека в возрасте или с нарушениями регуляции микрососудистого кровотока проявляется веноло-артериолярный рефлекс, приводящий к нарастанию амплитуды нейрогенных колебаний кровотока в микрососудах при каждом следующем поднятии руки, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

Увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока при поднятии руки должно приводить к дилатации микрососудов. Однако, сопутствующее этому явлению медленное нарастание кровенаполнения микрососудов русла при поднятой руке человека в возрасте, свидетельствует о проявлении веноло-артериолярного рефлекса [147].

4.5 Выводы

Проявление вено-артериального рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки наблюдалось в группе участников среднего и старшего возраста. При поднимании руки показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» у молодых участников исследования значительно уменьшался, в то время как в группе участников среднего и старшего возраста показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» после резкого снижения имел тенденцию к увеличению. При этом среднее значение показателя микроциркуляции в положении руки «вверх» уменьшалось и в отсутствии проявления вено-артериального рефлекса, и при его наличии.

Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока имели в основном разнонаправленный характер в отсутствии вено-артериального рефлекса, и при его наличии. Такое различие объясняется нарастающей активизацией нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при возникновении вено-артериального рефлекса, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

Таким образом, тест с изменением положения конечности может давать ценную информацию о сохранности периферической иннервации микрососудов, что обосновывает перспективу применения данного теста в области выявления различных форм нейропатий и возрастных особенностей регуляции кровотока.

Заключение

Основные результаты, представленные в работе, заключаются в следующем:

1. Проведен критический анализ работ, посвящённых применению методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для исследования кровотока в микро- и макрососудах, в том числе при различных функциональных пробах.

2. Показано, что увеличение температуры окружающей среды приводит к увеличению разницы микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки относительно уровня сердца. При нахождении человека в помещении с температурой 30 °С происходит дилатация сосудов и изменение их тонуса, чем объясняется возрастание значений микроциркуляции в относительных перфузионных единицах. Показано увеличение статистически значимых отличий по t-критерию Стьюдента между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в помещении ($p < 0.0001$). В сравнительной выборке между первым этапом (при температуре воздуха 20 ± 1 °С) и вторым этапом исследования (при температуре воздуха 30 ± 1 °С) были получены статистически значимые результаты ($p < 0.001$) по критерию Вилкоксона для положения руки на уровне сердца и поднятой руки.

3. Исследования показали, что для получения достоверной информации о результатах пробы с изменением положения конечности недостаточно провести однократные измерения микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. На результаты измерений влияют как исходные факторы состояния человека: пол, возраст, наличие заболеваний, психологический статус, температура окружающей среды, прием лекарственных препаратов и т. д., так и начальный уровень микроциркуляции. Последний фактор в значительной мере компенсируется многократным

повторением пробы, при этом увеличивается воспроизводимость результатов методики.

4. Важным параметром является амплитуда флуоресценции кофермента НАДН, получаемая методом флуоресцентной спектроскопии. Регистрация этого параметра при проведении функциональных проб может быть значима вследствие более высокой чувствительности этого параметра к состоянию локального сужения сосудов или окклюзии.

5. Показатель окислительного метаболизма имеет сходную с перфузией динамику изменения при проведении проб, но демонстрирует увеличение изменения усредненных значений между двумя положениями руки при каждом следующем повторении пробы. Кроме того, при применении пробы с изменением положения руки показатель ПОМ отражает преимущественно динамику перфузии, а не собственно окислительного метаболизма. В условиях относительной сохранности перфузии метаболизм можно оценивать по флуоресценции НАДН, при этом не требуется корректировка на перфузию.

6. При изменении положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» наблюдается реакция, проявляющаяся в увеличении среднего уровня показателя микроциркуляции выше исходного (базового). Вид реакции аналогичен той, что регистрируется в процессе развития постокклюзионной гиперемии, обусловленной эндотелий-зависимой вазодилатацией.

7. При однократном и двухкратном повторении пробы с изменением положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» в группе здоровых участников исследования наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма.

8. При изменении положения конечности из состояния «на уровне сердца» в состояние «вверх» проба приводит к уменьшению средних значений

показателей микроциркуляции и окислительного метаболизма с одновременным увеличением кофермента НАДН, т.е. наблюдается однонаправленное изменение показателя микроциркуляции и показателя окислительного метаболизма и противоположно направленное изменение значений кофермента НАДН.

9. При поднимании руки происходит уменьшение кровяного давления в артериях, венах и связанное с этим уменьшение кровенаполнения микроциркуляторного русла, регистрируемое по уменьшению показателя микроциркуляции, измеряемому с помощью ЛДФ. При этом резкое за 3-5 секунд понижение показателя микроциркуляции и уменьшение кровенаполнения микроциркуляторного русла свидетельствуют о влиянии сил гравитации на венозный возврат крови. В течение следующих 10-14 секунд происходит замедление этого процесса, что свидетельствует о появлении миогенной реакции гладкомышечных клеток.

