

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



Майсков Дмитрий Игоревич

**ИНТЕГРАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПОТОВЫХ ПОР И
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРМОГРАФИИ**

Специальности

1.5.2. – Биофизика,

1.1.10. – Биомеханика и биоинженерия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научные руководители

д.ф.-м.н., профессор Ан. В. Скрипаль

к.ф.-м.н., доцент А. А. Сагайдачный

Саратов 2022

Содержание

Введение.....	4
1. Аналитический обзор состояния исследований в области тепловизионной визуализации биофизических и физиологических эффектов потоотделения и кровообращения	14
1.1 Биофизические и физиологические основы строения и функционирования потовых желез	14
1.2 Терморегуляция организма человека: биофизический аспект	19
1.3 Методы исследования и диагностики нарушений функции потовых желез	33
1.4 Методы выявления дисфункции вегетативной нервной системы.....	37
1.5 Основные неинвазивные методы визуализации периферического кровотока.....	48
1.6 Моделирование процессов гемодинамики и теплораспределения в биоткани	50
Выводы к главе 1	51
2. Конечно – элементное моделирование влияния скорости кровотока в периферических сосудах на температуру наружной стенки сосуда	52
Введение.....	52
2.1 Предположения модели и упрощения.....	54
2.2 Математическая постановка краевой задачи.....	54
2.3 Результаты моделирования.....	58
2.4 Зависимость амплитуды колебаний температуры от амплитуды колебаний объемного кровотока	61
2.5 Возможность определения амплитуды колебаний кровотока на основе данных о колебаниях температуры поверхности кожи.....	61
Выводы к главе 2	62
3. Анализ температуры кожи, как многокомпонентного термографического сигнала.....	63
Введение.....	63

3.1	Алгоритм подсчета количества активных потовых пор.....	64
3.2	Динамика активности потовых желез, контралатеральная асимметрия	68
3.3	Динамика температуры кожи и количества активных потовых пор	70
3.4	Соотношение между активацией потовых желез и динамикой объемного кровенаполнения биоткани	71
3.5	Разделение термографического сигнала на компоненты активности потовых желез и периферической гемодинамики	73
	Выводы к главе 3	79
4.	Детектирование активности потовых желез в случае низкого и высокого разрешения термограмм.....	81
4.1	Термография низкого разрешения.....	81
4.2	Определение КПП на термограммах высокого и низкого разрешения с использованием статистических параметров динамики активности потовых пор	83
	Выводы к главе 4	86
5.	Интегральное картирование активности потовых желез и кровеносных сосудов	88
	Введение.....	88
5.1	Детектирование потовых пор и кровеносных сосудов с помощью дифференциальной термографии	88
5.2	Интегральное картирование активности потовых желез и кровеносных сосудов.....	94
5.3	Пространственные и временные характеристики дифференциальных термограмм	96
	Выводы к главе 5	97
	Заключение	99
	Список используемой литературы	101

Введение

Актуальность темы

В настоящее время динамическая инфракрасная термография является одним из современных методов исследования биофизических характеристик организма человека в норме и при наличии патологий [1]. Основными преимуществами данного метода является отсутствие необходимости введения в организм контрастных веществ и использования источников зондирующего излучения вследствие того, что само тело человека является генератором тепловых полей с максимумом интенсивности в инфракрасном диапазоне длин волн около 10 мкм. В последнее время динамическая инфракрасная термография реализуется с высоким пространственным и временным разрешениями, что дает возможность сбора кадров с частотой 1000 кадров/с (и более) и с пространственным разрешением до 30 мкм. Улучшение пространственных и временных характеристик динамической термографии открывает возможности разработки новых методов исследования тепловых явлений на поверхности тела человека, обусловленных, например, гемодинамикой и потоотделением. Результаты таких методов могут находить применение в медицинской диагностике и мониторинге терапии социально-значимых патологий. При этом для установления взаимосвязи пространственно-временной динамики температуры на поверхности кожи человека с гемодинамикой и другими биомеханическими и физиологическими характеристиками в норме и при патологии необходимо создание соответствующих математических моделей. Сосуществование многих физиологических процессов регуляции состояния организма человека и их одновременный вклад в температуру приводит к трудностям интерпретации тепловизионных данных, для которых характерна вариабельность в пространственно-временной области. Последнее требует создания методов отдельного анализа сосуществующих физиологических процессов регуляции, проявляющихся спецификой временных, спектральных или статистических характеристик температуры кожи.

Одна из актуальных проблем современной термографии заключается в поиске возможностей анализа симпатической иннервации конечностей, часто нарушающейся, например, в случае осложнений сахарного диабета. Сложность проблемы состоит в одновременном влиянии двух основных и противоположно направленных биофизических процессов: охлаждающего действия секрета потовых желез и нагревающего действия кровотока на поверхность кожи. В результате динамическая термограмма кожи может быть представлена в виде совокупности температурных колебаний, амплитуда которых пространственно-модулирована высокой частотой в областях локализации потовых пор и низкой частотой – в областях влияния гемодинамики [2]. Это, в свою очередь, приводит к тому, что часть полезной информации, содержащейся в температурном сигнале, может теряться из-за низкого пространственного и временного разрешений используемых тепловизоров или считаться шумом.

Выявление дисфункции малых нервных волокон может быть полезно не только для контроля осложнений сахарного диабета, но и для обнаружения прогрессирующего нейрогенных осложнений многих других патологий, например, таких как болезнь Альцгеймера, хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит и тиреотоксикоз [3]. Для таких патологий характерными признаками считают снижение плотности симпатических нервных волокон, а также наличие аномалий потоотделения (ангидроз, гипергидроз и густаторная потливость) [4]. Одновременно с этим активность потовых желез, связанная с симпатической иннервацией, подвержена влиянию уровня психического напряжения [5 - 8]. Поэтому развитие количественных методов анализа активности потовых желез представляет интерес для диагностики и мониторинга терапии широкого спектра отмеченных выше социально-значимых патологий.

В настоящее время достигнут определенный успех в разработке моделей кровообращения различной степени сложности [9 – 12], однако биомеханическим моделям теплопереноса в биологических тканях в результате гемодинамических процессов и их связи с патологическими процессами

уделяется мало внимания [13 – 17]. С учетом того, что гемодинамические явления сосуществуют с потоотделением и вносят вклад в пространственно-временную динамику тепловых полей, регистрируемых на поверхности тела человека, необходимо строить тепловые биофизические модели, учитывающие каждую из компонент основных физиологических подсистем, определяющих адекватный уровень обмена веществ внутри организма и физико-химический баланс живого объекта с окружающей средой.

Цель и задачи исследования.

Основной **целью** является разработка методов интегрального картирования потовых пор и периферических кровеносных сосудов на основе моделирования процессов тепло- и массопереноса в биологической ткани и анализа данных о пространственно-временной динамике инфракрасных полей на поверхности тела человека с перспективой использования полученных интегральных карт в качестве основы новых методов медицинской диагностики.

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

1. Провести критический анализ работ, посвященных описанию биофизических эффектов потоотделения и кровообращения.
2. На основе конечно-элементной биомеханической модели периферического кровеносного сосуда определить вклад гемодинамики в температуру биологической ткани при различных скоростях и частотах амплитудной модуляции объемного кровотока. С помощью разработанной модели установить влияние модуляции массопереноса крови в сосуде на тепловые процессы в стенке сосуда и определить амплитуду колебаний температуры наружной стенки сосуда в зависимости от амплитуды колебаний объемного кровотока.
3. Разработать методы детектирования активности единичных потовых желез на термографических изображениях при нормальных условиях окружающей среды. С помощью количественного контроля активности потовых

желез установить её влияние на пространственно-временное распределение температуры поверхности кожи в области конечностей.

4. Построить статистическую модель пространственно-временной динамики температуры кожи при активации потовых желез, описав элементы новизны результатов, полученных при использовании статистического анализа термограмм.

5. Разработать метод детектирования кровеносных сосудов на термографических изображениях.

6. На основе результатов моделирования и предложенных новых способов детектирования потовых пор и кровеносных сосудов разработать метод интегрального картирования термографических изображений.

7. Продемонстрировать применение метода интегрального картирования в медицине (на примере анализа больных сахарным диабетом 2 типа).

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются конечности тела человека, как области, наиболее удаленные от сердца и зоны наиболее подверженные гемодинамическим и нейрогенным нарушениям. Предметом исследования является количественная взаимосвязь активности потовых желез и периферической гемодинамики с пространственно-временной динамикой температурного сигнала на поверхности конечностей. Материалом исследования являются термографические данные, полученные с периферических областей тела человека.

Методы исследования:

Информационную базу составляют монографические работы, материалы научно-технических конференций, объекты интеллектуальной собственности, статьи в периодических изданиях и научных сборниках по исследуемой проблеме.

При проведении исследований использовались:

- методы математической теории эксперимента (планирование эксперимента, методы математической статистики);
- термографические методы сбора и анализа экспериментальных данных;
- аппаратные и программные методы обработки сигналов (спектров температурных сигналов);
- биомеханическое конечно-элементное моделирование в среде Ansys.

Достоверность подтверждается согласованием экспериментальных результатов с данными других исследовательских групп и обеспечена применением откалиброванной современной измерительной аппаратуры и обработкой результатов измерений с использованием апробированных методов.

Научная новизна диссертационной работы:

1. С помощью конечно-элементной модели кровеносного сосуда определена взаимосвязь процессов массопереноса с температурой сосуда. В результате впервые предложена функция, аппроксимирующая зависимость амплитуды колебаний температуры наружной стенки периферического сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока.

2. Установлено существенное влияние компонента симпатической активности эккриновых потовых желез на пространственно-временное распределение температуры поверхности конечностей, что говорит о необходимости вводить данный компонент в модель при теоретическом описании и экспериментальном термографическом исследовании гемодинамических явлений.

3. Разработан метод интегрального картирования симпатической активности потовых желез на основе детектирования единичных потовых пор на термографических изображениях.

4. Введен статистический индекс активации потовых желез, учитывающий нарушение симметрии статистического распределения температурных параметров в зоне интереса, и позволяющий определить периоды

симпатической активации без необходимости детектирования отдельных потовых пор.

5. Разработан метод интегрального картирования поверхностных кровеносных сосудов, использующий усиление кровотока в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии.

6. Показана эффективность применения нового метода интегрального картирования инфракрасных термограмм в медицине для обнаружения областей с нарушенной симпатической иннервацией на примере анализа больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная и практическая значимость результатов работы:

- Полученная зависимость амплитуды колебаний температуры наружной стенки периферического сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока дает возможность определить амплитуду колебаний температуры биологической ткани на глубине залегания кровеносного сосуда на разных частотах модуляции кровотока в сосуде, обусловленной проявлением эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и кардиальных ритмов регуляции гемодинамики. В совокупности с моделью распространения тепла в биологической ткани в форме тепловой волны это дает возможность рассчитать амплитуду колебаний температуры на поверхности кожи на основе данных о колебаниях кровотока в сосуде, а затем решить обратную задачу, актуальную для термографического обнаружения ритмов колебаний кровотока в норме и при патологии;

- Учет того, что активность потовых желез вносит высокочастотный, низкоамплитудный вклад в пространственно-временное распределение температуры поверхности кожи открывает возможности для фильтрации в пространстве и времени с целью разделения термографических данных на компоненты, обусловленные гемодинамикой и потоотделением;

- Метод интегрального картирования симпатической активности потовых желез позволяет получить карту, визуализирующую пространственную плотность и степень активности потовых желез на поверхности кожи.

Сохранение активности каждой потовой железы обеспечивается сохранением ее иннервации посредством холинергических симпатических нервных волокон. Вследствие того, что при развитии ряда патологий происходит нарушение проводимости нервов или развиваются функциональные нарушения потоотделения, карта активности потовых желез содержит информацию о сохранности симпатической иннервации и может стать инструментом для контроля прогрессирования или терапии периферической нейропатии часто проявляющейся, например, при сахарном диабете.

- Практическая значимость использования введенного статистического индекса активации потовых желез состоит в возможности обнаруживать наличие или отсутствие потовых желез даже при пространственном разрешении термографической съемки недостаточном для обнаружения и подсчета отдельных активных потовых пор;

- Метод интегрального картирования поверхностных кровеносных сосудов позволяет визуализировать анатомическое расположение поверхностных кровеносных сосудов одновременно на большой площади поверхности тела;

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение уровня амплитудной модуляции объемной скорости кровотока в периферических сосудах (A_Q) нелинейно влияет на амплитуду колебаний температуры наружной стенки сосуда, при этом для низких значений амплитуды колебаний объемной скорости (для лучевой артерии (0,4 – 0,9 см³/с)) связь близка к линейной, для высоких (для лучевой артерии 0,95 – 5,7 см³/с) – постепенно выходит на плато в соответствии с аппроксимирующей функцией вида: $F(A_Q) = 0.11 \cdot \left(\frac{2}{1 + \exp(-A_Q \cdot d)} - 1 \right)$, где $d=1(\text{с}/\text{см}^3)$ при фиксированной частоте модуляции скорости кровотока.

2. При построении моделей взаимосвязи динамики температурных данных с поверхности кожи и колебательных физиологических процессов необходимо учитывать влияние не только периферической гемодинамики и

метаболической составляющей, но и активности эккриновых потовых желез, вносящих локализованный в пространстве и во времени вклад в среднюю температуру исследуемой области.

3. При проведении термографической инфракрасной съемки поверхности тела человека с пространственным разрешением недостаточным для детектирования границ потовых пор целесообразно использовать статистический индекс активации потовых пор, учитывающий нарушение симметрии статистического распределения значений температур на термограмме, и позволяющий отслеживать периоды и интенсивность активации эккриновых потовых желез.

4. Методика интегрального картирования динамических термографических данных дает возможность проводить анализ активности потовых пор и кровеносных сосудов на поверхности тела человека, а также выявлять патологии, связанные с нарушением функции симпатических холинергических нервных волокон.

Апробация работы

1. Saratov Fall Meeting 2021. Саратов. Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 27 сентября – 1 октября 2021.

2. Шестнадцатая Международная научно-техническая конференция «Оптические методы исследования потоков» Москва, 28 июня— 02 июля 2021 г.

3. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2020. Саратов. Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 18 по 20 ноября 2020 г.

4. IV Всероссийская с международным участием школа-конференция "Физиология и патология кровообращения", Москва, 3-6 февраля 2020 г.

5. «УМНИК-2019 НТИ Хелснет», НИТУ «МИСиС», Москва, 13 декабря 2019 г.

6. «УМНИК-2019» в рамках XXXII Международной научной конференции Математические методы в технике и технологиях ММТТ-32, СГТУ, Саратов, 20 - 22 ноября 2019 г.

7. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2019. Саратов. Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 14 по 15 ноября 2019 г.

8. XII Международная конференция «Микроциркуляция и гемореология» 2019. Ярославль, 1 – 3 июля 2019 г.

9. Saratov Fall Meeting 2018. Саратов. Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 24 – 29 сентября 2018.

Полученные в работе результаты использовались при выполнении научных исследований по грантам: «УМНИК» № 15935ГУ/2020, РФФИ № 19-32-90072, РНФ № 21-75-00035.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.2. – «Биофизика» п. 14. Физика биологических реологических жидкостей», п. 15. «Теоретическая и экспериментальная разработка физических методов исследования биосистем»;

В настоящее время паспорт специальности 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия» не опубликован. В соответствии с приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 N 118 специальность 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия» новой номенклатуры научных специальностей является сопряженной научной специальности 01.02.08. – «Биомеханика», входящей в номенклатуру научных специальностей, утвержденной приказом Минобрнауки России от 23.10.2017 N 1027. Диссертация соответствует опубликованному паспорту специальности 01.02.08 – «Биомеханика» по п. 2 «Изучение движения биологических жидкостей, тепло- и массопереноса, напряжений и деформаций в клетках, тканях и органах».

Личный вклад автора заключается в постановке и проведении экспериментов, разработке математических моделей и алгоритмов детектирования активности потовых желез и кровеносных сосудов на термографических изображениях, обработке и обобщении полученных данных, написании оригинальных разделов статей, формулировании выводов и положений, выносимых на защиту.

Публикации. По основным результатам диссертационного исследования всего опубликовано 20 научных работ из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и включенных в международные базы данных «Web of Science», «SCOPUS». Созданы и прошли государственную регистрацию 2 результата интеллектуальной деятельности (патент на полезную модель, программа для ЭВМ).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, библиографического списка (107 наименований). Работа изложена на 112 листах, включает 2 таблицы и 43 рисунка.

1. Аналитический обзор состояния исследований в области тепловизионной визуализации биофизических и физиологических эффектов потоотделения и кровообращения

1.1 Биофизические и физиологические основы строения и функционирования потовых желез

Существует три основных типа потовых желез: эккриновые, апокриновые и апоэкриновые, которые показаны на рисунке 1. Эккриновые потовые железы являются самыми многочисленными, распределенными почти по всей площади поверхности тела, и отвечает за наибольший объем экскреции пота [18]. Напротив, апокриновые и апоэкриновые железы играют меньшую роль в общей выработке пота, поскольку они ограничены определенными областями тела. Тем не менее, важно кратко обсудить апокриновые и апоэкриновые железы, поскольку их секреция также может влиять на состав пота, собираемого на поверхности кожи.

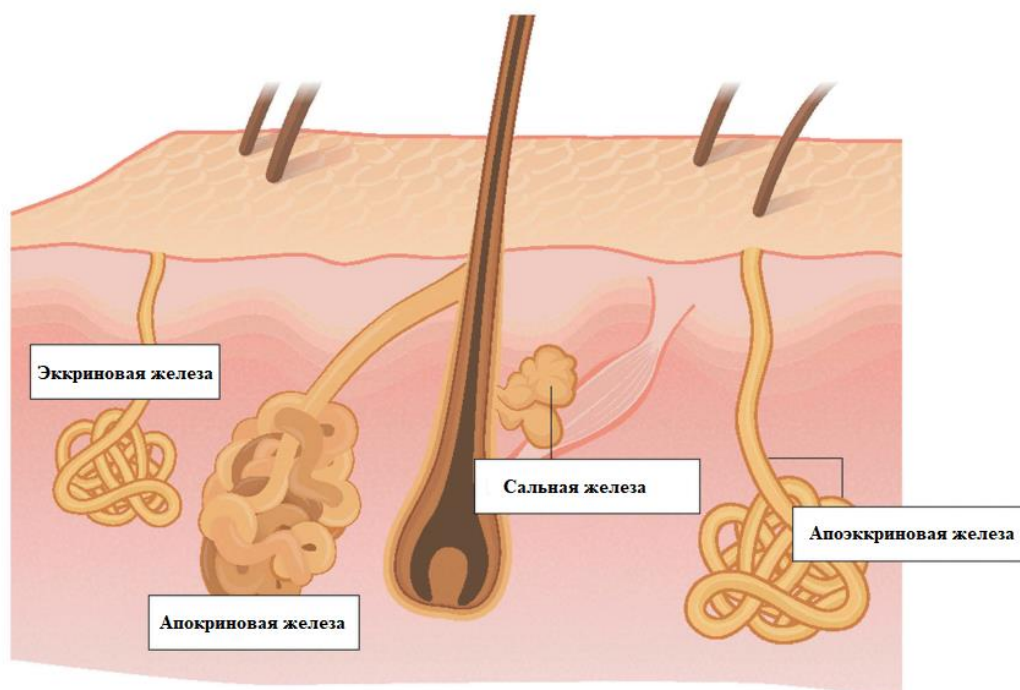


Рисунок 1 – Разновидности потовых желез [19].

У людей в общей сложности около 2–4 миллионов эккриновых потовых желез, и они находятся как на оголенной (ладони, подошва), так и на не оголенной (волосистой) части кожи [20]. Плотность распределения желез неоднородна по всей поверхности тела. Наибольшая плотность желез находится на ладонях и стопах (~ 250–550 желез/см²) и реагирует как на эмоциональные, так и на тепловые раздражители. Плотность эккриновых желез на негладкой коже, такой как лицо, туловище и конечности, примерно в 2–5 раз ниже, чем у гладкой кожи, но распределяется по значительно большей площади поверхности и в первую очередь ответственна за терморегуляцию.

Эккриновые железы функционируют в раннем возрасте, и, начиная с ~ 2–3 лет, общее количество эккринных желез фиксируется на протяжении всей жизни. Следовательно, общая плотность потовых желез уменьшается с ростом кожи во время роста с младенчества и, как правило, обратно пропорциональна площади поверхности тела. В результате, дети имеют более высокую плотность потовых желез, чем взрослые, а более крупные или более тучные люди имеют более низкую плотность потовых желез, чем их меньшие или более худые аналоги. Тем не менее, более высокая плотность потовых желез не обязательно означает более высокую скорость потоотделения. На самом деле, большая часть вариабельности потоотделения по регионам и по всему телу внутри и между индивидуумами обусловлена различиями в скорости секреции пота на железу, а не общим количеством активных потовых желез. Эккриновый пот — это, главным образом, вода и NaCl, но он также содержит смесь многих других химических веществ, происходящих из интерстициальной жидкости и самой эккриновой железы [21].

Апокриновые потовые железы расположены преимущественно в подмышечной впадине, груди, лице, коже головы и промежности. Как показано на рисунке 1, эти железы отличаются от желез внутренней секреции тем, что они больше и открываются в волосяные фолликулы, а не на поверхность кожи. Кроме того, хотя и присутствует с рождения, секреторная функция апокринных желез не начинается до полового созревания. Апокринные железы производят вязкий,

богатый липидами пот, который также состоит из белков, сахаров и аммиака. Функция апокринных желез у многих видов обычно рассматривается как запаховые железы, участвующие в выработке феромонов (запах тела), хотя эта социальная/сексуальная функция у человека находится в зачаточном состоянии. Иннервация апокринных желез плохо изучена, но было обнаружено, что изолированные потовые железы одинаково реагируют на адренергические и холинергические раздражители [22].

Апоэкринные железы развиваются из потовых желез в возрасте от ~ 8 до 14 лет и увеличиваются до 45% от общего количества подмышечных желез в возрасте 16–18 лет. Они являются промежуточными по размеру, но, как следует из названия, апоэкринные железы обладают общими свойствами как с эккринными, так и с апокринными железами. Подобно апокринным железам, апоэкринные железы ограничены в распространении, так как они содержатся только в подмышечной области. Апоэкринные железы больше похожи на эккринные железы тем, что дистальный проток соединяется с потом и выводит его непосредственно на поверхность кожи. Кроме того, апоэкринная железа вырабатывает обильное выделение соленой воды, сходное с эккринным потом. Функция этого секрета неизвестна, но вряд ли играет значительную роль в терморегуляции, так как испарение неэффективно в подмышечной области. Иннервация апокринной железы до сих пор плохо изучена, но модели *in vitro* предполагают, что апокринная железа более чувствительна к холинергическим, чем к адренергическим раздражителям [23].

Анатомическая структура потовой железы, показанная на рисунке 2, состоит из секреторной спирали и протока, состоящего из простого трубчатого эпителия. Секреторная трубочка непрерывна и плотно обмотана проксимальным протоком. Дистальный сегмент протока относительно прямой и соединяется с акросирином в эпидермисе [18]. Секреторная катушка имеет три типа клеток: прозрачные, темные и миоэпителиальные. Прозрачные клетки ответственны за секрецию первичного пота, который почти изотоничен плазме крови [18]. Прозрачные клетки содержат систему межклеточных канальцев, гликоген и

большое количество митохондрий и Na-K-АТФазной активности. Темные клетки различимы по связке гранул темных клеток в цитоплазме. Их функция плохо изучена, но считается, что они могут выступать в качестве хранилища для различных биоактивных материалов, участвующих в регуляции функций прозрачных клеток и протоковых клеток. Функцией миоэпителиальных клеток является обеспечение структурной поддержки железы против гидростатического давления, создаваемого при выработке пота [18]. Проток имеет два клеточных слоя: базальные и просветные клетки. Его основной функцией является реабсорбция ионов Na и Cl, когда пот протекает через проток. Большая часть реабсорбции NaCl происходит в проксимальном канале, так как эти клетки содержат больше митохондрий и Na-K-АТФазной активности, чем в дистальном сегменте эккринного протока [18]. Результатом является гипотонический финальный пот, выделяемый на поверхность кожи.

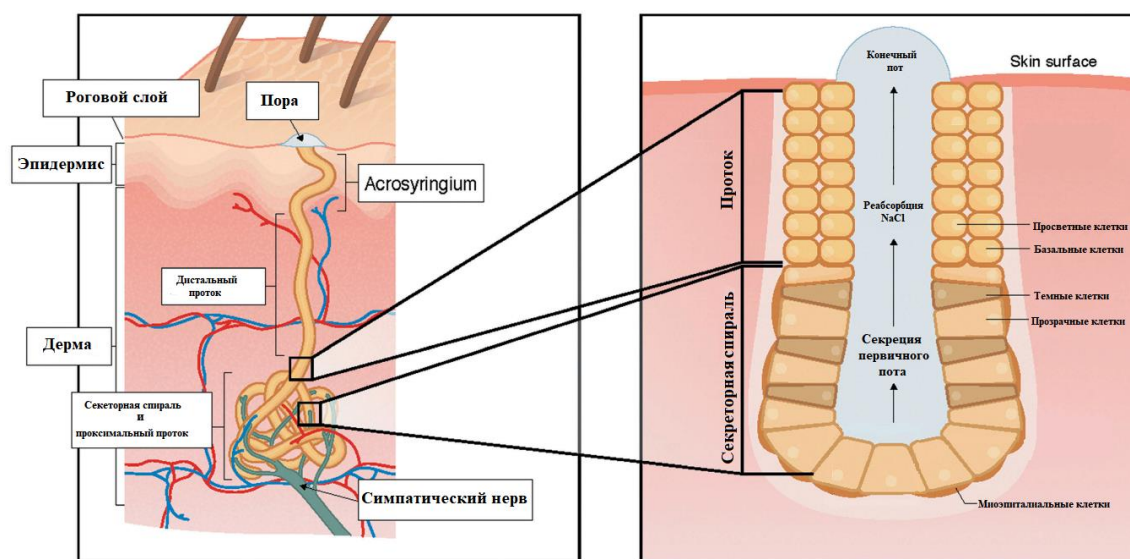


Рисунок 2 – Строение потовой железы [19].

Эккринные потовые железы в основном отвечают на тепловые раздражители; особенно повышенная температура ядра тела, но температура кожи и связанное с этим увеличение кровотока в коже также играют роль. Повышение температуры тела ощущается центральными и кожными терморецепторами, и эта информация обрабатывается преоптической областью гипоталамуса для запуска судомоторного ответа. Недавние исследования

показывают, что терморепторы в брюшной полости [24, 25] и мышцах также играют роль в контроле потоотделения [26]. Термическое потоотделение опосредуется преимущественно симпатической холинергической стимуляцией. Производство пота стимулируется высвобождением ацетилхолина из немиелинизированных симпатганцевых постганглионарных волокон класса С, который связывается с мускариновыми (подтипом 3) рецепторами на потовой железе. Эккриновые железы также выделяют пот в ответ на адренергическую стимуляцию, но в гораздо меньшей степени, чем холинергическая стимуляция. Катехоламины, а также другие нейромодуляторы, такие как вазоактивный кишечный пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, и оксид азота, также, как было обнаружено, играют незначительную роль в нервной стимуляции эккринового потоотделения. Кроме того, эккриновые потовые железы реагируют на нетепловые стимулы, связанные с физической нагрузкой, и, как полагают, опосредуются механизмами прямой связи, связанными с центральной командой, рефлексом нагрузки прессора (метабо- и механорецепторы мышц), осморепторами и, возможно, барорецепторами [19, 27].

Центр контроля потоотделения находится в гипоталамусе, который действует как термостат для регулирования температуры тела. Мнения разделились относительно того, какие афферентные стимулы выступают в качестве основного потогонного стимула для центра пота гипоталамуса: температура ядра, температура кожи, нервно-мышечный драйв, подкожная температура или температура мышц. Гипоталамический эфферентный потовый импульс спускается через ствол мозга и позвоночный тракт, пересекается на разной высоте и заканчивается в боковом роге, где начинаются новые нейроны. Нерв, окружающий потовые железы, состоит из немиелинизированных волокон класса С симпатического постганглионарного волокна, но физиологически и фармакологически железа ведет себя так, как если бы она была парасимпатической или холинергической. Однако так же было успешно продемонстрировано наличие рыхлой сети катехоламинсодержащих нервов

вокруг потовых желез лап обезьяны с использованием флуоресцентного гистохимического метода. Так как потовая железа ладони обезьяны проявляет потогонную реакцию на фармакологические препараты, так же, как и человеческая эккриновая потовая железа на общей поверхности кожи *in vivo* и *in vitro* двойная холинергическая и адренергическая иннервация, продемонстрированная на потовой железе ладони обезьяны, может не ограничиваться только этим видом животных [18].

1.2 Терморегуляция организма человека: биофизический аспект

Терморегуляция — это сочетание процессов теплообразования и теплоотдачи. Тепловой режим в организме контролируется главным образом вегетативной нервной системой. Предполагается, что существует целый ряд нервных центров, которые в той или иной степени ответственны за поддержание теплового баланса организма. В норме они работают согласованно и располагаются на уровне гипоталамических, таламических, стриарных, корковых и спинальных ядер. Теплопродукция осуществляется путем активации биохимических процессов, которые сопровождаются высвобождением тепла. Это тепло поглощается кровью, что приводит к значительному повышению её температуры. Нервные центры терморегуляции, оценивающие температуру крови и регулирующие путем сложных нейрогуморальных влияний интенсивность метаболических реакций, омывает кровь. Этот процесс называют гуморальным путем терморегуляции. Он работает в масштабах целого организма и необходим для контроля теплообразования.

Еще один способ терморегуляции - рефлекторный. В этом случае терморегуляция осуществляется путем перераспределения кровотока через изменение тонуса сосудов. Сигналы принимаются нервными центрами из соответствующих терморцепторов, затем нервные центры подают сигналы на расширение или сужение кровеносных сосудов какой-либо части тела. Для более быстрого изменения температуры определенного участка тела используются и

некоторые другие механизмы терморегуляции. К ним относятся мышечные сокращения (повышение температуры) и потоотделение (охлаждение).

В формировании температуры кожи принимают участие несколько факторов:

1. Сосудистая сеть. При изменении просвета периферических сосудов осуществляется регуляция температуры кожи. При охлаждении происходит замедление кровотока и сужение поверхностных сосудов. При этом возникает разница температуры между поверхностным и глубинными слоями кожи, так называемый поперечный температурный градиент. Это позволяет организму сохранить тепло. При нагревании кожных покровов, кровотока будет перераспределяться в сторону поверхностных сосудов, тем самым облегчая отвод тепла во внешнюю среду.

2. Уровень обменных процессов. Кожа имеет собственные физиологические системы. Их работа приводит к изменению температурных параметров кожи. Считается, что интенсивность таких процессов невелика и количество вырабатываемого при этом тепла почти постоянно. Учёт этого фактора не слишком значителен при решении задач медицинской тепловизионной диагностики, так как собственная теплопродукция кожи вносит несущественный вклад в кожную температуру. Однако, как будет показано в данной работе, полностью пренебрегать этими процессами нельзя. Кроме того, они могут нести информацию о различных нарушениях, например, трофических процессов в биоткани.

3. Теплопроводность. Теплопроводность кожи в основном зависит от толщины слоя подкожно-жировой клетчатки, при понижении толщины – теплопроводность уменьшается. Этот фактор учитывается при анализе термограмм и в ряде случаев делает невозможным термографическое обследование некоторых органов в методиках так называемой прямой термографии.

4. Теплопередача. Вследствие теплопередачи наблюдается изменение температуры кожи в местах расположения крупных внутренних органов и сосудов: области печени, подколенной ямки, сердца и подмышечной области.

При анализе термограмм учитываются все эти параметры. Главным из перечисленных выше параметров, определяющим основные тепловизионные симптомы в клинической медицине, является параметр, обусловленный кровотоком в сердечно-сосудистой системе.

Для диагностики функционирования живого объекта на основе температурных измерений целесообразно выделить зоны, отличающиеся наибольшей информативностью. Общим признаком таких зон является наличие изменчивости, динамики их состояния в ответ на воздействие внутренних или внешних факторов [28].

Человек обладает органами с острой реакцией к различным внешним и внутренним раздражителям. Обнаружено, что такая особенность характерна для области носа, которая является очень чувствительным индикатором внутреннего состояния организма. Было показано, что в довольно короткий промежуток времени, температура на кончике носа может меняться на 9° , в то время как температура других областей лица остается стабильной. Два графика показывают температурные кривые, полученные соответственно в вертикальных и горизонтальных участках последовательно измеренных термограммах человеческого лица.

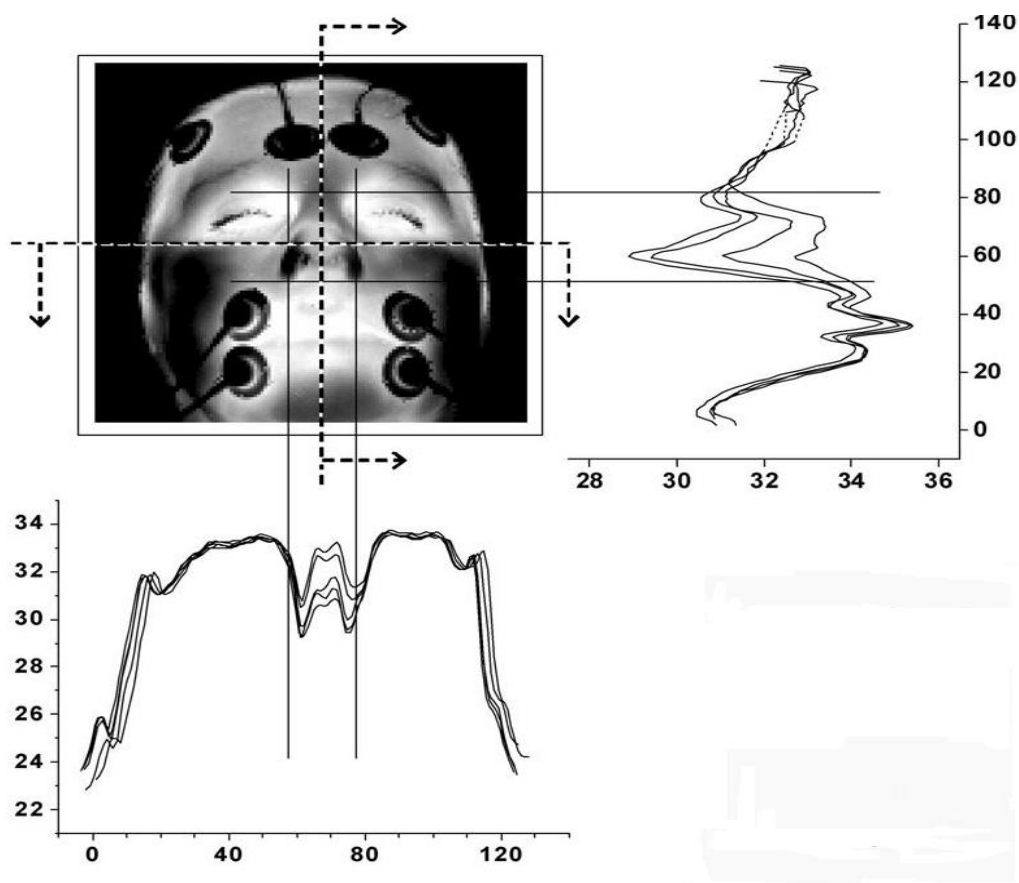


Рисунок 3 – Температурные кривые, полученные соответственно в вертикальных и горизонтальных участках последовательно снятых термограмм человеческого лица [29].

В результате внешнего воздействия, в области носа можно наблюдать неустойчивое поведение температуры, отличающееся от других областей лица.

Динамика температуры может рассматриваться как величина, изменяющаяся со временем в фиксированной точке (области) поверхности, тогда можно говорить о временной динамике температуры. Если рассматривается изменение пространственного расположения точек с одинаковой температурой с течением времени, то можно говорить о пространственно-временной динамике температуры. Динамика температуры часто проявляется в результате физиологической реакции организма на нагрузку [29].

Помимо динамики температуры существует стационарное распределение температуры, которое позволяет выделять различные анатомические области на фоне средней температуры.

С точки зрения медицинской диагностики наиболее значимыми зонами для динамического тепловизионного анализа являются зоны тела человека, температура которых изменчива и подвержена влиянию внутренних процессов и внешней нагрузке. Одной из зон с выраженной динамикой температуры является зона верхних конечностей.

Зона конечностей является одной из наиболее интересных для анализа динамики температуры. Конечности играют исключительно важную роль в терморегуляции тела человека как в нормальных условиях (в покое), так и при изменении температуры, теплопроводности и режима конвекции в окружающей среде [30].

Можно выделить несколько факторов, влияющих на динамику температуры верхних конечностей.

1. Условия среды. Конечности почти постоянно находятся в контакте с окружающей средой, условия окружающей среды часто меняются, что обуславливает наличие адаптационных механизмов, регулирующих теплообмен конечностей с окружающей средой.

2. Анатомические особенности. Конечности отличаются выступающим положением и большим отношением площади поверхности к объему. Это способствует интенсивной диссипации тепловой энергии с поверхности конечностей при увеличении их кровенаполнения. Конечности имеют развитую сеть артерий и вен. Каждый палец содержит по две артерии небольшого диаметра, разветвляющиеся на кончике пальца на сеть ещё более мелких. На кончиках пальцев (зона дистальных фаланг) заметна повышенная плотность распределения артериол.

3. Физиологические особенности. Зона конечностей имеет большое количество артериоло-венулярных анастомозов, открытие которых обеспечивает кровоток напрямую из артериол в венулы, минуя капиллярное русло. В коже мякоти пальца содержится до 500 артериоло-венулярных анастомозов на площади 1 см². Включение и выключение анастомозов приводит

к изменению кровообращения в пальцах и, следовательно, может приводить к изменению их температуры [31].

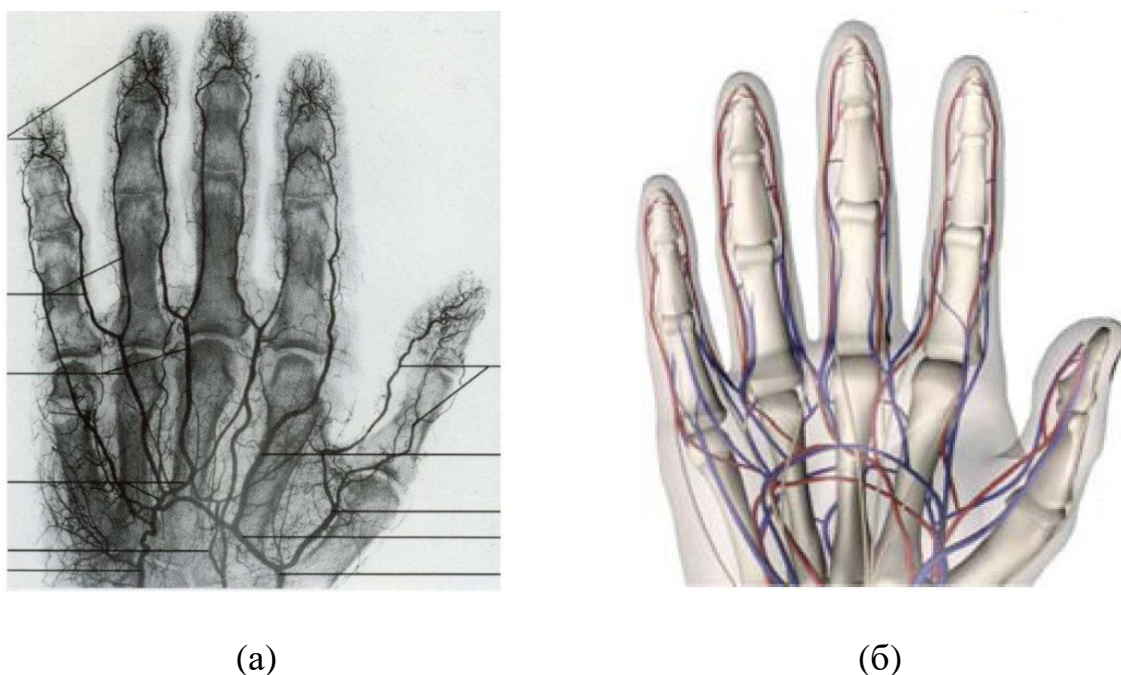


Рисунок 4 – Расположение артерий на пальцах кисти. а - рентгеновская ангиограмма кисти, б – компьютерная модель кисти, выделяющая артерии (красные) и вены (синие) [31].

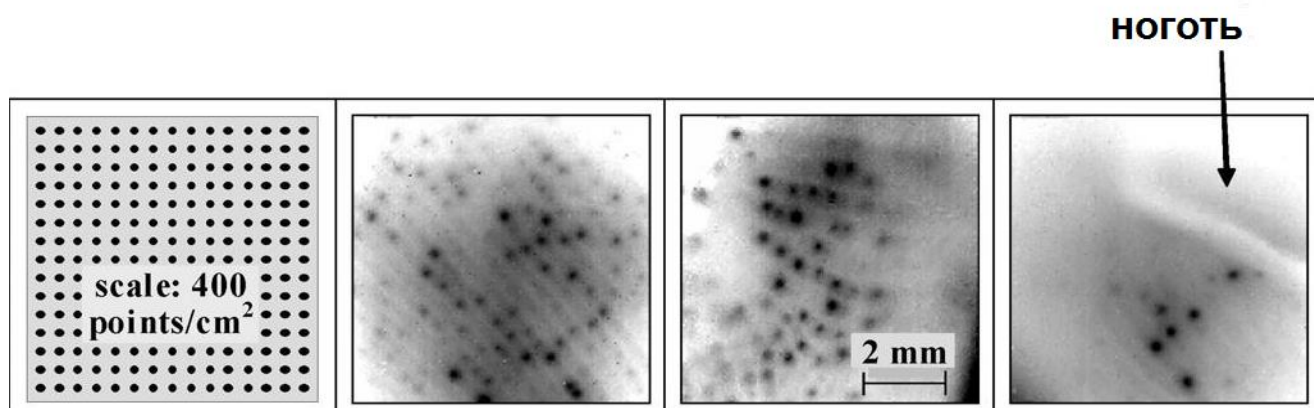


Рисунок 5 – Примеры термограмм, полученных с подушечки пальца [29].

Потоотделение является нормальной физиологической функцией организма человека, которая участвует в регуляции обмена веществ, поддерживает водно-солевой баланс организма, выводит опасные токсичные

продукты и участвует в терморегуляции. Потоотделение имеет большое значение для охлаждения при повышении температуры тела, физической нагрузке или во время эмоционального напряжения, стресса [29].

Поддержание постоянной температуры тела происходит за счет теплообразования и теплоотдачи. Благодаря деятельности внутренних органов и скелетных мышц образуется тепло, которое требует вывода наружу, иначе организму грозит перегревание. Поэтому избавление от излишков тепла происходит через поверхность тела, преимущественно путём испарения пота. При испарении с поверхности кожи, вода переходит из жидкого состояния в газообразное и поглощает при этом энергию, вследствие чего организм охлаждается. Пот образуется непрерывно. Даже в состоянии покоя тела и при низкой температуре окружающей среды за сутки может выделяться 500-700 мл пота. Часть потовых желез при этом не работает. При максимальной функциональной активности потовых желез может выделяться до 3-х литров пота в час. В исключительных случаях это может привести к обезвоживанию организма [32].

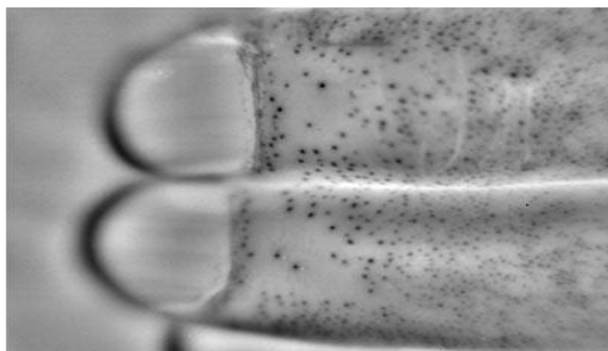


Рисунок 6 – Инфракрасное изображение пальцев руки. Тёмные точки на пальцах - каналы потовых желез [33].

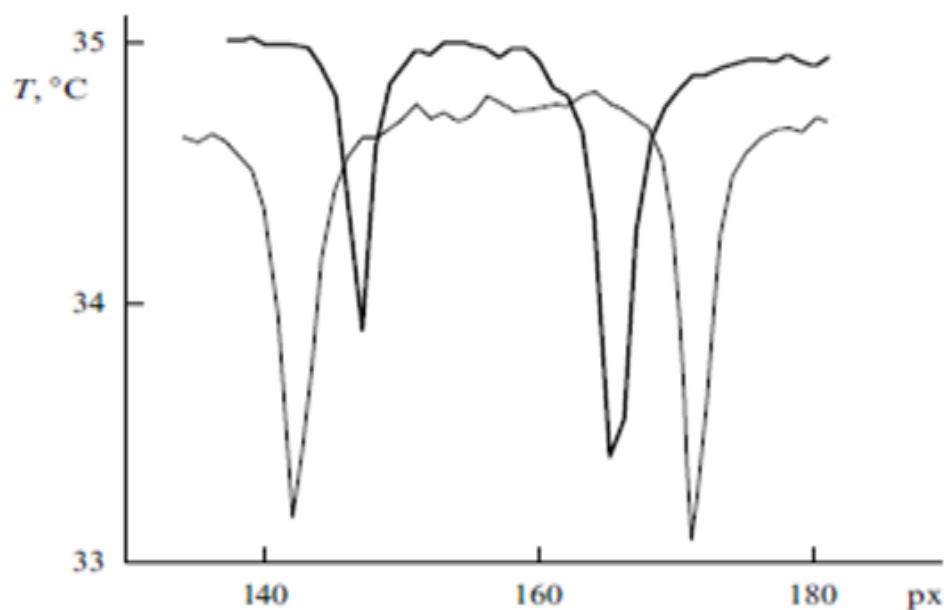


Рисунок 7 – Температурный профиль потовых каналов [33].

На рисунке 6 приведено изображение пальцев руки человека с видимыми потовыми порами. Размер потовых отверстий порядка 30 мкм [33].

Как уже обсуждалось выше, потовые железы расположены в среднем слое кожи – дерме. Потовые каналы открываются на поверхности кожного покрова и выделяют секрет – потовую жидкость. Активация каждого потового канала приводит к появлению области пониженной температуры с локальным минимумом в центре канала.