10. При опускании руки происходит увеличение кровяного давления в артериях, венах и наблюдается связанное с этим увеличение кровенаполнения микроциркуляторного русла, регистрируемое по увеличению показателя микроциркуляции. При этом наблюдаются и резкое за 1-2 секунды изменение показателя микроциркуляции, и реактивная гиперемия за 8-10 секунд, выражающаяся в превышении исходных значений показателя микроциркуляции, и миогенная реакция гладкомышечных клеток, регулирующая восстановление кровенаполнения микроциркуляторного русла до исходных значений.

11. Симпатический отдел вегетативной нервной системы человека по-разному реагирует на поднимание руки. У здорового молодого человека в течение продолжительного времени (от нескольких десятков секунд до минут) кровенаполнение микрососудов в положении руки «вверх» может не изменяться. У человека в возрасте или с нарушениями регуляции микрососудистого кровотока проявляется вено-артериальный рефлекс, приводящий к нарастанию амплитуды нейрогенных колебаний кровотока в

микрососудах при каждом следующем поднимании руки, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

12. Проявление вено-артериального рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки наблюдалось в группе участников среднего и старшего возраста. При поднимании руки показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» у молодых участников исследования значительно уменьшался, в то время как в группе участников среднего и старшего возраста показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» после резкого снижения имел тенденцию к увеличению. При этом среднее значение показателя микроциркуляции в положении руки «вверх» уменьшалось и в отсутствии проявления вено-артериального рефлекса, и при его наличии.

13. Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока имели в основном разнонаправленный характер в отсутствие вено-артериального рефлекса, и при его наличии (рис 3,4). Такое различие объясняется нарастающей активизацией нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при возникновении вено-артериального рефлекса, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

14. Тест с изменением положения конечности может давать ценную информацию о сохранности периферической иннервации микрососудов, что обосновывает перспективу применения данного теста в области выявления различных форм нейропатий и возрастных особенностей регуляции кровотока.

Список используемой литературы

1. Bottino D. A., Bouskela E. Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients //Frontiers in Medicine. – 2023. – Т. 9. – С. 1099107.
2. Wright C. I., Kroner C. I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation //Journal of pharmacological and toxicological methods. – 2006. – Т. 54. – №. 1. – С. 1-25.
3. Фабрикантов О. Л., Проникина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) //Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – №. 2. – С. 62-67.
4. Киселева Т. Н., Котелин В. И., Лосанова О. А., Луговкина К. В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике //Офтальмология. – 2017. – Т. 14. – №. 4. – С. 283-290.
5. Rizzoni D., Mengozzi A., Masi S., Agabiti Rosei C., De Ciuceis C., Virdis A. New noninvasive methods to evaluate microvascular structure and function //Hypertension. – 2022. – Т. 79. – №. 5. – С. 874-886.
6. Groner W, Winkelman J, Harris A, Ince C, Bouma G, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. Nat Med. (1999) 5:1209–13.
7. Cerný V, Turek Z, Pařízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. Physiol Res. (2007) 56:141–7. doi: 10.33549/physiolres.930922
8. Goedhart P, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Opt Express. (2007) 15:15101. doi: 10.1364/OE.15.015101

9. Balestra G, Bezemer R, Boerma E, Yong Z, Sjauw K, Engstrom A, et al. Improvement of sidestream dark field imaging with an image acquisition stabilizer. *BMC Med Imaging*. (2010) 10:15. doi: 10.1186/1471-2342-10-15
10. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp*. (2015) 3:1–10. doi: 10.1186/s40635-015-0040-7
11. Milstein D, Romay E, Ince C. A novel computer-controlled high resolution video microscopy imaging system enables measuring mucosal subsurface focal depth for rapid acquisition of oral microcirculation video images. *Intensive Care Med*. (2012) 38:S271.
12. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function – A focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol* 20: 311-320, 2006.
13. Andreassen AK, Kirkebøen KA, Gullestad L, Simonsen S, Kvernebo K. Effect of heart transplantation on impaired peripheral microvascular perfusion and reactivity in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 65:33-40, 1998.
14. Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, Simard S, Larivière MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am Heart J*. 147: 489-493, 2004.
15. Tanzilli G, Truscelli G, Barillà F, Cocco N, Pannitteri G, Tanzilli A, Kindy SA, Mangieri E, Gaudio C. Evaluation of hand circulation with CardioWaves photoplethysmograph device during Allen test in healthy volunteers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19: 3006-3011, 2015.
16. Bruning RS, Santhanam L, Stanhewicz AE, Smith CJ, Berkowitz DE, Kenney WL, Holowatz LA. Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin. *J Appl Physiol* 112: 2019-2026, 2012.

17. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res* 80: 505-511, 2010.
18. Федорович, А. А. (2017). Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 16(4), 11-26.
19. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // М: Медицина. 2005. – 254 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler fluorometry of blood microcirculation. Moscow: M.: Medicine. 2005; 254 p. (in Russ.)]. ISBN: 5-225-04221-X.
20. Папаян Г. В., Березин В. Б., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований // Оптический журнал. – 2013. – Т. 80, № 1. – С. 56-67.
21. Левичева Е. Н., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клинкова, А. С., Булатецкая, Л. М. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11(3); 34-38.
22. Mizeva, I., Frick, P., Podtaev, S. Relationship of oscillating and average components of laser Doppler flowmetry signal. *Journal of Biomedical Optics*. 2016; 21(8):085002. Doi: 0.1117/1.jbo.21.8.085002.
23. Marcinek A., Katarzynska J., Sieron L., Skokowski R., Zielinski J., Gebicki J. Non-invasive assessment of vascular circulation based on Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF). *Biology*. 2023; 12(3): 385. Doi: 10.3390/biology12030385.
24. Dremin V. V., Sidorov V. V., Krupatkin A. I., Galstyan G. R., Novikova I. N., Zhrebtsova A. I., Rafailov E. U. The blood perfusion and NADH/FAD content combined analysis in patients with diabetes foot. In *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XIV*. SPIE. 2016; 9698:93-99. Doi: 10.1117/12.2212758.

25. Batsis J.A., Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment - From individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. *BMC Med* 8, 29 (2010). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-29>
26. Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T., Kuvin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137-2141. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
27. Hellmann M., Roustit M., Cracowski J. L. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? *Pharmacological Reports*. 2015;67:803-810. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.008.
28. Cracowski J. L., Roustit M. Human skin microcirculation // *Compr. Physiol*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 1105–1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>
29. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 109: 1221-1228, 2010.
30. Рожнов Е. М., Жучков И. Д., Красников Г. В. Влияние сосудистых изменений на сигналы периферического кровотока при разном положении руки // *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. – 2020. – №. 4. – С. 152-163.
31. Kim KH, Moriarty K, Bender JR. Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors. *Steroids* 73: 864-869, 2008.
32. Levick JR, Michel CC. The effects of position and skin temperature on the capillary pressures in the fingers and toes. *J Physiol* 274: 97-109, 1978.
33. Okazaki K, Fu Q, Martini ER, Shook R, Conner C, Zhang R, Crandall CG, Levine BD. Vasoconstriction during venous congestion: Effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1354-R1359, 2005.

- 34.Crandall CG, Shibasaki M, Yen TC. Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by adrenergic mechanisms. *J Physiol* 538: 599-605, 2002.
- 35.Henriksen O, Skagen K, Haxholdt O, Dyrberg V. Contribution of local blood flow regulation mechanisms to the maintenance of arterial pressure in upright position during epidural blockade. *Acta Physiol Scand* 118: 271-280, 1983.
- 36.Snyder KAM, Shamimi-Noori S, Wilson TE, Monahan KD. Age- and limb-related differences in the vasoconstrictor response to limb dependency are not mediated by a sympathetic mechanism in humans. *Acta Physiol* 205: 372-380, 2012.
- 37.Hodges GJ, Johnson JM. Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl Physiol Nutr Metab* 34: 829-839, 2009.
- 38.Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 11: 146-158, 2015
- 39.Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, Johnson JM. The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *J Physiol* 574: 849-857, 2006.
- 40.Edholm OG, Fox RH, Macpherson RK. Vasomotor control of the cutaneous blood vessels in the human forearm. *J Physiol* 139: 455-465, 1957.
- 41.Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology*. Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc., p. 33-89.
- 42.Seyed Jafari SM, Schawkat M, Van De Ville D, Shafighi M. Relative indexes of cutaneous blood perfusion measured by real-time laser Doppler imaging (LDI) in healthy volunteers. *Microvasc Res* 94: 1-6, 2014.
- 43.Karaca Ü, Schram MT, Houben AJHM, Muris DMJ, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 103: 382-387, 2014.