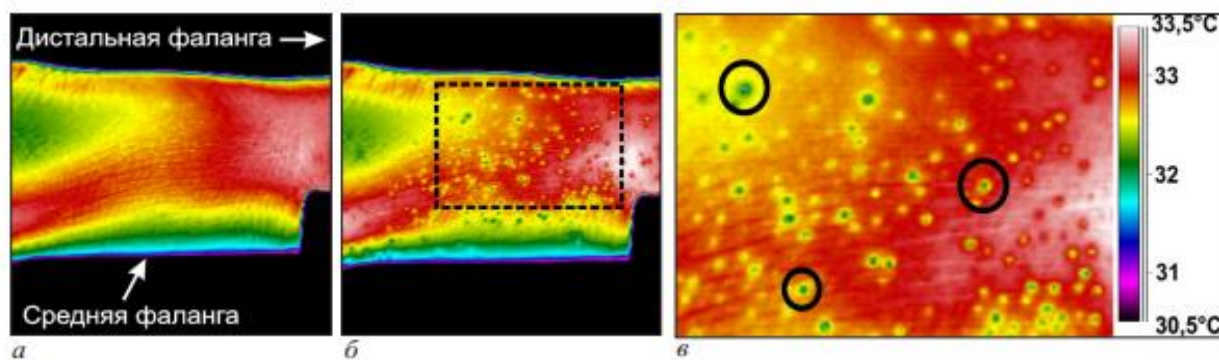


Рисунок 8 – Реакция единичных потовых каналов пальцев на окклюзионную пробу: *а* – потовые каналы закрыты; *б* – потовые каналы открыты; *в* – увеличенный участок термограммы, выделенный рамкой на рис. Б [34].

Помимо терморегуляционного выделяют психогенное (эмоциональное) потоотделение. Психогенное потоотделение возникает в результате эмоционального или психического напряжения и не связано с необходимостью охлаждения организма. Потоотделение может иметь различную интенсивность, усиливаться по всей поверхности тела и на ограниченных участках. Исследования показывают, что повышенное потоотделение участков рук, ног, подмышек – является индикатором стресса. Потовые железы именно этих зон реагируют на выделение адреналина повышением влажности [33].

Физическим процессом, сопровождающим функционирование потовых желез, является фазовый переход первого рода «жидкость-пар», который потребляет тепло. Исследования, проводимые ранее, показали, что поверхностная плотность кожных желез высока (несколько сотен на 1 см²) [20], эти железы широко различаются по своим внешним свойствам. При нормальных условиях железы почти никогда не функционируют одновременно и не действуют с одинаковой интенсивностью.

Все потовые железы имеют общее свойство: области низких температур, окружающие секреторные каналы каждой отдельной железы осесимметричны. Это указывает на то, что в случае нормальной кожи выделяемая капелька, сформированная силами поверхностного натяжения, остаётся неподвижной при открытии канала.

Регулярные исследования одной и той же области на коже, выполняемые в течение нескольких лет, показали, что отображение некоторых групп гиперактивно функционирующих кожных желез, остается неизменным во времени [29]. Такие группы были обнаружены в правой части лба человека. Здесь резкая термоасимметрия оставалась неизменной в течение многих лет: гиперактивные железы не появлялись в левой и не исчезали в правой части лба.

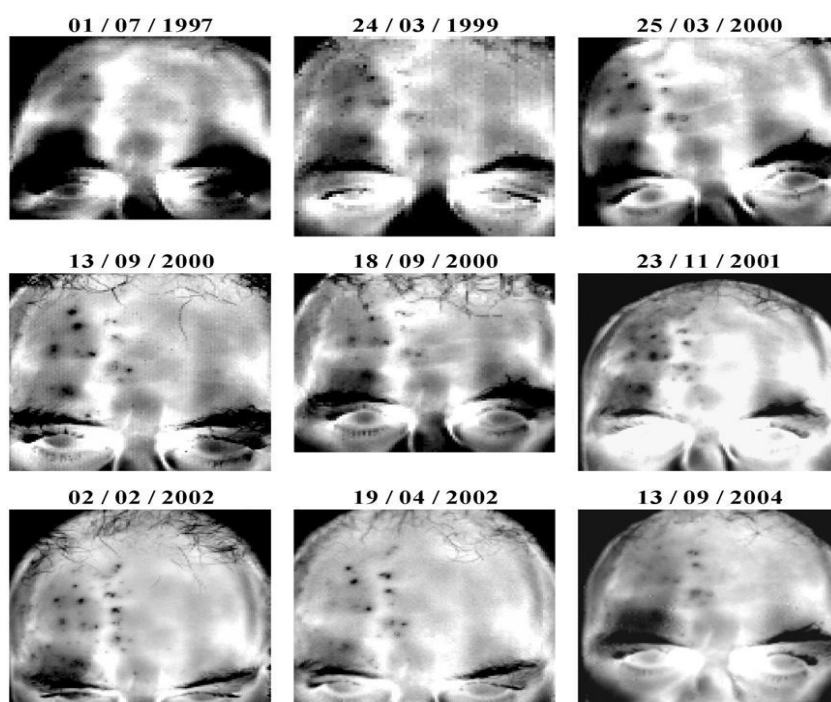


Рисунок 9 – Результаты, полученные при наблюдении работы потовых желез на правой половине лба человека в течение 7 лет [29].

Специальные термографические тесты показали, что точечная гипотермия связана с кожным потоотделением, а не зависит от сосудистых реакций систем микроциркуляции. Можно предположить, что стабильное точечное потоотделение может быть результатом органических поражений или изменений в отдельных железах. Это может являться также следствием некоторых специфических особенностей или нарушений функционирования нервной системы. Предполагается, что для любого человека с таким проявлением секреторной функции отображение кожных желез на коже уникально, как и отпечатки пальцев. Это свойство может быть использовано в криминалистике и

областях, где идентификация личности представляет собой сложную проблему [29].

В организме каждая из потовых желез является микроорганизмом, функционирование которого отражает, в той или иной степени, информацию о текущем состоянии организма в целом. В отличие от простой визуализации потовых желез с помощью оптической микроскопии, современная ИК-термография позволяет оценить и количественно сравнить интенсивность функционирования отдельных потовых желез.

В исследованиях, проводимых ранее, чтобы исследовать работу потовых каналов, использовали салфетку, легкими движениями удаляли секрет из кожи, после чего регистрировали зависимость температуры от времени.

Полученные кривые различаются только площадью поверхности, по которой было усреднено значение температуры. Качественное сходство между кривыми говорит в пользу того, что источником гипотермии здесь является одна точка, вероятно, будучи одним каналом.

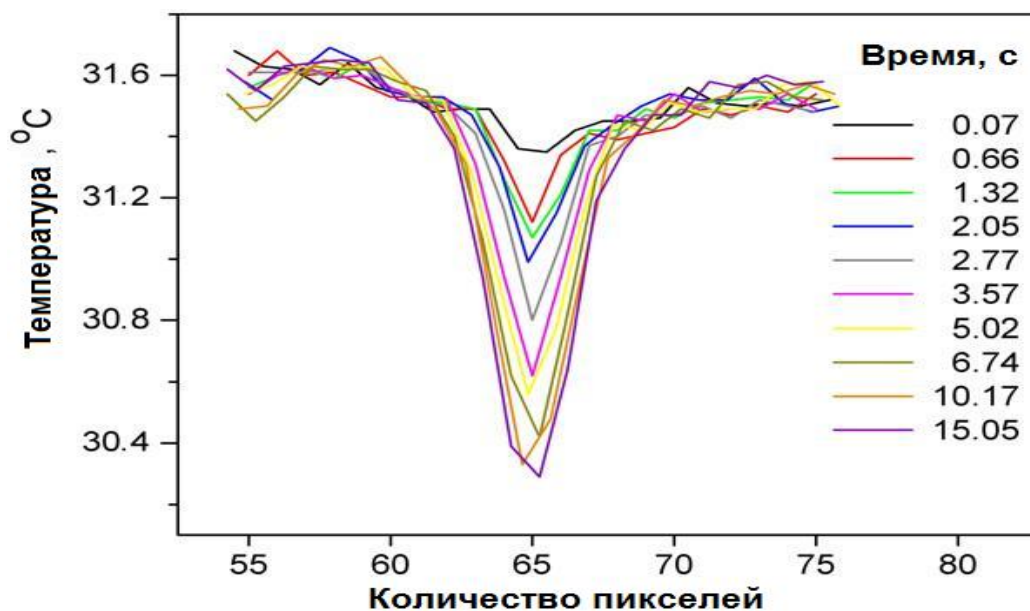


Рисунок 10 – Изменение температуры во времени в непосредственной близости от открытой потовой поры [29].

Новая порция пота выпускается, и начинается испарение уже через несколько сотых долей секунды после того, как первоначально присутствующий секрет был удален из кожи. Распределение температуры от времени вокруг одной железы может быть использовано в качестве исходных данных для анализа функционирования железы.

На рисунке 11 показано 2D распределение температуры в локальной области кожи. Каждый участок представлен со снижением температуры вверх. Анализ показывает, что существуют группы желез, которые начинают выделять пот сразу после удаления секреции, но через несколько секунд прекращают работу.

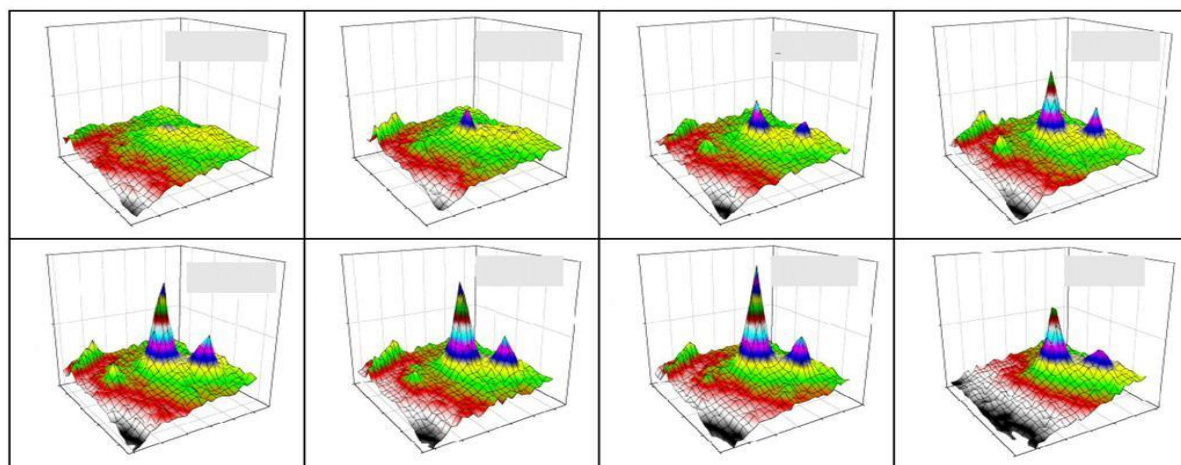


Рисунок 11 – 2D распределение температуры в локальной области кожи [29].

Термограммы правой боковой части лба человека изображены на рисунке 12.

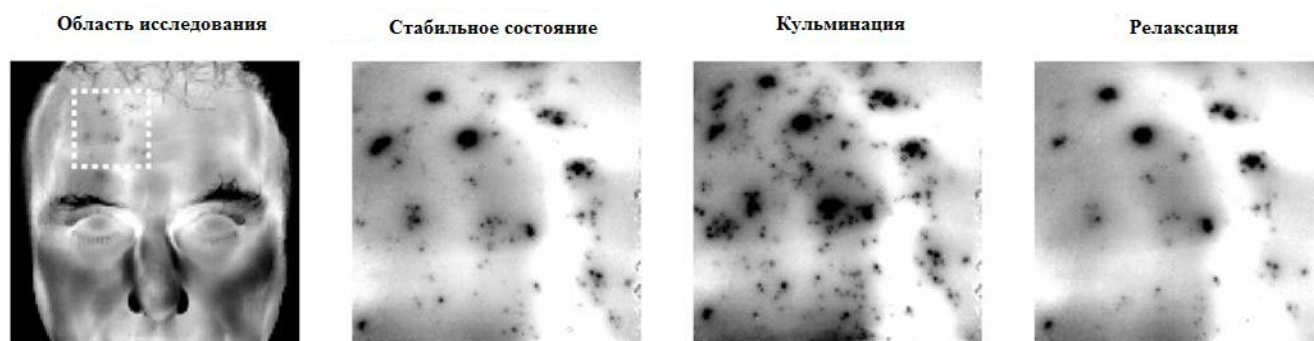


Рисунок 12 – Термограммы правой части лба [29].

Испытуемому раздражали участки кожи вдали от зоны контроля. Отчетливо видно, что многие группы потовых желез участвовали в потоотделении. В самом начале релаксации группы малоактивных желез прекратили свою деятельность. Проведенное исследование позволяет лучше понять, какой из факторов отвечает за повышенное потоотделение. Очевидно, что ИК-термографию можно использовать в физиологии в качестве удобного независимого инструмента для изучения регуляторных механизмов у человека.

Проводились исследования, в ходе которых добровольцы были подвержены различного рода нагрузкам, таким как езда на велосипеде и пребывание в сауне.

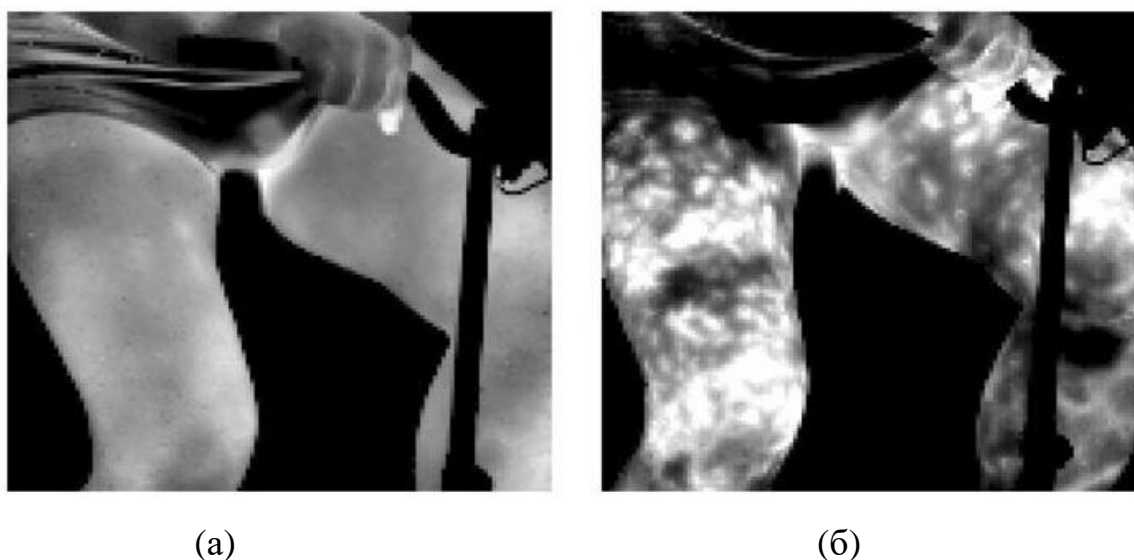


Рисунок 13 – Термограммы поверхности бедер а - до и б - после езды на велосипеде [29].

На рисунке 13 представлены термограммы бедра мужчины, полученные до и после часовой езды на велосипеде. На рисунке 14 демонстрируются 2 термограммы, полученные с задней поверхности бедер женщины до и после сауны.

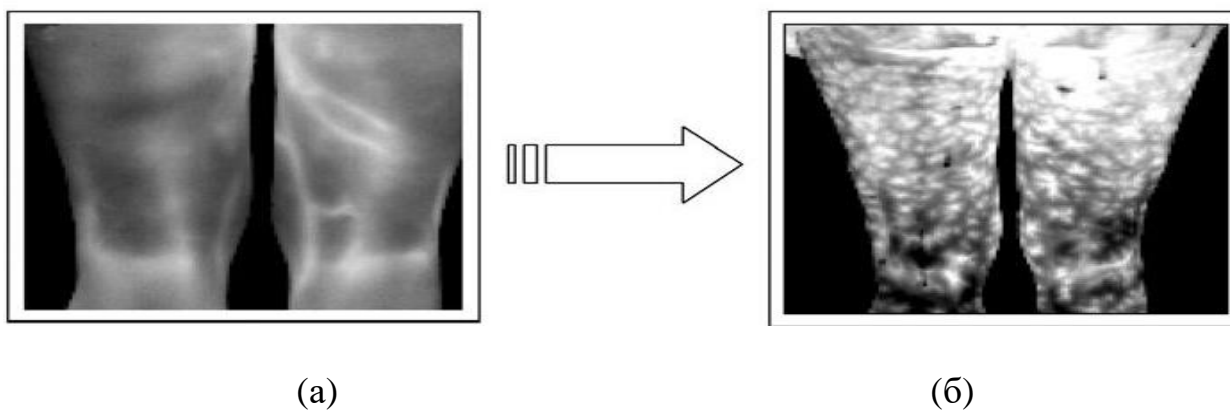


Рисунок 14 – Термограммы задней поверхности бедер. а –до сауны. б- после сауны [29].

После физической нагрузки тепловой рисунок выглядит так же, как и после перегрева. Особенностью является резкая неравномерность наблюдаемой картины. После сауны у всех женщин наблюдалась сильная гипертермия, а на телах появлялись сосудистые пятна.

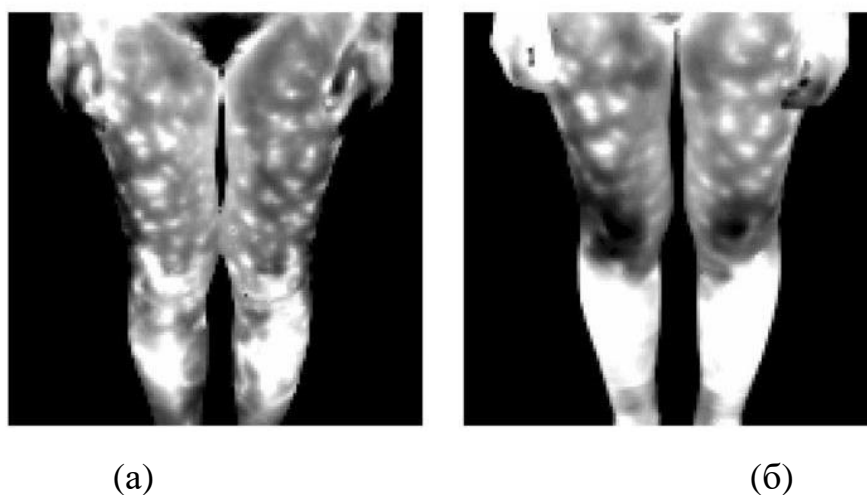


Рисунок 15 – Тепловой рисунок: а - после сауны, б - после бега [29].

Несмотря на резко отличающуюся метаболическую активность в различных областях ног, тепловая картина в области тазобедренного сустава после физической нагрузки напоминает картину после сауны рисунок 15.

Тот факт, что гипер - и гипотермические участки, обнаруженные в результате исследования, занимают вполне сопоставимые области на кожи человека, позволяет выдвинуть гипотезу, что в результате эволюции человеческое тело приобрело кровеносную систему, изначально запрограммированную на существование 2 альтернативных механизмов теплоотвода. В частных случаях патологических состояний, например, отсутствия потоотделения начинает работать сосудистый механизм. А в случае окклюзии или вазоконстрикции приходит в действие второй механизм (респираторный) [29].

1.3 Методы исследования и диагностики нарушений функции потовых желез

Нейропатия мелких волокон — это состояние, которое приводит к нарушению функциональной целостности немиелинизированных вегетативных или соматических мелких нервных волокон. Это состояние затрагивает приблизительно 53 на 100 000 человек, и наиболее распространенными этиологиями являются диабет, нейродегенеративные заболевания и комплексный региональный болевой синдром из-за травмы и паранеопластических синдромов. Вегетативная нейропатия мелких волокон ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью у пациентов с диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями [35].

Нарушения вазомоторных аксонных рефлексов в коже из-за вегетативной нейропатии можно обнаружить с помощью таких тестов, как лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная доплеровская визуализация. В научных исследованиях лазерная доплеровская флоуметрия показала надежность в выявлении различий в вазомоторной функции между пациентами с вегетативной нейропатией и контролем. Однако из-за высокой межпредметной изменчивости использование метода ограничено в условиях клинической диагностики. Более продвинутые методы, такие как лазерная доплеровская визуализация, показали меньшую вариабельность в некоторых небольших исследованиях [36]. Однако

валидность метода еще не была проверена в больших группах пациентов с вегетативной невропатией. Таким образом, оба метода остаются на экспериментальном уровне на этом этапе и в основном ограничены специализированными центрами.

В исследованиях количественное тестирование пиломоторного аксонного рефлекса (QPART) [37, 38] было введено в качестве диагностического метода для выявления периферической невропатии мелких волокон, но эти экспериментальные наблюдения еще не были переведены в клиническую практику. Стандартное тестирование невропатии мелких волокон в коже в настоящее время основано на биопсии пунша. Эта структурная мера может быть дополнена функциональными тестами сенсорной функции (количественное сенсорное тестирование) и судомоторной функцией (QSART), однако последняя ограничена высокими техническими требованиями и низкой чувствительностью к общей небольшой потере волокна.

Пациенты с болезнью Паркинсона страдают от различных симптомов, помимо ограничения двигательной функции. Те, которые влияют на кожную вегетативную нервную систему, включают дисфункцию в терморегуляции из-за нарушения вазомоторной и судомоторной активности у двух третей пациентов. Грубой причиной этого вмешательства являются сопутствующие патологические последствия невропатии периферических мелких волокон. Хотя патофизиология еще недостаточно изучена, недавние исследования предоставляют доказательства того, что накопление молекулярно неправильно упакованного альфа-синуклеина может быть основным фактором развития болезни Паркинсона [38, 39]. Исследование с использованием иммуногистохимической визуализации биоптатов кожи у пациентов с болезнью Паркинсона показало, что альфа-синуклеин был повышен, а белковый генный продукт 9,5 (PGP 9,5) уменьшен в вегетативных адренергических и холинергических С-волокнах, что указывает на общую потерю нервных волокон и отложение альфа-синуклеина в оставшихся волокнах. Принимая во внимание, что альфа-синуклеин не был обнаружен во внутриэпидермальных

ноцицептивных нервных волокнах согласно [40]. Это может быть одной из причин, по которой вазомоторное тестирование аксонного рефлекса через ЛДФ может не быть адекватным диагностическим методом для пациентов с болезнью Паркинсона, поскольку оно основано на вазомоторном рефлексе аксонов ноцицептивных A δ и C-волокон [36]. И, наоборот, в другом исследовании альфасинуклеин был обнаружен в соматосенсорных субэпидермальных нервных волокнах, которые включают ноцицептивные A-d и C-волокна у пациентов с болезнью Паркинсона. Тем не менее, соотношение между альфасинуклеином и RGP 9,5, полученным в результате биопсии кожи пунша, представляется надежным маркером болезни Паркинсона. Пиломоторная функция была обнаружена у пациентов с болезнью Паркинсона путем оценки аксономного рефлекса, опосредованного пиломотором, с использованием количественного теста аксономного рефлекса пиломотора. Эти данные согласуются с результатами анализа, основанного на биопсии, который показывает сильное нарушение структурной целостности волокон нервных волокон даже на ранних стадиях заболевания [40].

Другие заболевания, влияющие на кожную вегетативную нервную систему, включают предиабет и диабет, травмы и реконструкции периферических нервов. Фактически, диабетическая невропатия является наиболее частой для вегетативных невропатий. Консенсусная группа по диабетической невропатии сообщила о распространенности сердечно-сосудистой вегетативной невропатии, связанной с диабетом, от 20% до 60% с увеличением возраста и продолжительности диабета у пациентов, страдающих диабетом 1 и 2 типа [41]. Диабетическая автономная невропатия (ДАН) должна восприниматься серьезно из-за высокого уровня смертности 16–50% в течение 5 лет у пациентов с сердечно-сосудистой автономной невропатией, связанных с диабетом. Патофизиология ДАН еще не до конца изучена. Гипергликемия приводит к различным метаболическим, иммунным, нейротрофическим и сосудистым изменениям. Эти аномальные состояния вызывают либо прямую дегенерацию нейронов, аксонов и клеток Шванна, либо непрямую дегенерацию

из-за прогрессирующего повреждения нервной системы. Симптомы ДАН могут встречаться в системах одного или нескольких органов, включая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, мочеполовую, респираторную, нейроэндокринную, зрачко-моторную и нервно-сосудистую системы. Нарушение нервно-сосудистой системы влияет на вегетативную кожную нервную систему, что приводит к нарушениям потоотделения (ангидроз, гипергидроз, вкусовые потоотделения), необычному пилomotorному и вазомоторному контролю. Эта патология приводит к нарушению терморегуляции организма. Сердечно-сосудистые тесты, которые включают ЭКГ, артериальное давление и частоту сердечных сокращений, считаются золотым стандартом диагностических методов для оценки ДАН из-за их неинвазивности, чувствительности и воспроизводимости. Тесты вегетативной кожной нервной системы при ДАН по умолчанию применялись реже. Тем не менее, такие методы, как QSART, QPART, LDF и LDI, а также метод биопсии кожи с перфорацией могут служить дополнительными диагностическими методами для оценки ДАН через вегетативную кожную нервную систему. Принимая во внимание широкий спектр пораженных систем, представляется разумным рассмотреть кожные вегетативные тесты наряду с односторонними сердечно-сосудистыми тестами. В перекрестном исследовании, опубликованном в 2016 году с участием 103 пациентов с ожирением и 53 худощавого контроля, сообщалось о распространенности 11,1% полиневропатии, включая невропатию мелких волокон, у участников с ожирением с нормогликемией по сравнению с 25,5% у участников с ожирением и сахарным диабетом 2 типа и 3,8% у людей с недостаточным весом. управления. Это открытие подчеркивает широкую важность получения новых знаний о кожной нервной системе.

Кроме того, мелкие вегетативные нервные волокна избирательно подвергаются различным системным заболеваниям, невропатиям, связанным с амилоидными, аутоиммунными вегетативными невропатиями, включающими вызванные паранеопластическим синдромом, наследственные вегетативные

невропатии, вегетативные невропатии, вызванные инфекционными заболеваниями, а также токсические вегетативные невропатии [42].

1.4 Методы выявления дисфункции вегетативной нервной системы

Как правило, 3-миллиметровая пунш-биопсия кожи производится из интересующей области. Наиболее обширные данные существуют для дистальной ноги (10 см над латеральным малеолусом), дистального бедра (10 см выше латерального колена) и проксимального бедра (10 см ниже бедра). В случаях, когда симптомы асимметричны, образцы могут быть взяты из пораженной области и противоположной (незатронутой) стороны для сравнения. Ткань, изучаемая с помощью световой микроскопии, обычно окрашивается панаксональным маркером PGP 9,5. Для конфокальных изображений ткань часто окрашивают несколькими различными кожными маркерами, чтобы выделить различные кожные структуры. Кожные волдыри иногда используются для изучения плотности эпидермальных нервных волокон, но этот метод отделяет эпидермальный слой от дермального, поэтому не позволяет изучать вегетативные нервные волокна.

Образец фиксируют, срезают и окрашивают антителами к PGP 9,5 (панаксональный маркер), тирозин-гидроксилазе (маркер нейроэндокринных клеток потовых желез) и VIP (маркер симпатических нервных волокон) для выделения, востребованной ткани. Кроме того, применяются различные методы количественной оценки для оценки плотности нервных волокон потовых желез. Основываясь на этой методике, можно количественно определить пиломоторные и вазомоторные вегетативные нервные волокна с помощью подходящих методов окрашивания. Сравнение определенной плотности нервных волокон с нормативными наборами данных дает информацию о функциональности и состоянии вегетативной нервной системы, иннервирующей органы кожи.

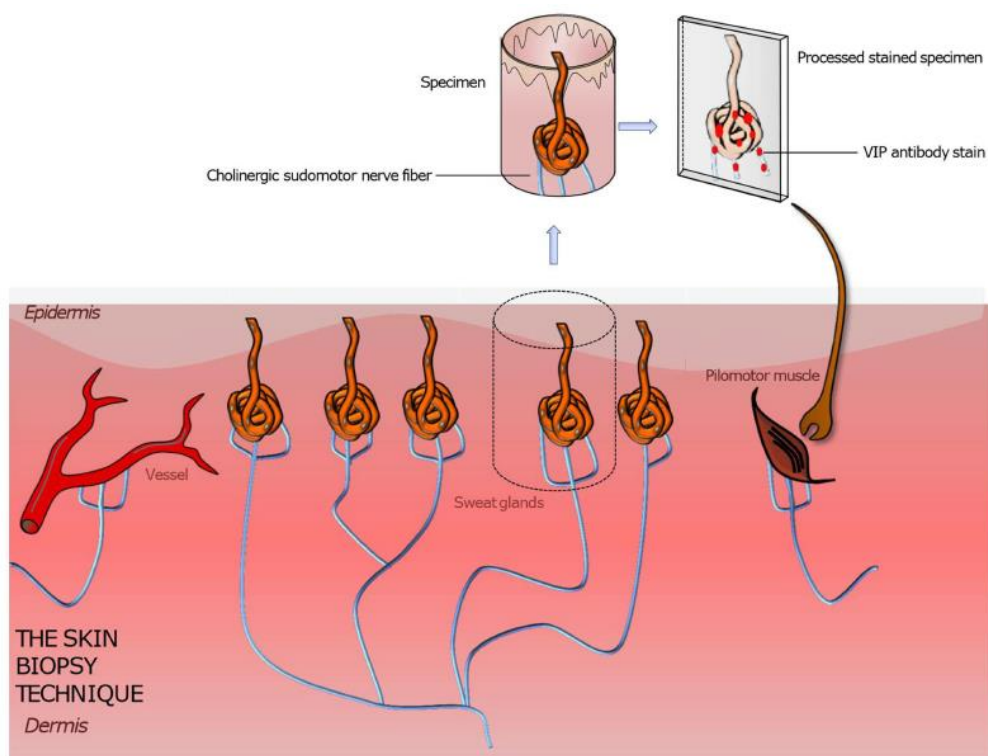


Рисунок 16 – Иллюстрация биопсии кожи на потовых железах с целью количественного определения холинергических судомоторных нервных волокон [42].

В одной из первых публикаций, использующих иммунофлуоресцентную визуализацию вегетативных нервных волокон, подчеркивалась клиническая полезность биопсии кожи путем дифференциации субъектов с синдромом Росса и синдромом Холмса-Ади. У пациентов с синдромом Росса наблюдалось полное отсутствие симпатической холинергической иннервации в ангидротической коже (по данным вазоактивного кишечного пептида), только с редкими симпатическими холинергическими волокнами в гипергидротической коже. У пациентов с синдромом Росса также отсутствовала симпатическая холинергическая иннервация в кровеносных сосудах, волосяных фолликулах и мышцах *arrector pilorum* как в ангидротической, так и в гипергидротической коже. Напротив, у пациентов с синдромом Холмса-Ади были многочисленные структурные аномалии симпатических холинергических нервов, но у них была относительно сохраненная плотность симпатических холинергических нервных

волокон. В этом исследовании сообщалось об очень сходных клинических результатах между синдромами Росса и Холмса-Ади при оценке с помощью терморегуляторного тестирования пота, что указывает на возможность клинического совпадения и путаницы. Таким образом, потенциальное значение биопсии кожи было выделено в качестве диагностического инструмента при заболеваниях, влияющих на вегетативную нервную систему.

Использование биопсии кожи при оценке периферической вегетативной функции наиболее широко исследовалось у пациентов с диабетом. Попытки количественной оценки плотности как судомоторных, так и пиломоторных нервных волокон имели место у здоровых субъектов и у пациентов с диабетом [43]. Эти исследования показывают зависимый от длины паттерн вегетативного повреждения нервных волокон, при этом дистальные конечности демонстрируют самое раннее и наиболее значительное снижение плотности нервных волокон. Эти исследования последовательно выявили снижение плотности судомоторных и пиломоторных нервных волокон у пациентов с диабетом, а снижение плотности параллельно с прогрессированием нейропатии. Эти методы дополняют существующий анализ плотности внутриэпидермальных нервных волокон, выявляя конкретных людей с изолированным или преимущественным повреждением определенного подтипа нервных волокон, будь то сенсорный или вегетативный.

Биопсия кожи обеспечивает уникальное окно в вегетативную нервную систему. Легкодоступные нервные волокна можно отбирать в разных регионах и с течением времени напрямую исследовать структурные изменения вегетативных нервных волокон в норме и патологии. Биопсии кожи легко выполнить, хотя они могут быть технически сложными для обработки. Число академических центров, выполняющих биопсию кожи, растет, и некоторые из них в настоящее время изучают вегетативную иннервацию, а также плотность сенсорных нервных волокон. Несмотря на эти достижения, все еще имеется мало опубликованных данных по многим заболеваниям, влияющим на функцию вегетативной нервной системы, включая приобретенные, наследственные,

нейродегенеративные или аутоиммунные. Кроме того, необходима дальнейшая стандартизация методов, чтобы результаты были сопоставимы между центрами, и для адекватного описания диапазона экспрессии у здоровых людей необходимо большее количество нормативных данных для контрольных субъектов. Продолжающиеся исследования по использованию стволовых клеток из кожной ткани будут продолжать расширять возможности биопсии кожи и могут когда-нибудь сыграть роль в разработке новых методов лечения пациентов с вегетативными расстройствами.

Вазомоторный аксонный рефлекс может вызываться в периферических эпидермальных ноцицептивных С-волокнах для индукции локальной вазодилатации. Этот нейрогенный ответ вспышки является мерой функциональной целостности С-волокна и, следовательно, показывает нарушение у пациентов с невропатией мелких волокон. Лазерная доплеровская флоуметрия (LDF) и лазерная доплеровская визуализация (LDI) являются методами анализа вазомоторной функции малых волокон путем количественной оценки целостности вазомоторного опосредованного аксонного рефлекса. В то время как LDF оценивает реакцию вспышки после ионтофореза ацетилхолина с временным разрешением в одной определенной точке кожи, LDI регистрирует реакции вспышки с пространственным и временным разрешением, создавая двумерную карту поверхностного кровотока. LDF характеризуется высокой внутри- и межиндивидуальной изменчивостью измерения, которая меньше в LDI из-за его пространственного разрешения. Тем не менее, в LDI все еще отсутствуют стандартизированные методы анализа изображений. Следовательно, использование методики в настоящее время остается на экспериментальном уровне [36].

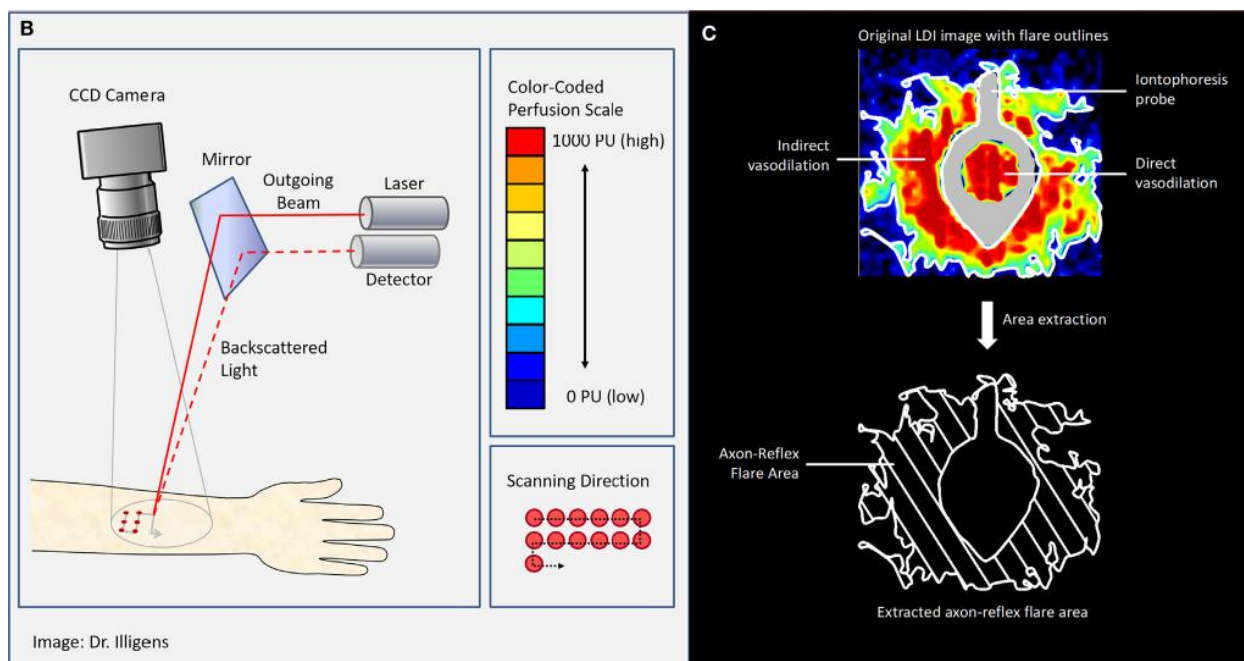


Рисунок 17 – Настройка лазерного доплеровского сканера и принцип измерения [36].

На одной из панелей рисунка 17 показаны данные перфузии лазерной доплеровской визуализации с цветовой кодировкой с помощью зонда для ионтофореза, определяющего прямую вазодилатацию, вызванную прямой стимуляцией, а также аксон-опосредованное усиление кровотока («вспышка») в соседней области кожи, окружающей зонд («Косвенная вспышка»). На нижней панели показана извлеченная вспышка рефлекса аксона, которая обеспечивает меру функциональной целостности тех ноцицептивных С-волокон, которые опосредуют вазомоторный рефлекс аксона при активации через ацетилхолин.

Оценка лазерной доплеровской флоуметрии характеризуется высокой внутри - и межиндивидуальной изменчивостью и ограничена технически сложными условиями. Поскольку большинство исследователей сходятся во мнении, что у них недостаточно чувствительности для выявления вазомоторной невропатии у людей во время клинической рутинной диагностики, LDF ограничивается специализированными клиническими центрами с особыми требованиями и исследованиями. Кроме того, LDF не может определить степень

площади вспышки, поскольку изменение кровотока измеряется в отдельных точках на заранее определенном расстоянии от места ионтофореза [44].

Лазерная доплеровская визуализация представляет собой более новый метод измерения на основе аксонного рефлекса, который регистрирует ответную вспышку, опосредованную вазомоторным рефлексом, с пространственным и временным разрешением и создает двумерную карту кожного кровотока. Сканер визуализации сканирует желаемую предварительно заданную область кожи с помощью лазерного луча на фиксированном расстоянии от поверхности кожи, позволяя создать карту перфузии гетерогенной ткани. В этом методе основная задача лазерного доплеровского формирователя изображения заключается в записи изображений в виде карты данных одной точки. Эти изображения отражают относительные значения каждой измеренной клетки, измеренные в единицах перфузии. Когда блок перфузии клетки превышает пороговое значение, установленное на произвольном уровне, регистрируется реакция вспышки. Эти базовые характеристики не меняются в зависимости от методов анализа, но определение соответствующего порогового значения было различным для каждого метода анализа. Наличие различных методов анализа для измерения степени площади вспышки, вызванной аксонным рефлексом ЛДИ, ограничивает его последовательное применение и обобщение результатов. Поэтому поиск наилучшего метода является целью продолжающихся клинических исследований [45].

Симпатическая кожная реакция (СКР) оценивает периферическую симпатическую холинергическую систему, судомоторную систему.

Генерирование ответа определяется изменением электропроводности кожи под действием секреторной или пресекреторной продукции пота, вызванной судомоторным нервом. СКР — это не прямая мера судомоторной активности, а мера потенциала кожи, которая оценивает сходные, но не идентичные функции, что объясняет, почему у пациентов с врожденным отсутствием потовых желез могут быть изменения кожи. СКР в руках

традиционно имеет большую амплитуду и меньшую латентность, чем ступни [46].

СКР требует использования любого стандартного ЭМГ для записи. Низкочастотные фильтры должны быть установлены на 0,5 Гц или ниже, чтобы предотвратить ослабление потенциала. Записи выполняются путем размещения активного электрода на ладонях или подошвах и эталонного электрода на спинной части конечности, в то время как заземленный электрод размещен в другом месте на конечности, как правило, на более проксимальном участке. Ответ может быть вызван вздохом вдоха, принудительным выдохом, реакцией испуга или электрической стимуляцией. Неадекватное моделирование и привыкание являются потенциальными подводными камнями в оценке. Простая техника для минимизации этих проблем заключается в непредсказуемом предоставлении стимулов. Электрическая стимуляция может обеспечить более эффективный стимул, если другие стимулы не вызывают ответ.

СКР обычно сообщается как присутствующие или отсутствующие. В некоторых отчетах рассматриваются амплитуда и латентность ответа. Задержки в руках составляют примерно 1,5 секунды, а амплитуды колеблются от 0,5 до 1,3 мВ. Задержка СКР в стопах колеблется от 1,9 до 2,1 секунды с амплитудами от 0,15 до 0,8 мВ. Принимая во внимание ограничения, перечисленные ранее, СКР предоставляет простой, легко доступный метод анализа судомоторной функции.

Аномалии тестирования могут наблюдаться при многих болезненных состояниях, включая общую вегетативную недостаточность, периферическую невропатию и даже дегенерацию ЦНС, такую как болезнь Альцгеймера. Чувствительность СКР составляет до 80% у пациентов с генерализованной вегетативной недостаточностью [47]. У пациентов с диабетом вероятность возникновения патологии коррелирует с тяжестью невропатии (более 80% у наиболее пораженных). Аномалии СКР наблюдаются примерно у 60% пациентов с алкогольной невропатией. СКР зависит от возраста, и нормальные люди старше 60 лет имеют сниженный ответ: 73% в руках и 50% в ногах. Возрастные

изменения являются результатом снижения количества потовых желез на 5-7% за десятилетие с дистальным преобладанием [46, 48].

Количественный судомоторный аксон-рефлекторный тест (КСАРТ) оценивает периферическую симпатическую холинергическую нервную систему.

Ацетилхолин напрямую стимулирует работу потовых желез, так как он ионофорезируется в кожу; это также вызывает реакцию, которая перемещается антидромно в точку ветвления, а затем ортодромно в другие соседние потовые железы, которые также активируются. Выход более дистальных потовых желез можно измерить с помощью судомера. Чтобы измерить рефлекс аксона, место ионтофореза ацетилхолина должно быть отделено от места измерения. Для этой цели можно использовать многокомпонентную потовую капсулу [47].

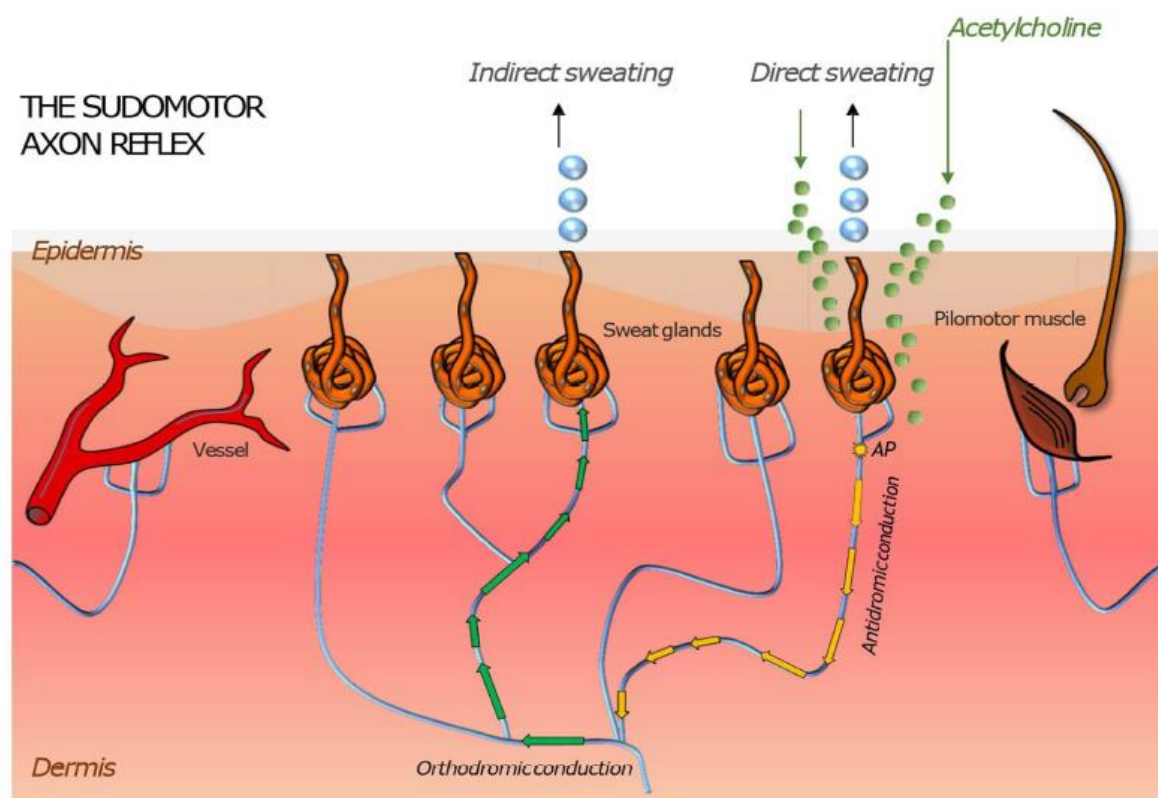


Рисунок 18 – Иллюстрация органов кожи, иннервированных вегетативной нервной системой с помощью аксонного рефлекса, опосредованного в волокнах судомоторного нерва ионофоретическим нанесением ацетилхолина на кожу [42].

Принцип теста можно предположить из рис. 5. Нервный путь состоит из «рефлекса» аксона, опосредованного постганглионарным симпатическим

судомоторным аксоном. Терминал аксона активируется ацетилхолином. Рецептор предположительно никотиновый, так как он активируется никотином и ацетилхолином, но не пилокарпином. 3 Пилокарпин непосредственно стимулирует мускариновые рецепторы и не генерирует ответ в компартменте А (аксон-рефлекс или косвенный ответ). Импульс распространяется антидромно, достигает точки ветвления, затем ортодромно распространяется, высвобождая ацетилхолин из нервного окончания. Ацетилхолин пересекает нейроглангулярное соединение и связывается с мускариновыми рецепторами М3 на секретных железах слизистой оболочки тела [35, 36], вызывая реакцию пота. Ацетилхолинэстераза в подкожной клетчатке расщепляет ацетилхолин до ацетата и холина, что приводит к его инактивации и прекращению реакции пота. Когда карбахол, незамещенный эфир карбамила и, следовательно, не расщепляется холинэстеразой, заменяет ацетилхолин, возникает стойкая реакция пота.

Для КСАРТ требуется специальное оборудование, которого нет во многих лабораториях. Выделение пота индуцируется после ионтофореза ацетилхолина с постоянным током 2 мА в течение 5 минут. Производство пота обычно начинается в течение 1-2 минут после ионтофореза и продолжается до 5 минут после прекращения стимуляции. Выход продукции пота измеряется по изменению влажности в интересующей области.

У нормальных людей начало потоотделения начинается через 1-2 минуты и продолжается до 5 минут после стимуляции. Мужчины и женщины имеют одинаковую латентность, но мужчины имеют значительно более высокую выработку пота по сравнению с женщинами. Для мужчин нормативные значения составляют приблизительно от 2 до 3 мкл/см² с некоторыми вариациями в зависимости от места стимуляции. Для женщин выход варьируется от 0,25 до 1,2 л/см², также с некоторой вариабельностью в зависимости от исследуемого участка.

КСАРТ обеспечивает измерение постганглионарной симпатической холинергической функции. У некоторых пациентов повышенная продукция пота

часто свидетельствует о возбудимости аксонов, наблюдаемой в условиях диабетической невропатии, рефлекторной симпатической дистрофии и других невропатий мелких волокон [47]. Тестирование, хотя и чувствительное, не является специфическим для конкретного болезненного состояния, поэтому его следует использовать в сочетании с историей болезни и обследованием.