- 44.Rajan, V., Varghese, B., van Leeuwen, T.G. et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci* 24, 269–283 (2009).
- 45.В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б.Литвин ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ И РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ . Методическое пособие. М.: РУДН ГНЦ лазер.мед. 2012. - 32 с.
- 46.Stern M.D. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. // *Nature*. 1975. Vol. 254, No. 5495. P. 56–58.
- 47.Bonner R., Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. // *Applied Optics*. 1981. Vol. 20, No. 12. P. 2097–2107.
- 48.Козлов В.И., Азизов Г.А., Ибрагим Р.Х. и др. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека // *Регионарн. кровообр. и микроцирк.* — 2005. — №1. — С. 77–78.
- 49.Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G., Steenbergen W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. // *Lasers in Medical Science*. 2009. Vol. 24, No. 2. P. 269–283.
- 50.Obeid A.N., Boggett D.M., Barnett N.J., Dougherty G., Rolfe P. Depth discrimination in laser Doppler skin blood flow measurement using different lasers. // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 1988. Vol. 26, No. 4. P. 415–419.
- 51.70. Larsson M, Steenbergen W, Strömberg T (2001) Influence of optical properties and fibre separation on laser Doppler flowmetry. *J Biomed Opt* 7:236–243
- 52.Steenbergen W, de Mul FFM (1998) New optical tissue phantom and its use for studying laser Doppler blood flowmetry. *Proc SPIE* 3196:12–23
- 53.Nilsson H, Larsson M, Nilsson GE, Strömberg T (2002) Photon pathlength determination based on spatially resolved diffuse reflectance. *J Biomed Opt* 7:478–485

54. Nossal R, Bonner RF, Weiss GH (1989) Influence of path length on remote optical sensing of properties of biological tissue. *Appl Opt* 28:2238–2244
55. Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Oberg PA (1983) Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 2:81–90
56. Caspary L, Creutzig A, Alexander K (1988) Biological zero in laser Doppler fluximetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 7:367–371
57. Сидоров В. В., Рыбаков Ю. Л., Гукасов В. М., Евтушенко Г. С. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека // *Медицинская техника*. – 2022. – Т. 55, № 6. – С. 4.
- 58.6. А.В. Дунаев, Е.В. Потапова, Ю.И. Локтионова, Е.О. Брянская, К.Ю. Кандурова, И.Н. Новикова. Методы биомедицинской фотоники в решении задач диагностики // *Медицинская техника*, 2022. Т. 5(335). С. 27-31.
59. Жарких Е. В. Моделирование диагностического объема для портативного устройства лазерной доплеровской флоуметрии // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2023. – Т. 22. – №. 8. – С. 42.
60. Kvandal P., Landsverk S.A., Bernjak A., Stefanovska A., Kvernmo H.D., Kirkebøen K.A. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. // *Microvascular Research*. 2006. Vol. 72, No. 3. P. 120–127.
61. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999. Vol. 46, No. 10. P. 1230–1239.
62. Буненков Н. С., Карпов А. А., Галагудза М. М. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и при патологии. 2024;30(1):21–31. doi:10.18705/1607-419X-2024-2357. EDN: SSSKQV

63. Bruno R. M., Ghiadoni L., Seravalle G., Dell'Oro R., Taddei S., Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease // *Frontiers in physiology*. – 2012. – T. 3. – C. 284.
64. Minhas A. S., Goerlich E., Corretti M. C., Arbab-Zadeh A., Kelle S., Leucker T., Hays A. G. Imaging assessment of endothelial function: an index of cardiovascular health // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – T. 9. – C. 778762.
65. Chance B., Cohen P., Jöbsis F., Schoener B. Intracellular oxidation-reduction states in vivo. // *Science*. 1962. Vol. 137, No. 3529. P. 499–508.
66. Jöbsis F.F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. // *Science*. 1977. Vol. 197, No. 4303. P. 1264–1267.
67. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007. Vol. 292, No. 2. P. C615–C640.
68. Kolenc O.I., Quinn K.P. Evaluating cell metabolism through autofluorescence imaging of NAD(P)H and FAD. // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2019. Vol. 30, No. 6. P. 875–889.
69. Shah A.T., Demory Beckler M., Walsh A.J., Jones W.P., Pohlmann P.R., Skala M.C. Optical metabolic imaging of treatment response in human head and neck squamous cell carcinoma. // *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9, No. 3. e90746.
70. Tusman G., Sipmann F. S., Böhm S. H. A skeptical look about the existence of the veno-arteriolar reflex // *The Journal of Physiology*. 2024. Vol. 602, № 9, P. 1855-1861.
71. Скедина М. А., Ковалева А. А., Дегтеренкова Н. В. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(3), 115-119.