Испытание отпечатка пота оценивает судомоторную или периферическую симпатическую холинергическую нервную систему.

У нормальных субъектов реакция на потоотделение может быть получена путем прямой стимуляции потовых желез посредством ионофореза ацетилхолина, холинергического агониста. Агонист также вызывает антидромный ответ, который перемещается в точку ветвления и возвращается ортодромно в другие соседние потовые железы, которые также активируются.

После того, как холинергический агонист ионофорезируется в кожу, силиконовый материал распределяется по области через 5-20 минут после ионтофореза. Некоторые исследователи выступают за повторное применение силиконового материала для улучшения чувствительности. После того, как материал затвердеет (примерно 3 минуты), его удаляют и анализируют с помощью световой микроскопии или цифровых изображений и компьютерного анализа. Капли пота оставляют небольшой отпечаток, который можно сосчитать, а количество отпечатков соответствует количеству функциональных потовых желез. В течение почти двух десятилетий в качестве силиконового материала использовался Elasticon (Kerr Co., Romulus, Michigan, USA), но недавно он был снят с производства. Исследование, в котором сравнивались альтернативные материалы, показало, что Silasoft (Detax, GmbH & Co., Ettlingen, Germany) является действительным заменителем силикона. Другими методами являются использование индикаторных красителей и фотография или поглощение бумаги для подсчета количества видимых потовых желез.

Результаты применения метода отпечатка в группе нормальных субъектов были следующими: среднее количество потовых желез на см^2 в руке составляет 311 с SD 38; нижний предел нормы составляет 255. В стопе среднее значение

составляет 281, SD 38, нижний предел 235. Также сообщалось о результатах размера капель пота, хотя произвольные единицы не позволяют прямого сравнения.

Нарушения оттиска капли пота можно наблюдать при заболеваниях, которые вызывают постганглионарные поражения, такие как генерализованная вегетативная недостаточность или периферическая невропатия, повреждение потовых желез, отсутствие потовых желез или прямая поральная окклюзия. В исследовании 357 пациентов с сахарным диабетом 1 типа нарушения импринтинга пота дистальной части ноги были обнаружены у 56% пациентов [48].

Терморегуляторный тест пота (ТПП) исследует целостность центральных и периферических симпатических судомоторных путей. При использовании вместе с КСАРТ ТПП может помочь отделить преганглионарные от постганглионарных поражений.

В отличие от других тестов судомоторной функции, ТПП исследует весь судомоторный путь от ЦНС до кожных потовых желез. Повышение температуры тела инициирует каскад, который заканчивается стимуляцией потовых желез.

ТПП выполняется в условиях контролируемой температуры и влажности. Пациент покрыт индикаторным порошком, таким как йодированный кукурузный крахмал или ализарин красный. Затем внутреннюю температуру пациента повышают на 1 С до 2 С в течение 45 минут, а реакцию на потоотделение измеряют по изменениям порошка индикатора. Анализ результатов представляет собой простую меру построения графика реакции кожи на индикатор порошок. Отмечены любые нарушения симметрии и очагового, сегментарного или регионарного ангидроза.

Обычные потоотделения обычно симметричны и различаются по количеству. Отмечены любые нарушения симметрии и очаговый, сегментарный или регионарный ангидроз

Процент ангидротической поверхности тела может обеспечить общий показатель тяжести у пациентов с генерализованной вегетативной

недостаточностью. ТТП в сочетании с КСАРТ помогает отделить преганглионарные от постганглионарных волокон. У пациентов, у которых КСАРТ нормальный, а ТТП ненормальный, поражение более вероятно преганглионарное. Если КСАРТ и ТТП являются ненормальными, то поражение, скорее всего, постганглионарное [47].

1.5 Основные неинвазивные методы визуализации периферического кровотока

Современные методы визуализации периферического кровотока обычно разделяют на прямые и косвенные. Чаще всего косвенные методы являются неинвазивными, что, несомненно, является преимуществом, хотя использование таких методов может сказываться на точности определяемых характеристик. Однако прямые методы могут включать в себя, как инвазивные, так и неинвазивные способы визуализации [49]. В данной главе ~~обзоре~~ будут рассматриваться в основном неинвазивные методики.

Сегодня визуализация кожного кровотока находит применение в диагностике, контроле качества проводимого лечения в различных случаях, в основном связанных с патологиями периферической сосудистой системы, гипертонией, сахарным диабетом 1 и 2 типов, а также в области комбустиологии [50 – 54].

Кроме того, кожа человека также часто может использоваться, как модель микроциркуляции при проведении исследований функций сосудов при многих заболеваниях [55]. Наибольшее развитие получили те методы визуализации кожного кровотока, которые работают в видимом диапазоне длин волн: лазерная доплеровская визуализация (LDPI), метод лазерной спекл-контрастной визуализации (LASCA), метод фотоплетизмографической визуализации (iPPG) и капилляроскопии ногтевого ложа [56 – 59]

Методы LDPI развиваются по пути увеличения пространственного разрешения и скорости получения кадра, LASCA – по пути увеличения поля зрения объекта. Фотоплетизмографическая визуализация в основном

применяется для анализа вариабельности ритма сердца и не дает подробную информацию о более медленных колебаниях кровотока (миогенном, нейрогенном, эндотелиальном) [60]. Одной из методик, преодолевающих перечисленные ограничения, можно считать инфракрасную термографию в сочетании с использованием новых способов обработки динамических термограмм. К основным преимуществам использования тепловизионной техники относят возможность захвата больших участков поверхности тела человека, обеспечение высокого временного (около 100 кадров/с) и пространственного разрешения (1280x1024 пикселей), стабильности изображения в широком диапазоне углов съемки, отсутствие внешнего излучателя (в отличие, например, от фотоплетизмографической визуализации), проведение измерений в единицах СИ.

В области тепловизионной визуализации процессов гемодинамики, на данный момент, выделяют два приоритетных направления. Первое заключается в решении задач визуализации венозных или артериальных сосудов без учета количественной связи с кровотоком в них. При этом технология визуализации может предполагать регистрацию тепловой реакции на окклюзионное воздействие в области плеча [60], реакции на периодическую модуляцию кровотока с помощью плечевой манжеты [61 – 63], реакцию на внешний нагрев [64, 65] или охлаждение [66].

Второе направление работ связано не только с решением задачи визуализации анатомических особенностей сосудов, но и с установлением связей и выявлением закономерностей между температурными параметрами и показателями кровотока [67, 68].

Только несколько работ направлено на развитие методов двухмерной термографической визуализации кожного кровотока. Мерла сформулировал модель теплопроводности в коже, использование которой позволило преобразовать тепловое изображение в изображение, оценивающее кровотоки в каждом пикселе изображения.

Ключевым вопросом при реализации термографической визуализации кровотока остается связь между динамикой температуры и кровотоком. В настоящей работе исследована и описана возможность проведения термографической визуализации кровотока с целью получения пространственно-временной информации о гемодинамических процессах в периферических областях тела человека.

1.6 Моделирование процессов гемодинамики и теплораспределения в биоткани

В развитии современных неинвазивных методов визуализации периферического кровотока могут оказать непосредственную помощь возможности, достигнутые сегодня в области компьютерного моделирования различных биологических структур и процессов. В настоящее время разработка новейшей вычислительной техники позволяет создавать одномерные, двумерные, а также сложные трехмерные модели с учетом течений биологических жидкостей по сосудам с упругими и неупругими стенками, усредненные по пространству, статические и имитационные модели и т.д.

Одним из направлений в современном численном моделировании является создание расчетных моделей механических свойств биологических структур, таких, как кожа [69 – 71] и кровеносные сосуды [9, 72 – 74]. Также моделированию и анализу подвергаются микроциркуляционные процессы, включающие в себя течение крови в капиллярах, капиллярный обмен, движение жидкости в интерстиции, метаболизм между клетками и интерстициальной жидкостью, дренажные процессы в лимфатическую систему [75, 76].

Интерес представляет моделирование взаимодействия кровотока со стенкой кровеносного сосуда [11, 77 – 79]. Однако исследование и анализ биомеханических моделей теплопереноса в биологических тканях в результате гемодинамических процессов освещен не так широко [13 – 17]. В главе 2 настоящего исследования пойдет речь о конечно – элементном моделировании

влияния модуляции скорости кровотока в периферических сосудах на температуру наружной стенки сосуда.

Выводы к главе 1

1. Терморегуляция в организме человека является сложным биофизическим процессом, на который влияют многие физиологические процессы, регулируемые нервной системой.

2. Маркером состояния нервной системы человека может служить активность потовых желез, проявляющаяся через процесс потоотделения и работу потовых пор. Пространственно-временная информация о работе потовых пор в периферических областях организма может помочь в диагностике различных нарушений, связанных с развитием заболеваний, при которых страдают периферические участки нервных волокон.

3. Среди всех методов исследования кровотока выделяются неинвазивные методы визуализации гемодинамических процессов, позволяющие получать пространственно-временную информацию о колебаниях кровотока в периферических областях тела человека.

2. Конечно – элементное моделирование влияния скорости кровотока в периферических сосудах на температуру наружной стенки сосуда

Введение

В настоящее время одной из основных моделей теплораспределения в биологических тканях, например, кожи человека, описанной в работах [80 – 82], является модель, использующая электротепловую аналогию свойств кожи и фильтра низких частот. Авторами [80] на основе упрощенной модели Шитцера [83] построена модель кожи по аналогии с фильтром низких частот, в которой набору основных тепловых величин (температура, тепловой поток, теплоемкость, коэффициенты тепло- и температуропроводности) ставится в соответствие основной набор электрических величин (напряжение, сила тока, электрическая емкость, проводимость, постоянная времени). Спектральные составляющие выходного сигнала, то есть температуры на поверхности кожи, были получены при помощи передаточной функции на основе такой функции для RC-фильтра. Существенным недостатком такой модели можно считать отсутствие зависимости от толщины и теплопроводности кожи.

Позже в работе [84] были экспериментально получены частотные зависимости скорости распространения и затухания тепловых волн в свиной коже, как модели кожи человека. Тем не менее до настоящего времени не были получены данные о влиянии изменения скорости кровотока в периферических сосудах на температурное распределение наружной стенки сосуда.

При анализе колебаний объемного кровотока наиболее часто исследуют пульсовые волны, образуемые сердечными пульсациями в результате систолических и диастолических сокращений, и находящимися в диапазоне 0,5-2 Гц. В то же время существуют и более низкочастотные процессы, которые обуславливают возникновение колебаний таких параметров, как скорость, давление и просвет кровеносных сосудов, например, дыхательные волны, влияние миогенной, нейрогенной, эндотелиальной регуляции тонуса сосудов

[85]. Поэтому для более полного и точного описания тепловых и реологических биомеханических процессов требуется анализировать данные в полном частотном диапазоне (0.005-2 Гц), который включает все перечисленные механизмы.

Для установления взаимосвязи характеристик амплитуды и частоты колебаний скорости объемного кровотока в периферических сосудах с температурой на поверхности сосуда были проведены расчётные эксперименты при помощи конечно – элементного моделирования [86].

При решении поставленной задачи использовался модуль Fluid Flow CFX в пакете конечно-элементного моделирования ANSYS 2022. Структура, используемая в расчетах, представляла собой цилиндрический сегмент кровеносного сосуда, находящийся в биоткани. Биоткань, в свою очередь, была ограничена сверху поверхностью кожи, контактирующей с внешней средой. В качестве внешней среды задавался воздух (рис. 19). При описании тепловых процессов в коже заданные теплофизические свойства считались усредненными по слоям дермы и эпидермиса, т.е. использовалась модель эффективной среды. Таким образом биоткань рассматривалась как монослой, нижняя часть которого представляла стенку кровеносного сосуда, верхняя – окружающую среду (воздух). В модели использовались параметры лучевой артерии.

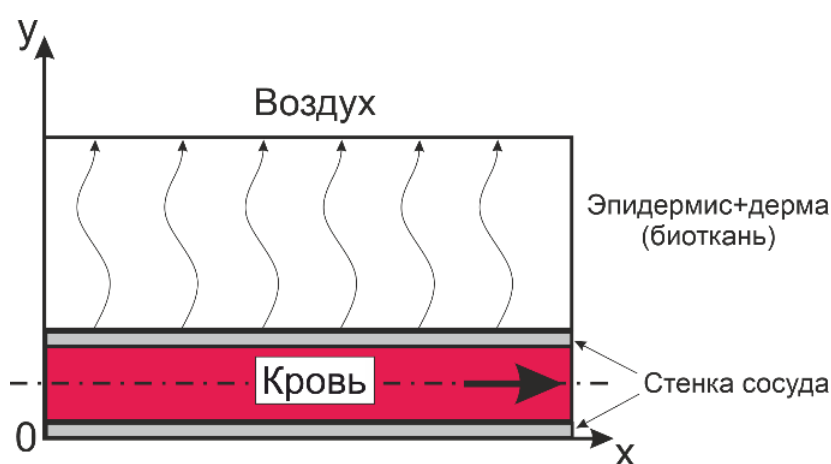


Рисунок 19 – Модельная структура в виде сосуда с кровью под слоем кожи (стрелками схематично показано распространение тепловых потоков от стенки сосуда) [86].

2.1 Предположения модели и упрощения

При создании модели использовались следующие предположения и упрощения:

1. Нагрев биологической ткани является следствием теплоотдачи от крови к стенке сосуда в результате конвекции и теплоотдачи от стенки сосуда к биоткани и внутри слоя биоткани посредством кондукции. Метаболическая тепловая компонента считалась постоянной.

2. Кровь является вязкой, несжимаемой (ньютоновской) жидкостью, для которой тангенциальная составляющая силы, действующей на слои жидкости определяется законом вязкости Ньютона [87]:

$$F = \mu \frac{d\vec{v}}{dx} S \quad (1)$$

где μ - коэффициент динамической вязкости, v – скорость слоя крови, S – площадь слоя.

3. Поверхностное сосудистое сплетение и окружающая биологическая ткань находятся в условиях близких к тепловому равновесию в соответствии с результатами [88]. Основным источником переменного амплитудно-модулируемого теплового потока, распространяющегося по структуре в виде тепловой волны, является кровь в рассматриваемом сосуде сосудистого сплетения в нижнем слое дермы (рис. 19).

4. Начальными условиями распределения скорости при решении нестационарной задачи служили результаты решения стационарной задачи с нулевыми начальными условиями.

2.2 Математическая постановка краевой задачи

В используемой структуре, представленной на рис. 19, перенос тепла в движущейся крови осуществляется одновременно за счет теплопроводности и за счет конвекции, теплоперенос в стенке сосуда и биоткани – только за счет теплопроводности.

При решении поставленной задачи об определении взаимосвязи между амплитудой колебаний скорости кровотока в сосуде и амплитудой колебаний температуры наружной стенки сосуда использовалась система дифференциальных уравнений (2), в которую входили уравнение теплопроводности для жидкости (крови), уравнение движения Навье-Стокса, уравнения неразрывности. С помощью системы (2) рассчитывался конвективный теплообмен крови со стенкой сосуда.

$$\begin{cases} \frac{\partial T_b}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla)T = \chi \cdot \Delta T \\ \rho \cdot \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla)\vec{v} \right) = \mu \Delta \vec{v} - \nabla \vec{p} \\ \operatorname{div} \vec{v} = 0 \end{cases} \quad (2)$$

где: $T_b(x, y, z, t)$ – температура (К), $\vec{v}(x, y, z, t)$ – скорость (м/с), $p(x, y, z, t)$ – давление (Па), $\chi = \lambda_b / c_b \rho_b$ – коэффициент температуропроводности крови ($\text{м}^2/\text{с}$), λ_b – коэффициент теплопроводности крови ($\text{Вт}/(\text{м} \cdot \text{К})$), c_b – коэффициент теплоемкости крови ($\text{Дж}/(\text{кг} \cdot \text{К})$), ρ_b – плотность крови ($\text{кг}/\text{м}^3$), ∇ – оператор набла, $\Delta = \nabla^2$ – оператор Лапласа.

Изменение граничных условий, а именно температуры, на нижней границе слоя стенки сосуда, теплоперенос в которой описывался уравнением теплопроводности для твердого тела в предположении нулевой скорости движения частиц среды, определялись из решений этой системы. Теплопроводность в объеме и кондуктивная теплоотдача от стенки сосуда в биоткань определяла изменение граничных условий для нижней границы слоя биоткани, в которой тепло распространялось по объему и «отдавалось» в более холодную окружающую среду. Таким образом, поставленная для решения задача представляла класс связанных.

Скорость объемного кровотока вдоль сосуда изменялась в соответствии с задаваемой формулой (3) в виде суммы постоянной Q_{DC} и переменной Q_{AC} составляющей:

$$Q(t) = Q_{DC} + Q_{AC}(t), \quad (3)$$

$$Q_{AC}(t) = A \cdot (0.1 + 0.1 \cdot \sin(2\pi ft)), \quad Q_{DC} = \text{const},$$

где f – частота колебаний кровотока (Гц), t – время колебаний (с), A – размах переменной составляющей.

Изменяемая амплитуда переменной компоненты задавала вариативность значений суммарного объемного кровотока. Использовались следующие значения коэффициента A : 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50. Данные значения выбирались так, чтобы при $A=1$ размах переменной составляющей колебаний представлял собой 20% суммарной амплитуды кровотока, а значение постоянной составляющей – остальные 80% амплитуды. Таким образом, в модели использовалось 6 значений суммарного объемного кровотока: $Q_1=0.433 \text{ см}^3/\text{с}$, $Q_2=0.475 \text{ см}^3/\text{с}$, $Q_3=0.528 \text{ см}^3/\text{с}$, $Q_4=0.95 \text{ см}^3/\text{с}$, $Q_5=1.478 \text{ см}^3/\text{с}$, $Q_6= 5.702 \text{ см}^3/\text{с}$.

Важно отметить то обстоятельство, что при подстановке значений в модель постоянная компонента не изменялась, тогда как переменная составляющая – увеличивалась. Вид формулы 3, амплитуда и диапазон скоростей кровотока задавались в соответствии с результатами натуральных измерений параметров кровотока в лучевой артерии, проведенных ультразвуковым методом [89]. Частота модуляции скорости кровотока f изменялась в диапазоне 0.01 - 1 Гц.

Для всех слоев рассматриваемой структуры были определены граничные условия для однозначного определения исследуемого процесса, которые заключались в следующем:

4. Температура крови во входном сечении постоянна;
5. Физические параметры всех слоев модели считались постоянными, независимыми от температуры вследствие узкого рассматриваемого диапазона физиологических температур.

Моделируемый участок сосуда имел цилиндрическую форму с радиусом 1.4 мм, толщиной 0.2 мм и длиной 30 мм. Другие параметры структуры приведены в табл. 1.

Таблица 1. Значения параметров модели.

Слой	Параметр	Значение
Воздух	α_1 – коэффициент теплоотдачи с поверхности кожи	5 Вт/(м ² *К)
	T_a – температура	25°С
Кожа (биоткань)	λ_s – коэффициент теплопроводности	0,53 Вт/(м*К)
	c_s – коэффициент теплоемкости	3800 Дж/(кг*К)
	ρ_s – плотность	1200 кг/м ³
Стенка сосуда	λ_v – коэффициент теплопроводности	0,50 Вт/(м*К)
	c_v – коэффициент теплоемкости	3768 Дж/(кг*К)
	ρ_v – плотность	1270 кг/м ³
	λ_b – коэффициент теплопроводности	0,50 Вт/(м*К)
	T_v – начальная температура	38,5°С
Кровь	c_b – коэффициент теплоемкости	3900 Дж/(кг*К)
	ρ_b – плотность	1062 кг/м ³
	μ – вязкость	0,0175 кг/(м*с)
	λ_b – коэффициент теплопроводности	0,55 Вт/(м*К)
	T_b – температура	39°С
	v_b – скорость крови	20-40 см/с

В модели определены следующие границы раздела сред: кровь – стенка сосуда, стенка сосуда–биоткань, биоткань–воздух. Поток крови вблизи стенки сосуда ламинарный, следовательно тепло к стенке от крови передается только путем теплопроводности в соответствии с дифференциальным уравнением Ньютона–Рихмана (граничное условие III рода):

$$-\lambda_b \frac{\partial T}{\partial n} = \alpha_1 (T_b - T_v(t)), \quad (4)$$

где $\frac{\partial T}{\partial n}$ – изменение температуры в направлении нормали к стенке сосуда, α_1 – коэффициент теплоотдачи от крови к стенке сосуда (Вт/(м²·К)), λ_b – коэффициент теплопроводности (Вт/(м·К)). Граничным условием вида (4) с коэффициентом теплоотдачи α_2 также определяется передача тепла на границе биоткань–воздух. Учитывалось, что теплопередача на границе стенка сосуда–биоткань происходит только за счет теплопроводности.

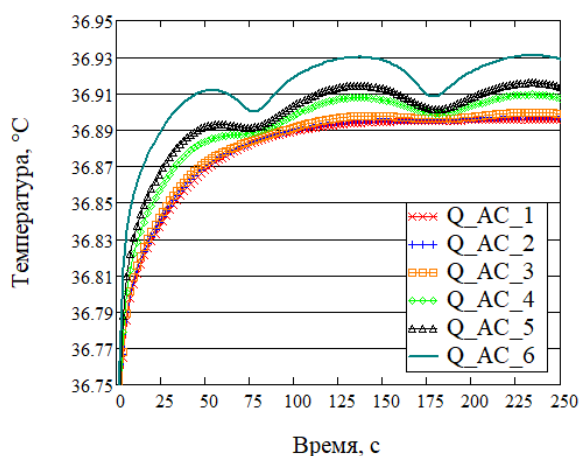
В силу того, что кровь является вязкой жидкостью, задавались условия прилипания жидкости к стенке сосуда, а именно: условие непроницаемости стенки сосуда для крови $v_n=0$ и условие отсутствия проскальзывания вдоль

стенки сосуда $v_\tau=0$, где v_n и v_τ – нормальная и касательная составляющая скорости крови на границе кровь–стенка сосуда.

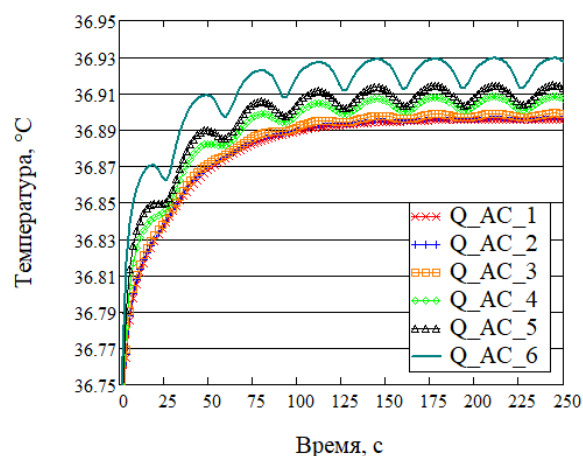
Таким образом, была поставлена краевая задача в виде системы уравнений движения (3) для переменной скорости движения крови (3) с граничными и начальными условиями для каждого рассматриваемого слоя.

2.3 Результаты моделирования

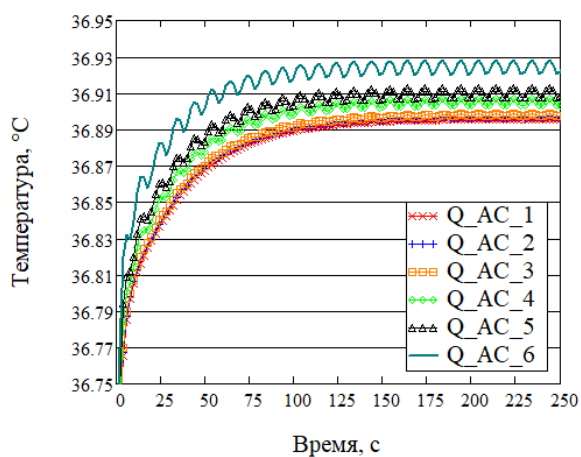
В результате вычислений были получены наборы кривых, показывающих зависимость температуры наружной поверхности сосуда от времени при различных значениях амплитуды и частоты колебаний объемного кровотока (рис. 20 а-д). В процессе анализа полученных данных была построена зависимость амплитуды колебаний температуры сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока в сосуде (рис. 20 е).



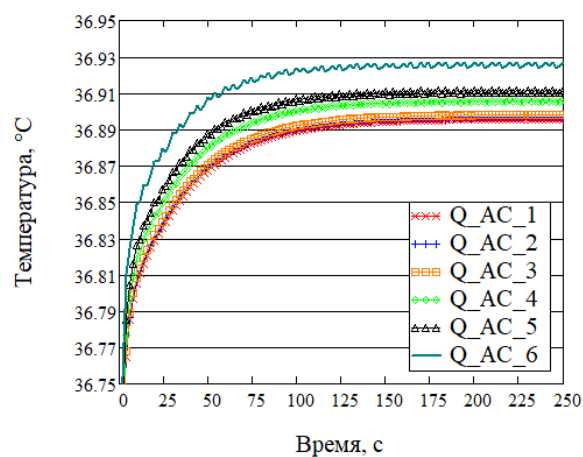
а



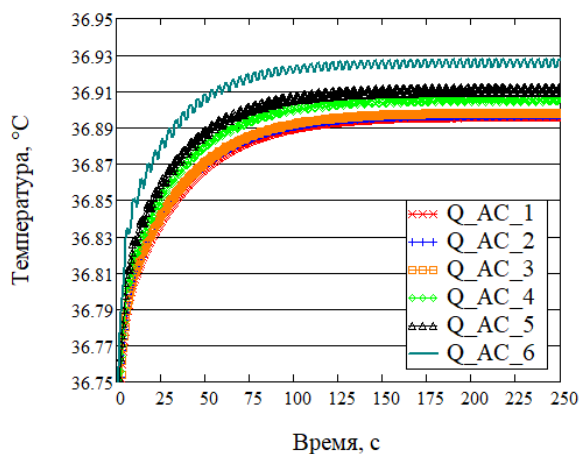
б



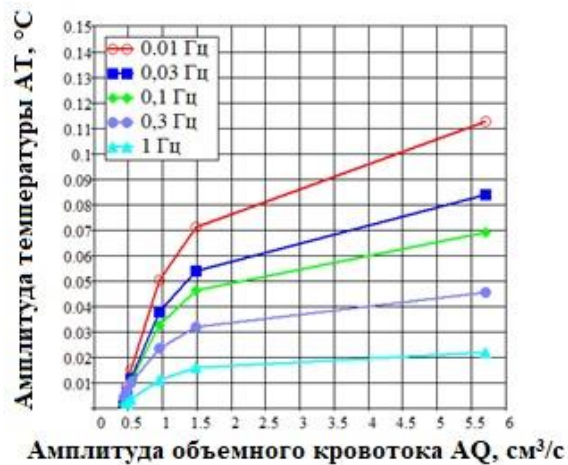
в



г



д



е

Рисунок 20 – Семейство зависимостей колебаний температуры поверхности сосуда от времени при различных значениях амплитуд и частот колебаний объемного кровотока в сосуда: а – на центральной частоте эндотелиального диапазона $f=0.01$ Гц; б – на центральной частоте нейрогенного диапазона $f=0.03$ Гц; в – на центральной частоте миогенного диапазона $f=0.1$ Гц; г – на центральной частоте дыхательного диапазона $f=0.3$ Гц; д – на центральной частоте кардиального диапазона $f=1$ Гц; е – зависимости размаха колебаний температуры поверхности сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока.

Аппроксимация данных представленных на рис. 20 е проводилась на основе произведения двух функций (5) и (6) (см. рис. 21 а и б). Первая функция показывает зависимость размаха колебаний температуры поверхности сосуда от частоты в случае фиксированной амплитуды колебаний объемного кровотока, вторая – зависимость размаха колебаний температуры от амплитуды колебаний кровотока в случае фиксированной частоты. Функция $F_2(A_Q)$ соответствует данным рис. 20е на частоте 0.01 Гц, поэтому принимается, что при $f=0.01$ Гц функция $F_1(f)=1$.

В итоге аппроксимирующая кривая (7) является функцией частоты и амплитуды колебаний объемного кровотока. На рис. 21в приведен результат

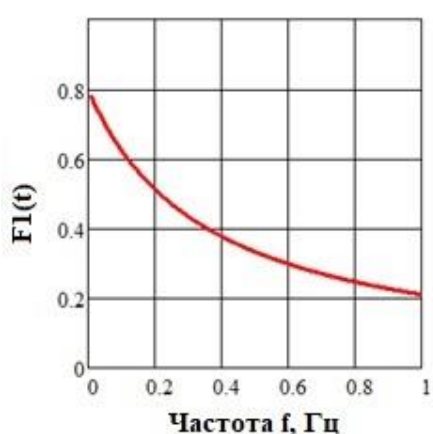
аппроксимации зависимости размаха колебаний температуры от амплитуды колебаний кровотока при различных частотах модуляции.

$$F_1(f) = \frac{1}{a \cdot f + b}, \quad (5)$$

$$F_2(A_Q) = c \cdot \left(\frac{2}{1 + \exp(-A_Q \cdot d)} - 1 \right), \quad (6)$$

$$a=3.5 \text{ (с)}, b=1.25, c=0.11 \text{ (}^\circ\text{C)}, d=1 \text{ (с/см}^3\text{)}$$

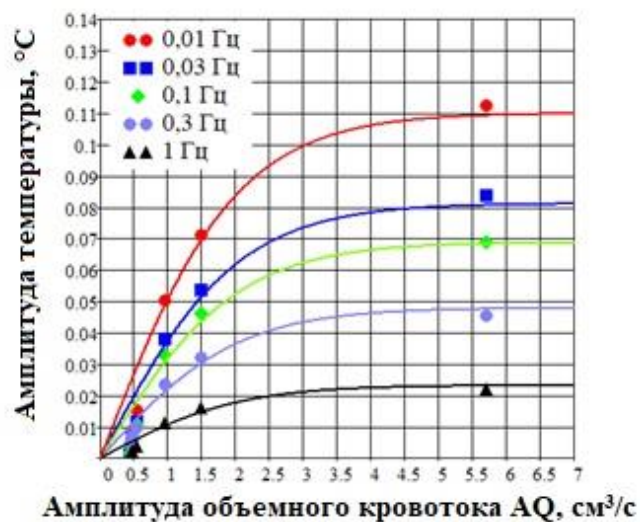
$$A_T^*(f, A_Q) = F_1(f) \cdot F_2(A_Q), \quad (7)$$



а



б



в

Рисунок 21 – Аппроксимация зависимости размаха колебаний температуры поверхности сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока при различной частоте модуляции кровотока: а– $F_1(f)$ затухание колебаний температуры стенки сосуда как функция частоты; б – рост колебаний температуры как функция амплитуды объемного кровотока.

2.4 Зависимость амплитуды колебаний температуры от амплитуды колебаний объемного кровотока

Анализируя зависимость амплитуды колебаний температуры сосуда от амплитуды кровотока (Рис. 20 е), можно увидеть, что при низких значениях амплитуды колебаний кровотока (Q_1 - Q_4) вид кривой близок к линейному. В свою очередь, если амплитуда колебаний объемного кровотока достигает более высоких значений, то функция выходит на плато и в общем представляет собой участок сигмоидальной кривой (см. рис. 21 б).

Сравнительный анализ данных на разных частотах вместе с аппроксимирующей функцией (5) показывает, что затухание колебаний температуры обратно пропорционально первой степени частоты колебаний кровотока. При этом, ранее в работе [84] было показано, что затухание амплитуды колебаний температуры (тепловой волны) в объеме биоткани пропорционально $\exp(-\sqrt{\pi f/\chi} \cdot y)$, где y – глубина регистрации температуры.

Повышение амплитуды колебаний объемного кровотока приводит к повышению средней скорости нагрева поверхности сосуда (рис. 20 а-д). Скорость роста низкочастотной части температурного сигнала можно оценить посредством подстановки в модель суммы постоянной составляющей Q_{DC} и действующего значения переменной составляющей $0.7 \cdot Q_{AC}$.

2.5 Возможность определения амплитуды колебаний кровотока на основе данных о колебаниях температуры поверхности кожи

По скорости объемного кровотока с использованием функции (7) можно определить амплитуду колебаний температуры поверхности сосуда, затем необходимо использовать выражение для затухания амплитуды тепловой волны $\exp(-\sqrt{\pi f/\chi} \cdot y)$ с помощью которого определить амплитуду колебаний температуры на поверхности кожи. Использование выражения обратного (7) в комбинации с функцией затухания тепловой волны дает возможность определять амплитуду колебаний объемного кровотока в сосуде по амплитуде колебаний температуры поверхности кожи.

Амплитуды колебаний температуры на рис. 2е имеют завышенные значения по сравнению с данными работ [90, 91] по той причине, что в указанных работах проводилось теоретическое и экспериментальное исследование амплитуды колебаний температуры на поверхности кожи, а в данной работе приведены результаты по колебаниям температуры наружной стенки сосуда, располагающегося под слоем кожи.

Выводы к главе 2

1. В главе 2 представлены результаты численного моделирования динамики температуры наружной стенки сосуда в зависимости от амплитуды и частоты модуляции объемной скорости кровотока.

2. Аппроксимирующая функция (7), полученная в результате вычислений, дает возможность определить амплитуду колебаний температуры на основе данных об амплитуде и частоте колебаний объемного кровотока в сосуде.

3. Компонента F1 аппроксимирующей функции показывает обратно пропорциональную зависимость затухания колебаний температуры от частоты. Компонента F2 показывает, что рост амплитуды колебаний температуры стенки сосуда при росте амплитуды колебаний объемного кровотока в сосуде имеет сигмоидальный вид.

3. Анализ температуры кожи, как многокомпонентного термографического сигнала

Введение

В формировании температурного сигнала на поверхности кожи участвует несколько составляющих, а именно: кровоток в биологических тканях и активность симпатической нервной системы, выраженная в работе потовых желез. В предыдущей главе показана взаимосвязь колебаний кровотока с колебаниями температуры на поверхности сосуда. В данной главе речь пойдет о вкладе сигнала, формируемого активностью потовых желез.

В группу испытуемых входили 15 добровольцев (7 мужчин и 8 женщин в возрасте 20-35 лет) без зарегистрированных в ходе диагностики нарушений потоотделения и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все измерения проводились одновременно на волярной поверхности дистальных фаланг указательных пальцев левой и правой руки. Первичный термографический сигнал (рис. 22) записывался при помощи тепловизионной камеры ThermoCam SC 3000, FLIR Systems (Швеция) с использованием макро объектива 34/100, в инфракрасном спектральном диапазоне 8–9 мкм с амплитудной чувствительностью 0.02 °С, разрешением изображения 320 × 240 пикселей с частотой дискретизации 5 кадров/с. Площадь поверхности фаланг пальцев, выбранной для анализа, оставалась постоянной и имела значение 4 см², что обеспечивало пространственное разрешение около 80 мкм/пиксель. Измерения выполнялись в лабораторных условиях при стабильной температуре окружающей среды 23±0.2 °С и отсутствии форсированной конвекции. Одновременно с температурными измерениями производился контроль объемного кровотока на дистальной фаланге среднего пальца правой руки при помощи фотоплетизмографического датчика KL-72001 (Тайвань) на длине волны 800 нм.

В качестве нагрузки применялась дыхательная проба, которая заключалась в кратковременной задержке дыхания на максимальной высоте вдоха [92 – 94].

Всего выполнялось 5 вдохов, до и после очередного вдоха соблюдался интервал 30 с при общей длительности теста 180 с.

Настоящее исследование одобрено Комитетом по Этике СГМУ им. В.И. Разумовского и проводилось в клинических условиях под наблюдением медицинского персонала. Все испытуемые перед участием подписывали информированное согласие на проведение исследования.

3.1 Алгоритм подсчета количества активных потовых пор

Для возможности зафиксировать количество активных потовых пор на исследуемом участке кожи и отследить динамику их работы был разработан специальный алгоритм.

В задачи, которые решались при помощи разработанного алгоритма входило:

1. Обработка последовательности термографических изображений посредством детектирования каждой поры;
2. Подсчет их общего количества на термограмме;
3. Построение зависимости количества активных потовых пор от времени.

Действие представленного алгоритма основано на том, что область выхода на поверхность выводных протоков потовых желез (потовые поры) определяется пониженной температурой в сравнении с фоном, т.е. пониженной яркостью изображения. Определение отдельных потовых пор с помощью выбора одного и того же порога яркости затрудняется тем, что в сигнале присутствуют низкочастотные и высокочастотные пространственные шумы на термограмме (см. профиль на рис. 22 в). На появление шумов влияют различные факторы: и технические, и обусловленные объектом измерений. Так, например, низкочастотные пространственные шумы возникают за счет неоднородного распределения температуры кожи, высокочастотные помехи – преимущественно за счет рельефа кожи и пространственного шума матрицы. Таким образом, в процессе реализации алгоритма детектирования производилась фильтрация

низко- и высокочастотных составляющих температуры и определялись координаты локальных минимумов, соответствующих потовым порам.

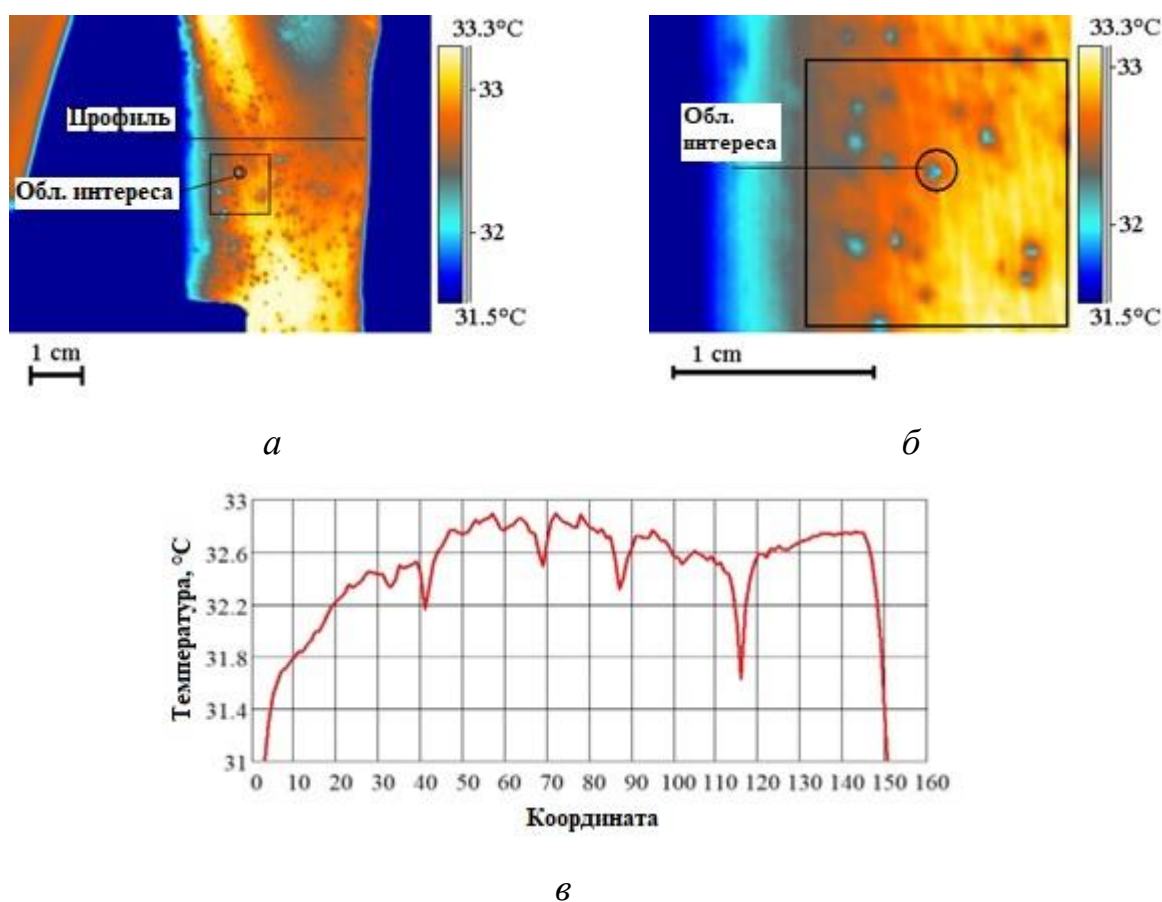


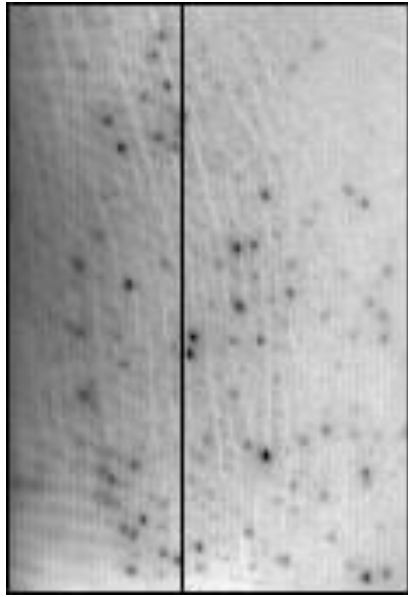
Рисунок 22 – Визуализация открытых потовых пор методом термографии: а – термограмма средней фаланги пальца; б – увеличенный участок термограммы на рисунке (а); в - температурный профиль, изображенный на термограмме (а).

1. **Фильтрация низкочастотной составляющей** производилась при помощи сглаживания исходного изображения в скользящем окне с использованием функции Гаусса (рис. 23 а) и вычитания сглаженного изображения из исходного. Полученная разница линейно масштабировалась в диапазоне значений $[0, 255]$ (рис. 23 г). В результате преобразований гистограмма изображения принимала вид нормального распределения (рис 23 е). Отрицательные значения температур являлись следствием разности изображений и использовались в последующих шагах для поиска локальных

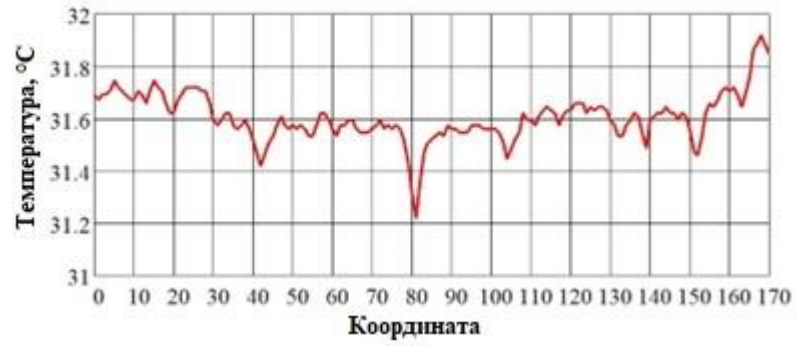
минимумов, т.к. данные значения гарантированно принимали нулевые значения при последующем применении процедуры линейного масштабирования изображения.

2. **Фильтрация высокочастотной составляющей. Амплитудная фильтрация.** Адаптивный порог амплитудной фильтрации выбирался с помощью построения гистограммы и определения уровня яркости, располагающегося левее максимума гистограммы, на высоте, равной половине максимального значения гистограммы (рис. 23 *и*). Изображение разбивалось на ячейки 5×5 пикселей. Среднее значение пикселей в ячейке сравнивалось с пороговым и, если среднее значение интенсивности в ячейке было выше порогового, то интенсивность всех пикселей данной ячейки приравнивалась порогу, в то же время ячейки со средним значением интенсивности меньшим или равным порогу оставались без изменений. Таким образом устранялись пиксели с температурой выше средней по анализируемой области и пиксели, температура которых близка к средней. В результате формировалось изображение (рис. 23 *ж*), на котором выделялись ячейки с наибольшей вероятностью содержащие локальные минимумы.

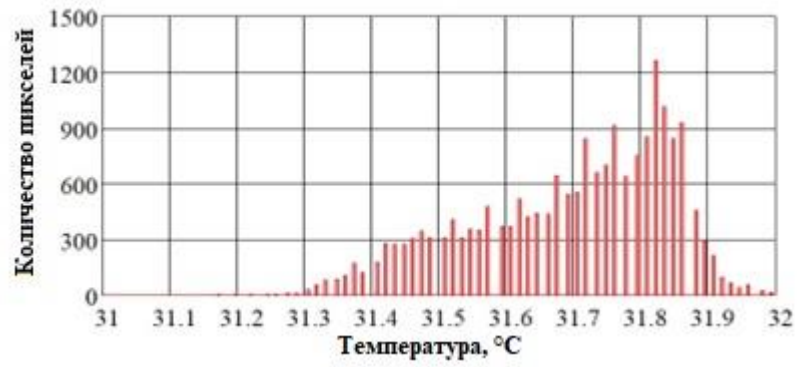
3. **Построение карты локальных минимумов** происходило посредством поиска минимумов в каждой ячейке, соответствующих условию: $I_i \geq I_{i-1} < I_{i+1}$, $I_{i-1} > I_i \leq I_{i+1}$, $I_{i-1} > I_i < I_{i+1}$, где I_i - значение интенсивности текущего i -го пикселя, I_{i-1} - значение интенсивности предыдущего $i-1$ -го пикселя, I_{i+1} - значение интенсивности последующего $i+1$ -го пикселя. После таких вычислений строилась карта локальных минимумов (рис. 24) и подсчитывалось их количество на анализируемом кадре. Таким образом, дополнительно к кривой температуры строилась кривая количества открытых потовых пор от времени.