72. Fedorovich A.A, Loktionova Y.I, Zharkikh E.V, Mikhailova M.A, Popova J.A, Suvorov A.V, Zherebtsov E.A. Body position affects capillary blood flow regulation measured with wearable blood flow sensors. *Diagnostics*. 2021;11(3):436. DOI:10.3390/diagnostics11030436.
73. Abraham P., Bourgeau M., Camo M., Humeau-Heurtier A., Durand S., Rousseau P., Mahe G. Effect of skin temperature on skin endothelial function assessment. *Microvascular research*. 2013;88:56-60. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.04.005.
74. Jonasson H., Fredriksson I., Pettersson A., Larsson M., Strömberg T. Oxygen saturation, red blood cell tissue fraction and speed resolved perfusion—a new optical method for microcirculatory assessment. *Microvascular research*. 2015;102:70-77. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.08.006.
75. Filina M. A., Potapova E. V., Makovik I. N., Zharkikh E. V., Dremin V. V., Zherebtsov E. A., Muradyan V. F. Functional changes in blood microcirculation in the skin of the foot during heating tests in patients with diabetes mellitus. *Human Physiology*. 2017;43:693-699. DOI: 10.1134/s0362119717060020.
76. Tesselaar E., Flejmer A. M., Farnebo S., Dasu A. Changes in skin microcirculation during radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncologica*. 2017;56(8):1072-1080. DOI: 10.1080/0284186x.2017.1299220.
77. Пономарева А. А. Традиционные и современные представления о кровоснабжении кожи. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2018;(2):34-44.
78. Глазков А.А., Куликов Д.А., Древаль А.В., Ковалева Ю.А., Шумский В.И., Рогаткин Д.А. Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Альманах клинической медицины*. 2014;(31):7-10.
79. Glazkova P.A, Kulikov D.A, Glazkov A.A, Terpigorev S.A, Rogatkin D.A, Shekhyan G.G, Paleev F.N. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker

- of cardiovascular events. Pilot study. Clin Hemorheol Microcirc. 2021;78(3):247-257. DOI:10.3233/ch-201016.
- 80.Hodges G.J., Del Pozzi A.T. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation. Microvascular research. 2014; 93:87-91. DOI:10.1016/j.mvr.2014.04.002.
- 81.Sorelli M., Stoyneva Z., Mizeva I., Bocchi L. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion. Physiological Measurement. 2017;38(5):860. DOI: 10.1088/1361-6579/aa5909.
- 82.Roustit M., Blaise S., Millet C., Cracowski J.L. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. Microvascular research. 2010;79(2):102-108.DOI: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.
- 83.Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. Trends in pharmacological sciences. 2013;34(7):373-384. DOI: 10.1016/j.tips.2013.05.007.
- 84.Charkoudian N., Morrison S. F. Physiology of thermoregulation: central and peripheral mechanisms. In Primer on the Autonomic Nervous System.Academic Press. 2023. DOI: 10.1016/B978-0-323-85492-4.00104-6
- 85.Christen S., Delachaux A., Dischl B., Golay S., Liaudet L., Feihl F., Waeber B. Dose-dependent vasodilatory effects of acetylcholine and local warming on skin microcirculation. Journal of cardiovascular pharmacology. 2004;44(6):659-664. DOI: 10.1097/00005344-200412000-00006.
- 86.Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49-60. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.
- 87.Глазкова П. А., Терпигорев С. А., Куликов Д. А., Иванова Н. А., Глазков А. А. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной

- доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019; 25(1):74-83. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83.
88. Gavish L., Hoffer O., Rabin N., Halak M., Shkilevich S., Shayovitz Y., Weizman G., Haim O., Gavish B, Gertz D., Ovadia-Blechman Z. Microcirculatory response to photobiomodulation—why some respond and others do not: a randomized controlled study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2020; 52(9), 863-872. DOI: 10.1002/lsm.23225
 89. Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T., Kuvin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137-2141. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
 90. Levy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J., Agostini D., Vicaut E., Safar M.E., Struijker-Boudier H.A. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118(9):968-976. DOI: 10.1161/circulationaha.107.763730.
 91. Hultman M., Larsson M., Strömberg T., Henricson J., Iredahl F., Fredriksson I. Flow motion imaging analysis of spatiotemporal variations in skin microcirculatory perfusion. *Microvascular Research*. 2023; 146:104456. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104456.
 92. Fredriksson, I., Larsson, M., Strömberg, T., & Iredahl, F. Vasomotion analysis of speed resolved perfusion, oxygen saturation, red blood cell tissue fraction, and vessel diameter: novel microvascular perspectives. *Skin Research and Technology*. 2022; 28(1):142-152. DOI: 10.1111/srt.13106.
 93. Melsens K., Van Impe S., Paolino S., Vanhaecke A., Cutolo M., Smith V. The preliminary validation of laser Doppler flowmetry in systemic sclerosis in accordance with the OMERACT filter: a systematic review. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020; 50(2), 321-328. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.007.