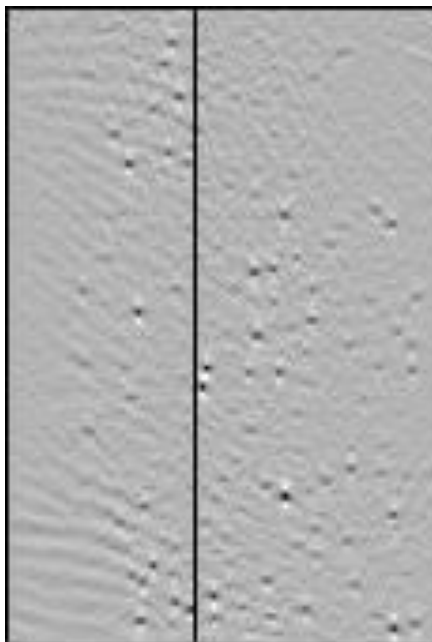
a



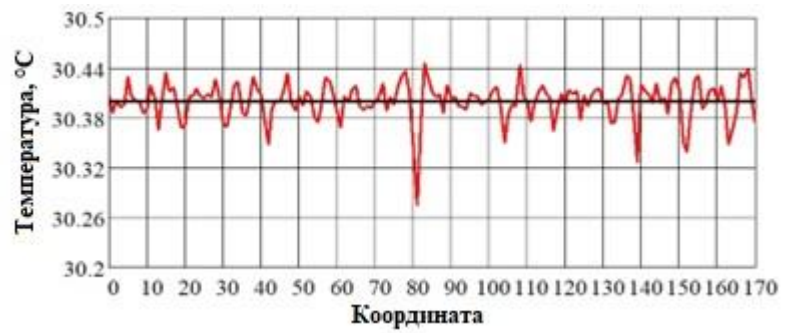
б



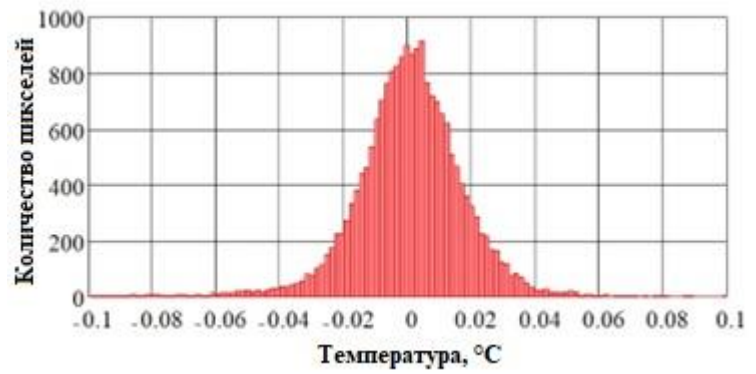
в



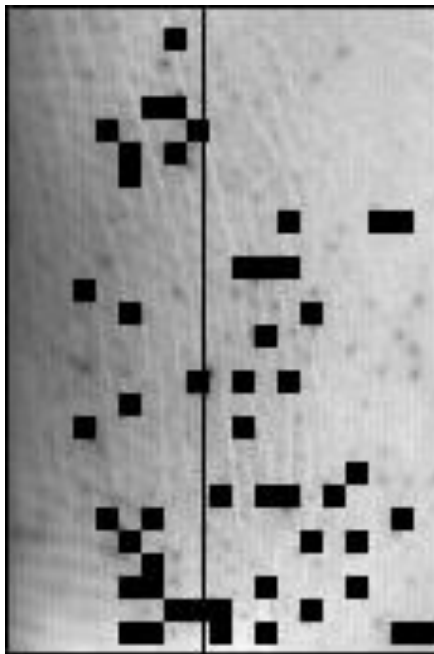
г



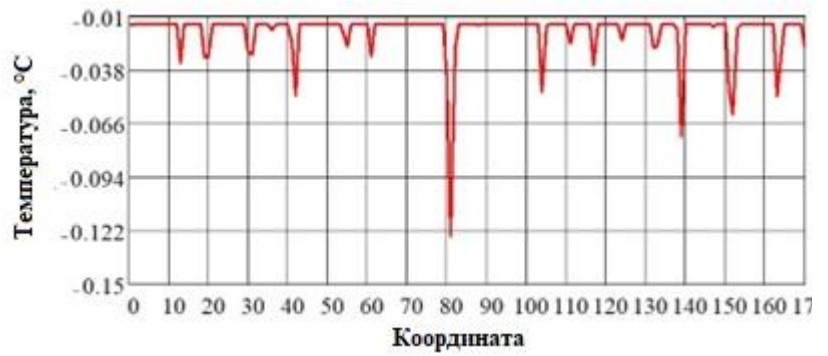
д



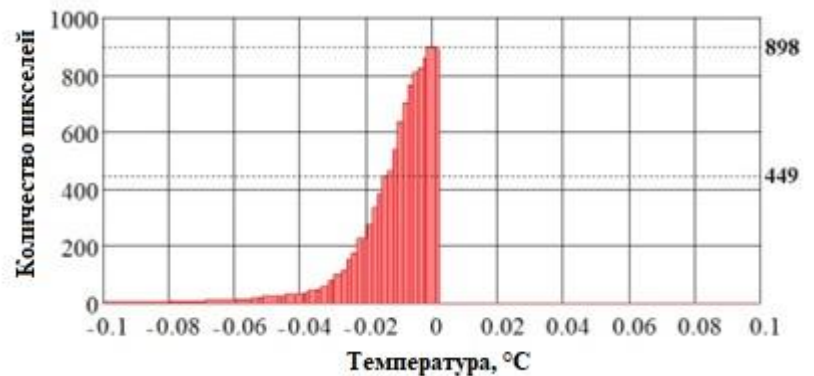
е



ж



з



и

Рисунок 23 – Шаги алгоритма детектирования открытых потовых пор на термограмме.

3.2 Динамика активности потовых желез, контралатеральная асимметрия

При помощи описанного выше алгоритма были детектированы открытые потовые поры на инфракрасных термограммах (см. рис. 24).

На рис. 25 приведен пример типичной зависимости количества открытых потовых пор от времени на контралатеральных конечностях при проведении дыхательной пробы. Графики демонстрируют резкое увеличение количества открытых потовых пор после совершения каждого дыхательного маневра с восстановлением исходного состояния в течение 30 с. В группе нормальных испытуемых синхронности изменения количества активных потовых пор на пальцах левой и правой руки не наблюдалось. В то же реакция в виде повышения количества открытых потовых пор при вдохе проявлялась на обеих конечностях.

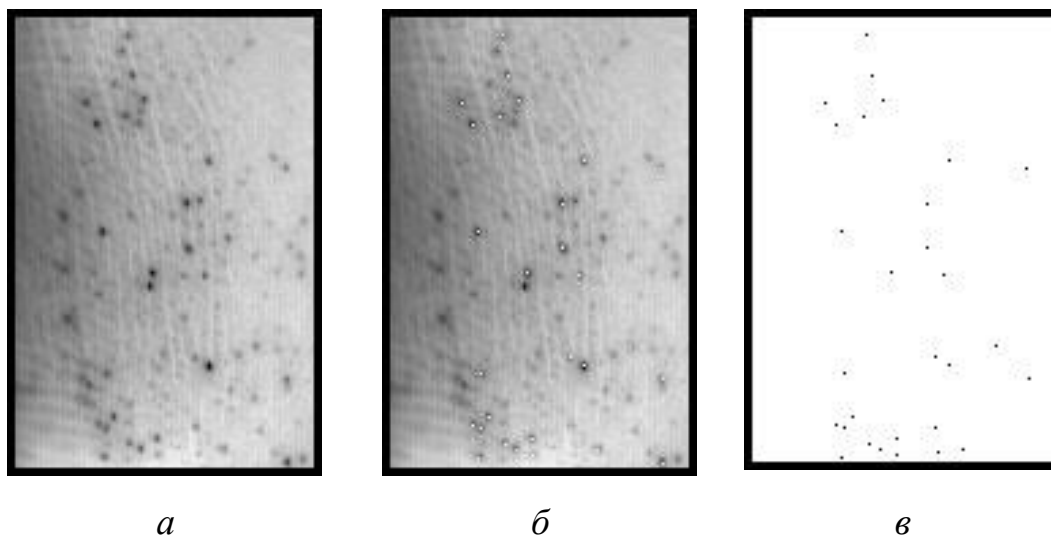


Рисунок 24 – Пример термограммы с найденными открытыми потовыми порами: *а* – исходная термограмма; *б* – обнаруженные открытые потовые поры; *в* – карта локальных минимумов, соответствующая обнаруженным потовым порам.

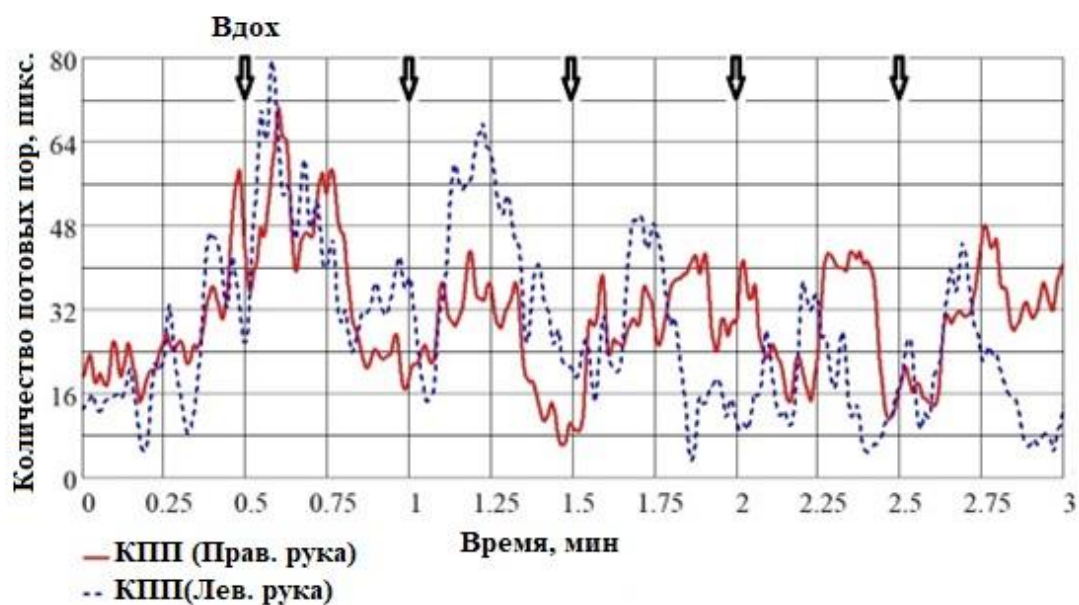


Рисунок 25 – Зависимость количества активных потовых пор от времени проведения дыхательной пробы в пальцах левой и правой руки.

3.3 Динамика температуры кожи и количества активных потовых пор

После каждого глубокого вдоха наблюдалось плавное уменьшение температуры кожи с образованием локальных минимумов (рис. 26 красная кривая). Минимумы появлялись с некоторым запаздыванием, которое составляло примерно 15 с относительно момента совершения каждого вдоха.

Из-за усреднения значений пикселей по анализируемой области на динамику средней температуры в большей степени оказывает влияние объемный кровоток, чем испарение пота. В пользу этого факта свидетельствует следующее наблюдение: минимумы температуры кожи имели запаздывание по времени относительно положения максимумов количества открытых потовых пор несмотря на то, что образование и испарение пота должно было приводить к одновременному понижению температуры. Таким образом, вклад местного охлаждающего воздействия открытых потовых пор на кожу недостаточен для заметного понижения средней температуры фаланги пальца синхронно с увеличением количества открытых потовых пор.

Существенное различие формы колебаний температуры и количества потовых пор при проведении дыхательной пробы (рис. 26) показывает, что данные сигналы можно рассматривать в качестве независимых каналов получения физиологической информации. Максимумы количества открытых потовых пор после каждого глубокого вдоха опережают минимумы температуры.

Как обсуждалось ранее [95 - 97], детектируемые колебания температуры кожи, обусловленные периферической гемодинамикой, имеют частоту не более 0.1 Гц. Для получения записи колебаний температуры, обусловленных гемодинамикой, с большими частотами требуется разрешение температурных измерений более 0.01°C , которое в настоящее время недоступно для тепловизионной техники [90].

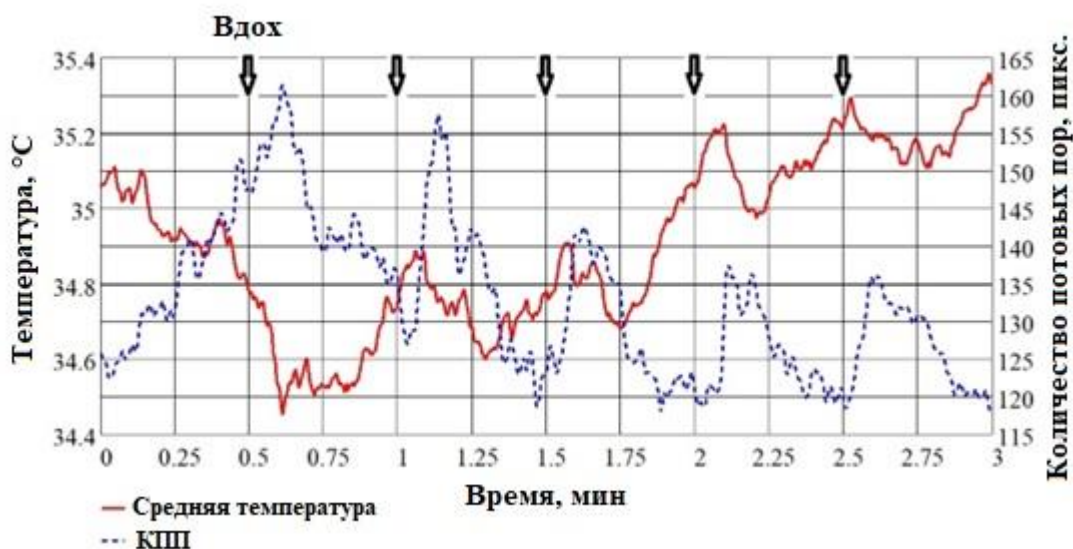


Рисунок 26 – Динамика количества потовых пор и температуры фаланг пальцев при совершении вдохов в моменты времени 0.5, 1, 1.5, 2 и 2.5 мин.

3.4 Соотношение между активацией потовых желез и динамикой объемного кровенаполнения биоткани

На рисунке 27 приведена зависимость количеств открытых потовых пор и объемного кровотока в пальцах от времени проведения дыхательной пробы. Как показано на красном графике, резкое уменьшение объемного кровенаполнения пальцев происходит после каждого глубокого вдоха (локальные минимумы после 0.5, 1, 1.5 мин. и т.д.). В то же время на синем графике наблюдаются локальные максимумы, показывающие увеличение количества открытых потовых пор в указанные моменты времени проведения дыхательной пробы.

При этом локальные минимумы объемного кровотока приблизительно совпадают по времени с локальными максимумами количества открытых потовых пор, тогда как локальные минимумы температуры после каждого вдоха имели временную задержку относительно колебаний объемного кровенаполнения сосудов кожи (рис. 28).

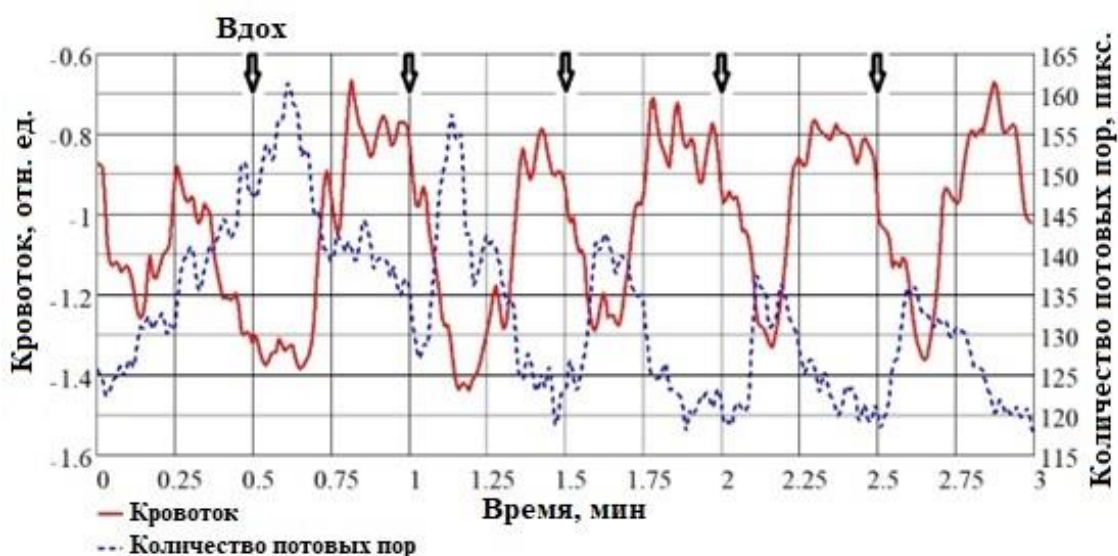


Рисунок 27 – Зависимость количества открытых потовых пор и объемного кровотока в пальцах от времени дыхательной пробы.

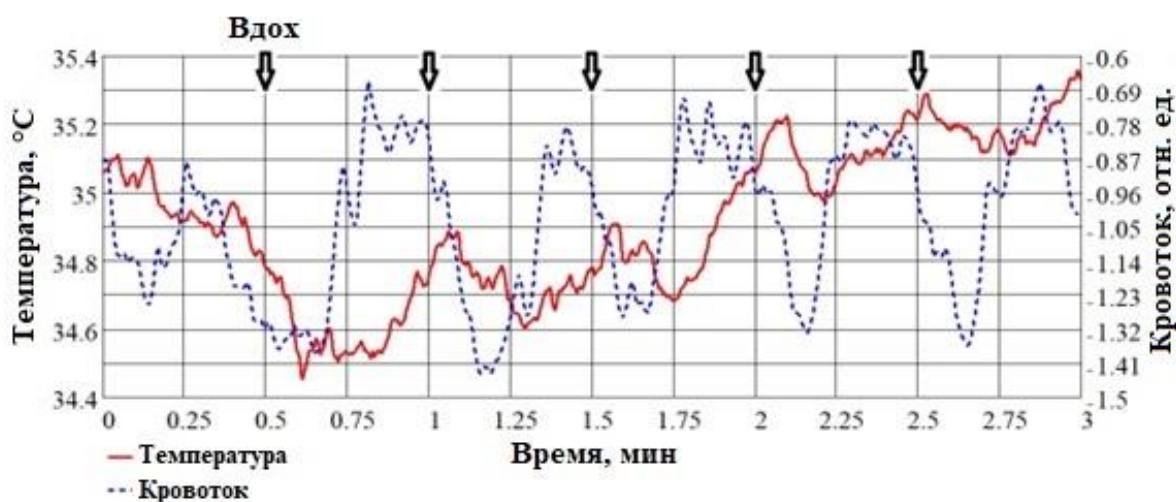


Рисунок 28 – Зависимость температуры и объемного кровотока в пальцах от времени дыхательной пробы.

Увеличение количества открытых потовых пор и уменьшение объемного кровотока при проведении каждого вдоха (рис. 27), является следствием одновременной процессов, происходящих в физиологических подсистемах, подвергаемых анализу, а именно передача импульсов по симпатическим волокнам, обеспечивающим иннервацию, как потовых желез, так и кровеносных сосудов [98]. Как было показано ранее в работах [97, 99], колебания температуры

кожи запаздывают относительно колебаний кожного кровотока на величину, зависящую от частоты анализируемого процесса. Данный эффект после каждого вдоха демонстрирует рис. 28.

Таким образом, дыхательная проба на температуру кожи оказывает влияние в следующей последовательности: после вдоха повышается количество открытых потовых пор, одновременно понижается амплитуда объемного кровотока; оба этих воздействия приводят к понижению температуры кожи; при этом уменьшение кровотока вносит более существенный, макроскопический вклад в понижение температуры с наличием запаздывания температурной динамики относительно кровотока, увеличение количества потовых пор вносит менее существенный вклад в понижение температуры (см. рис. 27), но без выраженного эффекта запаздывания температурной динамики. Влияние активности потовых пор на среднюю температуру кожи проявляется изолированно лишь в областях выхода на поверхность потовых пор.

3.5 Разделение термографического сигнала на компоненты активности потовых желез и периферической гемодинамики

Предполагая постоянными свойства окружающей среды (температура, влажность, химического состава, отсутствие конвекционных потоков и внешних источников инфракрасного излучения) введем колебания температуры кожи T_{skin} , определяющиеся факторами внутренней среды: гемодинамикой, экзотермическими метаболическими процессами и активностью работы потовых желез, т.е. перспирацией. По данным работы [100] в состоянии покоя метаболическим тепловыделением можно пренебречь, как эффектом второго порядка. В то же время влияние активности потовых желез на температуру кожи, усредненную по области интереса, имеет значительные различия в зависимости от того, каков масштаб анализируемой области интереса (рис. 29). Влияние активности потовых желез почти незаметно в случае, когда в область интереса попадает множество активных потовых пор и рассчитывается средняя температура кожи (рис. 29 красная кривая). В данном случае динамика средней

температуры не отражает существенного изменения пространственной неоднородности термограммы, в результате активной работы потовых пор (рис. 29 (а) и (б)). Ранее в работах [96, 97, 99, 101] было показано, что рассматриваемые колебания средней температуры кожи в большинстве представляют собой отфильтрованную низкочастотную часть колебаний кровотока.

В тоже время, в зоне потовой поры заметно выражены высокочастотные колебания температуры (рис. 29 синяя кривая). В связи с этим можно сформулировать проблему, которая заключается в том, что присутствующая активность потовых желез не идентифицируется исследователями, как например в работе [92], если тепловизионные измерения проводятся с недостаточным пространственным разрешением и усреднением температуры больших областей интереса или имеют место контактные измерения.

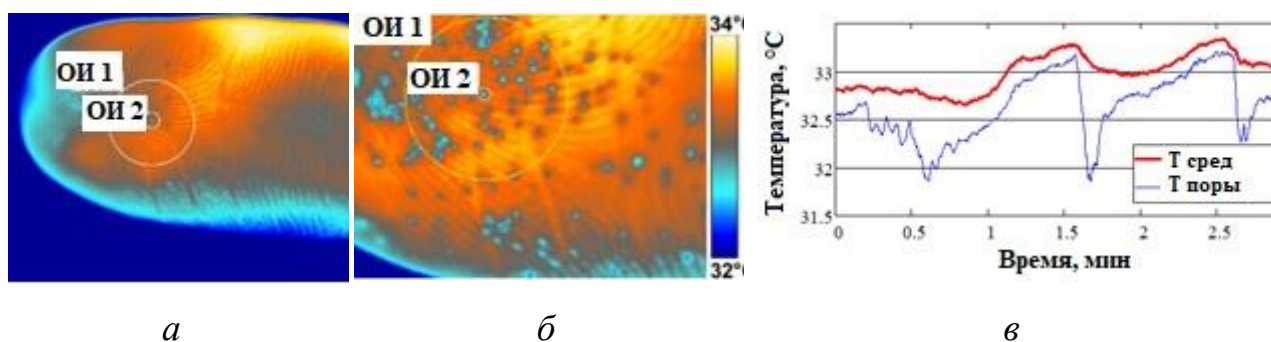


Рисунок 29 – Анализ термограммы дистальной фаланги пальца: (а) – термограмма до активации потовых желез; (б) – термограмма во время активации потовых желез (увеличенный участок); (в) динамика средней температуры в области ОИ 1 (толстая линия) и динамика локальной температуры в области единичной потовой поры ОИ 2 (тонкая линия).

Если обобщить все вышесказанное, можно ввести модель разделения сигнала колебаний температуры кожи T_{skin} на низкочастотную часть T_{blood} , определяемую гемодинамикой и вносящую основной вклад в среднюю температуру кожи, и высокочастотную часть, обусловленную активностью потовых желез T_{sweat} и вносящую вклад в динамику температуры лишь локально в области потовых пор.

$$\langle T_{\text{skin}}(t) \rangle = \frac{1}{N_{\text{blood}}(t)} \sum_x \sum_y [T_{\text{blood}}(t, x, y)] + \frac{1}{N_{\text{sweat}}(t)} \sum_x \sum_y [T_{\text{sweat}}(t, x, y)], \quad (8),$$

где $\langle T_{\text{skin}} \rangle (t)$ – средняя температура кожи в момент времени t , $T_{\text{blood}}(t, x, y)$ – температурный вклад гемодинамики в среднюю температуру кожи в момент времени t в точке термограммы (x, y) , $T_{\text{sweat}}(t, x, y)$ – температурный вклад активности потовых желез в среднюю температуру кожи в момент времени t в точке термограммы (x, y) ; N_{blood} – количество пикселей, относящихся к точкам без потовых пор, N_{sweat} – количество пикселей, относящихся к точкам с потовыми порами, $N(t) = N_{\text{blood}}(t) + N_{\text{sweat}}(t)$ – общее количество пикселей термограммы в зоне интереса, $N(t) = \text{const}$.

С физической точки зрения процесс формирования двух предложенных компонент T_{sweat} и T_{blood} может быть описан следующим образом (рис. 30): во время симпатической активации потовых желез вместе с активацией гладкомышечных стенок кровеносных сосудов выделяется капля пота через проток потовой железы и пору на поверхность кожи. Капля пота в данном процессе, как бы «экранирует» локальный участок кожи и из-за этого, а также за счет дальнейшего её испарения, изменяет локальную температуру на термограмме, тем самым формирует компоненту T_{sweat} . Данный процесс происходит без существенной задержки относительно появления стимула. В то же время, изменение тонуса сосудов производит в глубине кожи тепловую волну, по механизму теплопроводности распространяющуюся в слоях кожи [88] и достигает ее поверхности с временной задержкой в пределах 5-30 с, что, в свою очередь, зависит от частотных характеристик изменения тонуса сосудов (показано в главе 2 и в работе [86]), таким образом формируя компоненту T_{blood} . В областях без пор в большей степени преобладает компонента T_{blood} , в областях с порами – существенна совокупность компонент T_{blood} и T_{sweat} .