94. Tikhonova I. V., Grinevich A. A., Guseva I. E., Tankanag A. V. Effect of orthostasis on the regulation of skin blood flow in upper and lower extremities in human. *Microcirculation*. 2021; 28(1). Doi: doi.org/10.1111/micc.12655.
95. Гребенюк О. В., Катаева Н. Г., Новикова Н. С., Светлик М. В. Вариабельность сердечного ритма при ортоклиноостатической нагрузке у пациентов с нейрорефлекторными синкопальными состояниями // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С.44-48. Doi: 10.20538/1682-0363-2010-4-44-48.
96. Залетов И. С., Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Ключков В. А., Майсков Д. И., Фомин А. В. Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 24-36. Doi: 10.18500/1817-3020-2023-23-1-24-36.
97. Silva H., Ferreira H. A., da Silva H. P., Monteiro Rodrigues L. The venoarteriolar reflex significantly reduces contralateral perfusion as part of the lower limb circulatory homeostasis in vivo. *Frontiers in physiology*. 2018; 9:383929. Doi:10.3389/fphys.2018.01123.
98. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. 2007; 28(3):1-39. Doi: 10.1088/0967-3334/28/3/r01.
99. Скрипаль Ан. В., Фаркад Аль-Бадри, Машков К. В., Усанов А. Д., Аверьянов А. П. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 35-41. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41.
100. Jonasson H., Fredriksson I., Pettersson A., Larsson M., Strömberg T. Oxygen saturation, red blood cell tissue fraction and speed resolved perfusion – a new optical method for microcirculatory assessment. *Microvascular research*. 2015; 102:70-77. Doi: 10.1016/j.mvr.2015.08.006.

101. Glazkova P.A, Kulikov D.A, Glazkov A.A, Terpigorev S.A, Rogatkin D.A, Shekhyan G.G, Paleev F.N. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study. Clin Hemorheol Microcirc. 2021;78(3):247-257. Doi:10.3233/ch-201016.
102. Sorelli M., Stoyneva Z., Mizeva I., Bocchi L. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion. Physiological Measurement. 2017; 38(5):860. Doi: 10.1088/1361-6579/aa5909.
103. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей // М.: Книжный дом «Либроком. – 2013. – 496 С. ISBN: 978-5-9519-3406-2.
104. Tankanag A. V., Grinevich A. A., Kirilina T. V., Krasnikov G. V., Piskunova G. M., Chemeris N. K. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human. Microvascular Research. 2014; 95:53-59. Doi: doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.003.
105. В.А. Еремеева, А.В. Скрипаль, С.Ю. Добдин, В.А. Ключков. Метод тепловой и холодовой пробы при диагностике кровотока с помощью лазерного доплеровского флоуметра // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2023. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратов. – 2023. – С. 27-30. ISBN: 978-5-605-09635-1.
106. Katarzynska J., Lipinski Z., Cholewinski T., Piotrowski L., Dworzynski W., Urbaniak M., Gebicki, J. Non-invasive evaluation of microcirculation and metabolic regulation using flow mediated skin fluorescence (FMSF): technical aspects and methodology. Review of Scientific Instruments. 2019; 90(10). Doi: 10.1063/1.5092218.
107. Zharkikh E. V., Dremine V. V., Dunaev A. V. Fluorescent Technology in the Assessment of Metabolic Disorders in Diabetes. Biomedical Photonics for Diabetes Research. CRC Press. 2022; 197-212. Doi: doi.org/10.1201/9781003112099-9.

108. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Евтушенко Г.С. Аппаратура для комплексной неинвазивной диагностики состояний компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека // Медицинская техника. – 2021. – № 4. – С. 328.
109. Жарких Е.В., Локтионова Ю.И., Козлов И.О., Жеребцов Е.А., Жеребцова А.И., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И. Оценка динамических изменений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом с использованием температурных проб // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии-ФРЭМЭ'2020. – 2020. – С. 48-51. Doi: 10.7868/S0131164617060029.
110. Усанов А.Д., Пригородов, М.В., Капралов, С.В., Скрипаль А.В. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и показателя окислительного метаболизма больных во время травматичных операций // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2023. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратов, 2023. С.52-54. ISBN: 978-5-605-09635-1.
111. Мкртумян А. М., Звенигородская Л. А., Шинкин М. В. Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 957-962. Doi: 10.26442/00403660.2022.08.201789.
112. Silva H., Rezendes C. Revisiting the Venoarteriolar Reflex–Further Insights from Upper Limb Dependency in Healthy Subjects. // Biology. 2024. Vol. 13, №9. P. 715. <https://doi.org/10.3390/biology13090715>
113. Boegehold M. A. Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle // American Journal of Physiology-

- Heart and Circulatory Physiology. 1996. Vol. 271, № 2. P. H387-H395.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.2.H387>
114. Gelman S., Warner D. S., Warner M. A. Venous function and central venous pressure: a physiologic story // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2008. Vol. 108, № 4. P. 735-748.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181672607>
 115. Low P.A. Primer on the Autonomic Nervous System (Second Edition) // Academic Press. 2004. P. 152-153. <https://doi.org/10.1016/B978-012589762-4/50039-6>.
 116. Leyk D., Hoffmann U., Baum K., Wackerhage H., Essfeld D. Leg blood flow during slow head-down tilt with and without leg venous congestion // European journal of applied physiology and occupational physiology. 1998. Vol. 78. P. 538-543. <https://doi.org/10.1007/s004210050457>.
 117. Monteiro R. L., Rocha C., Andrade S., Granja T., Gregório J. The acute adaptation of skin microcirculatory perfusion in vivo does not involve a local response but rather a centrally mediated adaptive reflex // Frontiers in Physiology. 2023. Vol. 14. P.1177583.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1177583>.
 118. Estanol-Vidal B., Gutierrez-Manjarrez F., Martinez-Memije R., Senties-Madrid H., Berenguer-Sanchez M. J., Magana-Zamora L., Delgado-Garcia G., Chiquete-Anaya E. The two faces of venoarteriolar reflex: cutaneous vasodilatation and vasoconstriction to raise and to lower the arm // Revista de Neurología. 2016. Vol. 62, № 9. P. 403-407.
 119. Snyder K. A. M., Shamimi-Noori S., Wilson T. E., Monahan K. D. Age- and limb-related differences in the vasoconstrictor response to limb dependency are not mediated by a sympathetic mechanism in humans // Acta physiologica. 2012. Vol. 205, №3. P. 372-380. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02416.x>.
 120. Tschakovsky M. E., Hughson R. L. Venous emptying mediates a transient vasodilation in the human forearm // American Journal of

- Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2000. Vol. 279, №3. P. H1007-H1014. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.3.H1007>.
121. Федорович А. А. Взаимосвязь функционального состояния артериолярного и веноулярного отделов сосудистого русла кожи с уровнем артериального давления // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8, № 4. С. 47-53.
122. Wilson T. E., Zhang R., Levine B. D., Crandall C. G. Dynamic autoregulation of cutaneous circulation: differential control in glabrous versus nonglabrous skin // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005. Vol. 289, № 1. P. H385-H391. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00622.2004>.
123. Куликов Д. А., Красулина К. А., Глазкова П. А., Ковалева Ю. А., Глазков А. А., Барсуков И. А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке нарушений кожной микроциркуляции крови у пациентов с диабетической полинейропатией. Часть 2 // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16, № 3. С. 77-83. https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_3_77.
124. Yosipovitch G., Schneiderman J., van Dyk D. J., Chetrit A., Milo G., Boner G. Impairment of the Postural Venoarteriolar Response in Young Type 1 Diabetic Patients: A Study by Laser Doppler Flowmetry // Angiology. 1996. Vol. 47, № 7. P.687-691. <https://doi.org/10.1177/000331979604700708>.
125. Cacciatori V., Deller A., Bellavere F., Bongiovanni L. G., Teatini F., Gemma M. L., Muggeo M. Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients // The American journal of medicine. 1997. Vol. 102, № 4. P. 365-370. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00088-0).
126. Зеленина Т. А., Салухов В. В., Земляной А. Б., Железняк С. Г., Клиценко О. А. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных

- сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1. С. 35-47. <https://doi.org/10.14341/DM12372>.
127. Tikhonova I. V., Tankanag A. V., Guseva I. E., Grinevich A. A. Analysis of interactions between cardiovascular oscillations for discrimination of early vascular disorders in arterial hypertension and type 2 diabetes. // Biomedical Signal Processing and Control. 2023. Vol. 79. P. 104222.
128. Zherebtsov E. A., Zharkikh E. V., Kozlov I., Zherebtsova A. I., Loktionova Y. I., Chichkov N. B., Rafailov I. E., Sidorov V. V., Sokolovski S. G., Dunaev A. V., Rafailov E. U. Novel wearable VCSEL-based sensors for multipoint measurements of blood perfusion. In Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XVI.SPIE. 2019; 10877:38-41. Doi: 10.1117/12.2509578.
129. Lima N. S., Tzen Y. T., Clifford P. S. Spectral changes in skin blood flow during pressure manipulations or sympathetic stimulation. Experimental Physiology. 2024; 109(6):892-898. Doi: 10.1113/EP091706.
130. Ovadia-Blechman Z., Gritzman A., Shuvi M., Gavish B., Aharonson V., Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes. Clinical Biomechanics. 2018; 57:19-25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.
131. Сагайдачный А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5-22. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
132. Hickey M., Phillips J. P., Kyriacou P. A. The effect of vascular changes on the photoplethysmographic signal at different hand elevations. Physiological measurement. 2015; 36(3):425. Doi: 10.1088/0967-3334/36/3/425.

133. Nogami H., Iwasaki W., Abe T., Kimura Y., Onoe A., Higurashi E., Takeuchi S., Kido M., Furue M., Sawada R. Use of a simple arm-raising test with a portable laser Doppler blood flow meter to detect dehydration. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2011; 225(4):411-419.
134. Левичева Е. Н., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клинкова А. С., Булатецкая Л. М. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 34-38. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-3-34-38.
135. Nizinski J., Filberek P., Sibrecht G., Krauze T., Zielinski J., Piskorski J., Wykretowicz A., Guzik P. Non-invasive in vivo human model of post-ischaemic skin preconditioning by measurement of flow-mediated 460-nm autofluorescence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 87(11):4283-4292. Doi: 10.1111/bcp.14845.
136. Balu M., Mazhar A., Hayakawa C. K., Mittal R., Krasieva T. B., König K., Venugopalan V., Tromberg B. J. In vivo multiphoton NADH fluorescence reveals depth-dependent keratinocyte metabolism in human skin. *Biophysical journal*. 2013; 104(1):258-267. Doi: 10.1016/j.bpj.2012.11.3809.
137. Piotrowski L., Urbaniak M., Jedrzejczak B., Marcinek A., Gebicki J. Note: Flow mediated skin fluorescence—A novel technique for evaluation of cutaneous microcirculation. *Review of Scientific Instruments*. 2016; 87(3): 036111. Doi: 10.1063/1.4945044.
138. Hellmann M., Tarnawska M., Dudziak M., Dorniak K., Roustit M., Cracowski J. L. Reproducibility of flow mediated skin fluorescence to assess microvascular function. *Microvascular Research*. 2017; 113:60-64. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.05.004.
139. Niziński J., Kamieniarz L., Filberek P., Sibrecht G., Guzik P. Monitoring the skin NADH changes during ischaemia and reperfusion in

- humans. *Journal of Medical Science*. 2020; 89(1): e405-e405. Doi: 10.20883/medical.405.
140. Rabinowitz J. D., Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. *Nature metabolism*. 2020; 2(7):566-571. Doi: 10.1038/s42255-020-0243-4.
 141. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014; 17:76-100. Doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007.
 142. Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clinical biochemistry*. 2013; 46(15):1339-1352. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.027.
 143. Luengo A., Li Z., Gui D. Y., Sullivan L. B., Zagorulya M., Do B. T., Ferreira R., Naamati A., Ali A., Lewis C. A., Thomas C.J., Spranger S., Matheson N.J., Vander Heiden M. G. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Molecular cell*. 2021; 81(4):691-707. Doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.012.
 144. Лукина М. М., Ширманова М. В., Сергеева Т. Ф., Загайнова Е. В. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 113-128. Doi: 10.17691/stm2016.8.4.16.
 145. Wengrowski A. M., Kuzmiak-Glancy S., Jaimes R., Kay M. W. NADH changes during hypoxia, ischemia, and increased work differ between isolated heart preparations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014; 306(4):H529-H537. Doi: 10.1152/ajpheart.00696.2013.
 146. Dunaev A. Wearable devices for multimodal optical diagnostics of microcirculatory-tissue systems: application experience in the clinic and space. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023; 9(2):020201. Doi: 10.18287/JBPE23.09.020201.

147. Tusman G., Sipmann F. S., Böhm S. H. A skeptical look about the existence of the veno-arteriolar reflex // The Journal of Physiology. 2024. Vol. 602, № 9, P. 1855-1861.

Список публикаций автора диссертации

1. Скрипаль А.В., **Фаркад А.**, Машков К.В., Усанов А.Д., Аверьянов А.П. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):35-41.
2. Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., **Фаркад Аль-Бадри**, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Клочков В. А. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):56–66.
3. Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., **Аль-Бадри Фракад**, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Клочков В. А. Проявление веноуло-артериолярного рефлекса, вызванного изменением положения руки, при измерениях микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 53–66.
4. Машков К.В., **Аль-Бадри Ф.**, Верхов Д.Г., Сагайдачный А.А., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В. Анализ микроциркуляции крови в сосудах конечности методом флуоресцентной спектроскопии // Смоленский медицинский альманах. 2024. № 4. С. 96-99.
5. Верхов Д.Г., **Аль-Бадри Ф.**, Сагайдачный А.А., Добдин С.Ю., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В. Определение резистивности сосудов по форме пульсовой волны давления / Сборник статей Всероссийской школы-

- семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Саратов. 2024. С. 28-30.
6. Усанов А.Д., **Фаркад А.Б.**, Машков К.В., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П. Измерения индекса микроциркуляции периферической системы кровообращения с применением ортостатической и тепловой пробы // В книге: Микроциркуляция и гемореология // Материалы XIV международной научной конференции по микроциркуляции и гемореологии. Ярославль, 2023. С. 102.
7. Скрипаль Ан.В., **Аль-Бадри Ф.**, Машков К.В., Аверьянов А.П., Усанов А.Д., Добдин С.Ю. Лазерная доплеровская флоуметрия с применением ортостатической и тепловой пробы // В сборнике десятой Всероссийской научной школы-семинара: Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Саратов, 2023. С. 299-302.