Тогда, с учетом выражения (8), определить компоненту T_{sweat} , как показатель активности потовых желез, возможно через разность $T_{\text{skin}} - T_{\text{blood}}$, при условии определения компоненты T_{blood} каким-либо независимым методом.

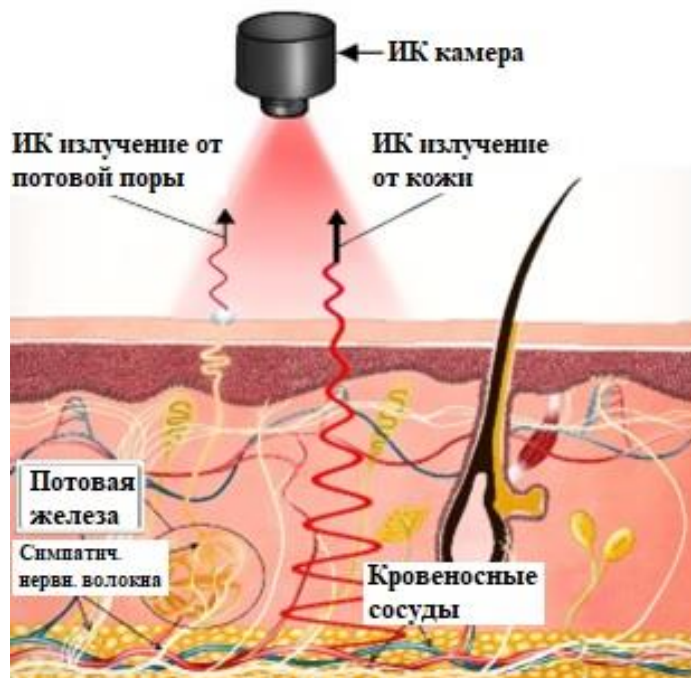


Рисунок 30 – Схема раздельного распространения теплового излучения от сосудов и потовых желез до инфракрасной камеры.

Ранее в работах [99, 101] были выявлены амплитудные и фазовые соотношения между колебаниями температуры кожи и гемодинамическими колебаниями. Спектральная фильтрация с учетом данных соотношений позволяет выполнить преобразование фотоплетизмографического сигнала $PPG(f, t)$ в температуру крови $T_{\text{blood}}(f, t)$, которая в большей степени определена гемодинамикой, с использованием выражения:

$$T_{\text{blood}}(f, t) = C_1 \cdot \exp\left(-z \sqrt{\frac{\pi f}{\chi}}\right) \cdot PPG\left(f, t - z \sqrt{\frac{\pi f}{\chi}}\right) + C_2, \quad ((9),$$

где $T_{\text{blood}}(f, t)$ – спектральная составляющая температурного сигнала частоты f , обусловленная гемодинамикой, $PPG(f, t)$ – спектральная составляющая сигнала

фотоплетизмограммы частоты f , характеризующего периферическую гемодинамику, $\chi=k/(c \cdot \rho)$ – температуропроводность кожи ($\text{м}^2/\text{с}$); $\sqrt{\pi f / \chi}$ – коэффициент затухания тепловой волны; k – теплопроводность кожи ($\text{Вт}/[\text{м} \cdot \text{К}]$), c – удельная теплоемкость кожи ($\text{Дж}/[\text{кг} \cdot \text{К}]$); ρ – плотность кожи ($\text{кг}/\text{м}^3$), z – толщина кожи (м); f – частота колебаний (Гц), C_1 – масштабный коэффициент, C_2 – коэффициент смещения.

Как показано в главе 2, вместо $PPG\left(f, t - z \sqrt{\frac{\pi f}{\chi}}\right)$, можно использовать выражение (7), что будет равносильно (9).

Таким образом, интегрирование формулы (9) по параметру f позволяет определить вклад гемодинамики в температуру кожи $T_{\text{blood}}(t)$, а следовательно, по разности $T_{\text{skin}}(t) - T_{\text{blood}}(t)$ определить $T_{\text{sweat}}(t)$ – вклад потовых желез в динамику температуры кожи отдельно от гемодинамической составляющей.

На рис. 31 показана динамика температуры кожи T_{skin} во время проведения 5 глубоких вдохов в ходе проведения дыхательной пробы с глубоким вдохом. Колебания температуры T_{blood} , обусловленные гемодинамикой (пунктирная кривая), вычислялись при помощи огибающей максимумов пульсовых волн фотоплетизмограммы $PPG(t)$ и выражения (9). Разность компонент T_{skin} и T_{blood} (как показывает выражение (8),) дает колебания температуры кожи T_{sweat} , обусловленные активностью потовых желез (синяя линия). Таким образом, можно провести разделение температурного сигнала T_{skin} на две компоненты T_{blood} и T_{sweat} .

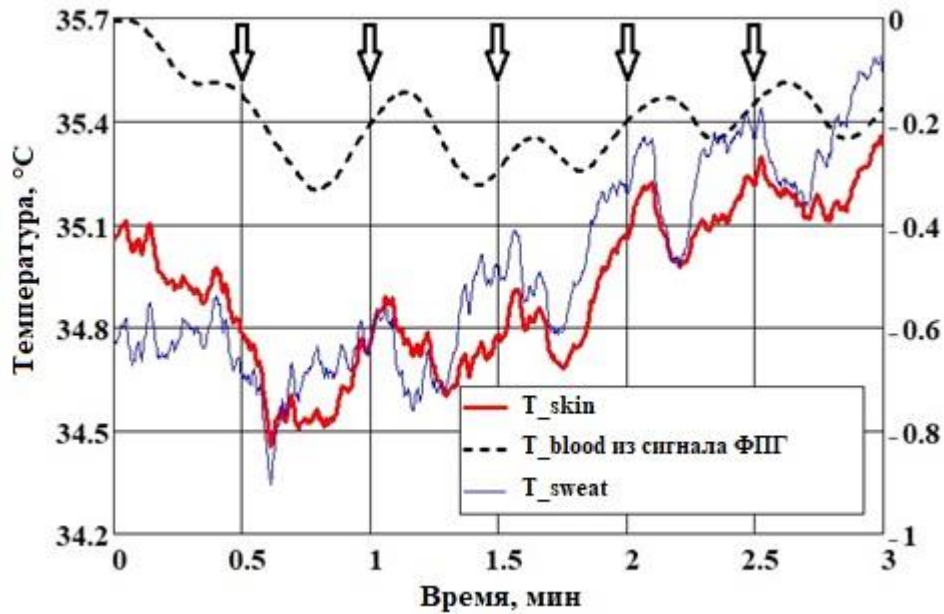


Рисунок 31 – Разложение температурного сигнала на составляющие, обусловленные деятельностью потовых желез и гемодинамикой: температура кожи T_{skin} (толстая сплошная линия), температура T_{blood} , восстановленная из ФПГ (пунктирная линия), разность этих температур (тонкая сплошная линия), которая интерпретируется как отрицательная компонента T_{sweat} (шкала справа), обусловленная симпатической активностью потовых желез

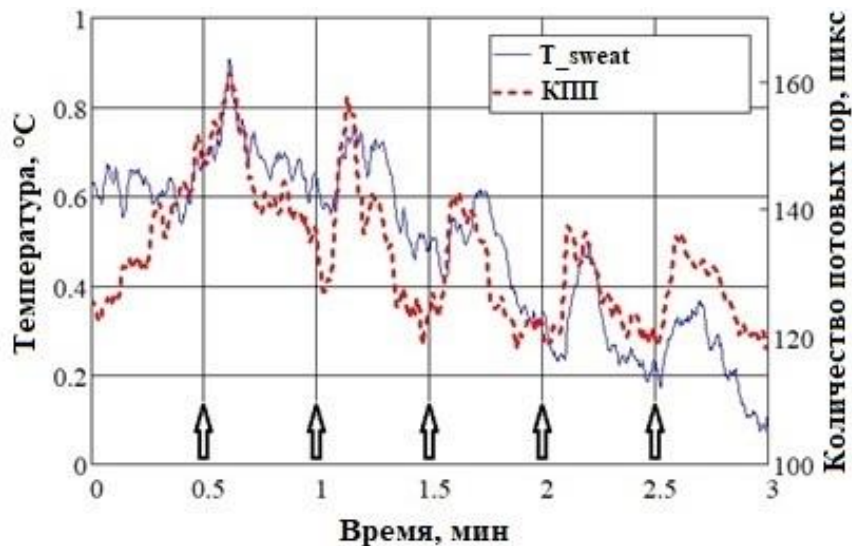


Рисунок 32 – Сравнение динамики количества открытых потовых пор (пунктирная линия) и инвертированной компоненты T_{sweat} , восстановленной независимым методом (тонкая сплошная линия).

На рисунке 41 приведено сравнение форм кривой количества открытых потовых пор и компоненты $T_{\text{sweat}}(t)$, что подтверждает факт обусловленности временной динамики разностного сигнала T_{sweat} активностью потовых желез. Коэффициенты линейной корреляции (таблица 2) демонстрируют увеличение корреляции компоненты T_{sweat} и КПП ($0,75 \pm 0,07$) по сравнению с корреляцией исходных сигналов T_{skin} и КПП ($-0,54 \pm 0,08$) без деления температуры на две компоненты.

Выводы к главе 3

1. Представленный в главе 3 алгоритм обработки термограмм, основанный на подавлении низкочастотных и высокочастотных пространственных составляющих колебаний температуры, и обнаружении локальных минимумов, дает возможность с помощью метода инфракрасной термографии исследовать не только динамику температуры, обусловленную гемодинамикой, но и активность потовых желез.

2. Использование предложенного алгоритма позволяет получать пространственно-временные данные о температурном распределении кожи человека, проводить сравнение реакции потовых желез и периферических сосудов на нагрузочные пробы, причем одновременно для левой и правой руки.

3. В результате практического использования предложенного метода выявлено наличие ряда эффектов: асимметрия реакции потовых пор на левой и правой руке; наличие детектируемых колебаний температуры кожи с частотой выше 0.1 Гц, обусловленных активацией потовой железы; симпатическая реакция уменьшения объемного кровотока в пальцах в ответ на дыхательную пробу и, с некоторым запаздыванием, формирование низкочастотных минимумов температуры кожи.

4. Термографическая регистрация реакции конечностей на дыхательную пробу с применением алгоритма детектирования количества потовых пор может позиционироваться в качестве инструмента для получения

физиологического сигнала, связанного с симпатической реакцией организма на функциональную нагрузку.

5. Предложенная ранее конвертация фотоплетизмографического сигнала в температурный позволила отделить колебания температуры, обусловленные исключительно активностью потовых желез от колебаний, обусловленных гемодинамикой. В свою очередь, регистрируемая высокая скорость динамики температуры кожи при открытии потовых пор говорит о альтернативной возможности экстракции и разделения судомоторной и вазомоторной компонент на основе вычисления временной производной температуры кожи или на основе частотной фильтрации, которые не исследовались в данной работе.

4. Детектирование активности потовых желез в случае низкого и высокого разрешения термограмм

4.1 Термография низкого разрешения

Использование тепловизионного оборудования с высоким пространственным разрешением изображения дает возможность детектировать контуры отдельных потовых пор, проводить подсчет их количества различными способами, например, при помощи фильтрации совпадений с применением квази-гауссовой функции [102], пространственного морфологического, вейвлет-анализа термограмм [103] или, как предложено в работе [104], метод определения количества активных потовых пор на основе поиска локальных минимальных значений температуры с адаптивным вычислением порога бинаризации.

В случае использования термографического оборудования с низким температурным разрешением поиск контуров отдельных потовых пор становится неразрешимой задачей и требуется иной подход к обнаружению активности потовых желез. В данном случае предлагается применять пространственные статистические характеристики термограммы, которые рассчитываются на основе анализа плотности вероятности распределения значений температур на поверхности кожи.

При анализе гистограммы температурного распределения на коже до и во время работы потовых желез (рис. 33) было выявлено, что данный процесс сопровождается уменьшением количества пикселей в области высоких температур и увеличением количества пикселей в области низких температур. Таким образом, во время проявления симпатического ответа нервной системы на нагрузку (например, дыхательная проба с глубоким вдохом), выраженного в виде активации потовых желез, гистограмма термографического изображения смещается в область низких температур, а искажение ее формы приводит к росту стандартного отклонения и изменению коэффициента асимметрии. Похожие

изменения гистограммы наблюдались при термографическом исследовании реакции торса человека на физическую нагрузку [29].

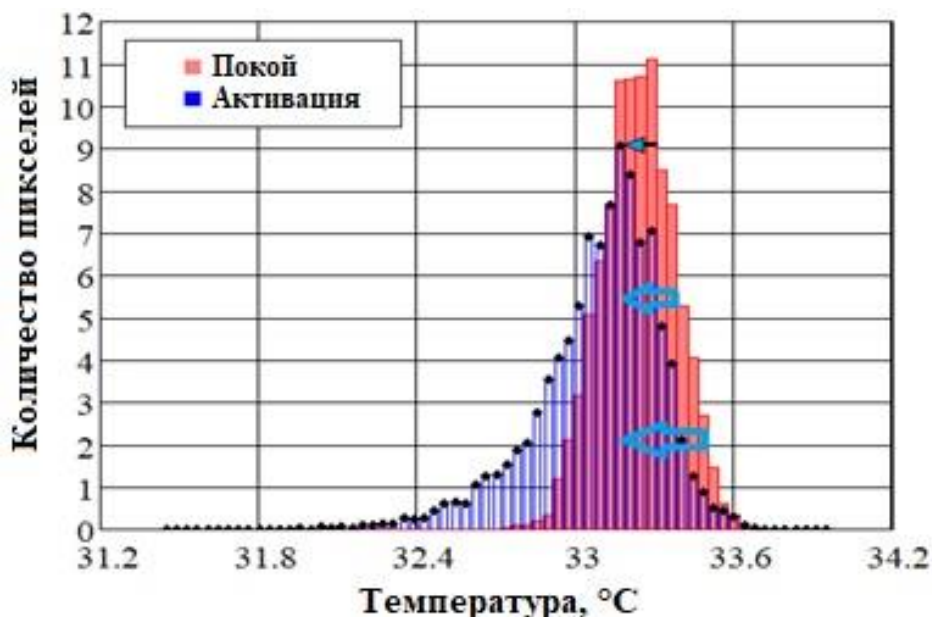


Рисунок 33 – Гистограммы распределения температур в зоне интереса в покое (красный) и при активации потовой железы (синий) (Стрелками показан сдвиг гистограммы влево при активации потовых желез и выделении пота).

Для детектирования активности потовых желез в случае использования термографических данных низкого пространственного и температурного разрешения предлагается применять статистический индекс активации пор (SPAI):

$$SPAI = \frac{N_{left}}{N_{right}} \quad (10),$$

где N_{left} - количество пикселей термограммы с температурой ниже или равное порогу T_{rs} , N_{right} - количество пикселей термограммы с температурой выше порога T_{rs} , определяемого на каждом кадре в отношении с максимальным значением температуры по формуле: $T_{max} - (T_{max} - T_{min})/4$, где T_{min} и T_{max} минимальная и максимальная температура гистограммы данного кадра.

В настоящем исследовании для оценки корректности работы предлагаемых статистических параметров временные динамики показателя SPAI и среднеквадратического отклонения (СКО) сравнивались с кривой количества открытых потовых пор. Стоит отметить, что коэффициент асимметрии (SK) также изменялся во время активации потовых желез, как и параметр SPAI, но параметр SPAI при активации пор всегда изменялся в положительную сторону, так как он адаптирован специальным образом для анализа термограмм потовых пор, в то время как параметр SK принимал в том числе и отрицательные значения, что затрудняло интерпретацию результатов экспериментов, поэтому в данной работе числовые значения SK не рассматривались.

Условия низкого температурного разрешения термографической съемки воспроизводились уменьшением температурной чувствительности первичных динамических термографических данных в 10 раз с использованием округления значений после первого знака после запятой в каждом пикселе каждого кадра динамической термограммы.

4.2 Определение КПП на термограммах высокого и низкого разрешения с использованием статистических параметров динамики активности потовых пор

На рис. 34 показано сравнение временной динамики нормированного стандартного отклонения и SPAI вместе динамикой количества активных потовых пор в случае использования термограмм высокого температурного и пространственного разрешения. Каждый вдох на представленных зависимостях сопровождается ростом всех трех отслеживаемых параметров КПП, СКО и SPAI.

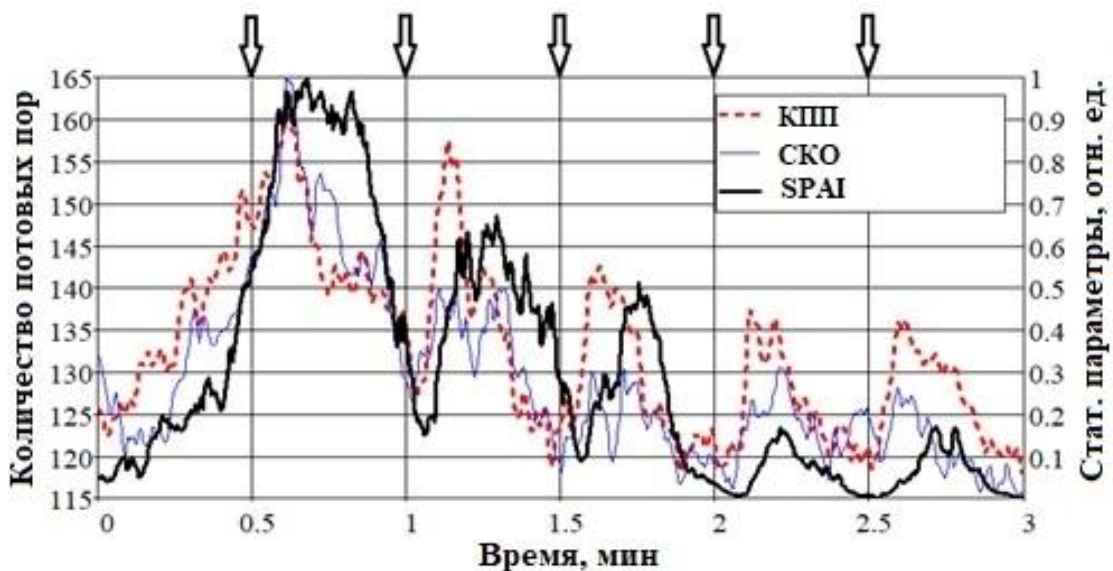


Рисунок 34 – Динамика нормированных статистических параметров: среднеквадратичного отклонения и SPAI (шкала справа) в сравнении с временной динамикой количества открытых потовых пор.

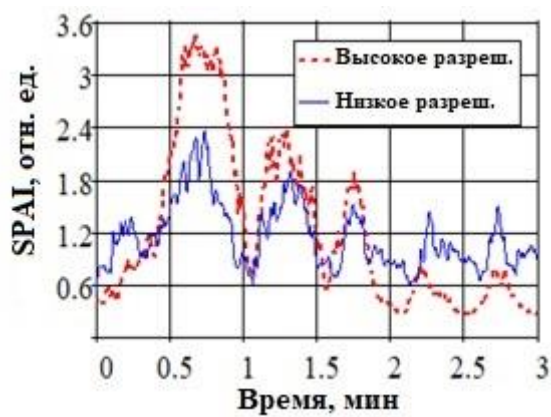
Как уже говорилось выше, в том случае, если поставлена задача отслеживания активности потовых желез на термографических данных низкого температурного и пространственного разрешения, стоит использовать статистические параметры, при помощи которых можно получить сигнал активности потовых желез и произвести его анализ.



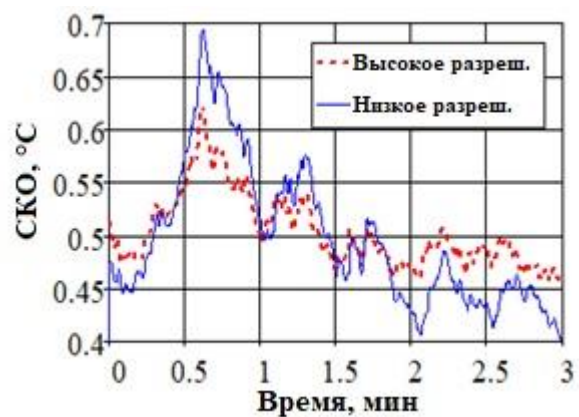
а



б



а



б

Рисунок 35 – Определение динамики количества потовых пор на термограммах низкого и высокого температурного разрешения: (а) исходная термограмма, (б) термограмма с уменьшенным разрешением, (в) – сравнение динамики параметра SPAI, определенного на термограмме высокого и низкого разрешения, (г) сравнение динамики стандартного отклонения, определенного на термограмме высокого и низкого разрешения.

Рисунок 35 а и б иллюстрирует вид макротермограмм потовых пор при уменьшении температурного разрешения в 10 раз. На рис. 35 в, г продемонстрирован факт сохранения формы колебаний статистических параметров SPAI и SKO в случае низкого разрешения термографических изображений. Кроме того, коэффициенты r_3 и r_4 (таблица 2) говорят о незначительном снижении корреляции в случае меньшего температурного разрешения. Этот факт, в свою очередь, свидетельствует об устойчивости параметров SPAI и SKO. Также коэффициенты r_5 и r_6 , как и графики на рис. 35 в, г подтверждают факт сохранения формы и синфазности SPAI и SKO при изменении температурного разрешения.

Резкое увеличение SKO и SPAI в начальный момент времени связано с активацией потовых пор и выходом на поверхность кожи потовой жидкости, в результате реакции на резкий вдох. Последующий медленный спад SKO и SPAI объясняется испарением капель пота, которое сопровождается неоднородным

размытием контуров пор и постепенным восстановлением пространственного распределения температуры в первоначальное состояние.

Таблица 2. Корреляция анализируемых параметров в группе испытуемых

Коэффициент	r ₁	r ₂	r ₃		r ₄		r ₅	r ₆
Параметры	КПП vs T _{skin}	КПП vs T _{sweat}	КПП vs SD		КПП vs SPAI		СКО	SPAI
Разрешение	высокое	высокое	высокое	низкое	высокое	низкое	выс. vs низк.	выс. vs низк.
Корреляция ±СКО	-0,54 ± 0.08	0,75 ± 0.07	0,77 ± 0.09	0,67 ± 0.1	0,65 ± 0.07	0,51 ± 0.08	0,78 ± 0.05	0,72 ± 0.04

(корреляция ±среднеквадратическое отклонение)

Выводы к главе 4

1. Выявлено изменение статистического распределения температурных значений в исследуемой области при активации потовых желез в результате деятельности симпатической нервной системы, стимулированной дыхательной пробой.

2. Показано, что активация потовых пор сопровождается уменьшением количества пикселей в более горячих областях термограммы и переносом их в более холодные области за счет чего наблюдается увеличение длины левого хвоста гистограммы. Результатом данного процесса является нарушение симметрии гистограммы, что может быть зафиксировано статистическими параметрами СКО и SPAI (оба параметра увеличиваются при каждом вдохе во время проведения дыхательной пробы).

3. На основании рассчитанных коэффициентов корреляции показана устойчивость предложенных статистических параметров оценки активности потовых желез к снижению разрешения температурных данных, что обеспечивает возможность использования данных показателей для количественного контроля симпатической активности, выраженной в работе потовых желез, даже в случае низкого температурного разрешения термограмм, при котором невозможно детектировать отдельные потовые поры.

4. Предложенный параметр SPAI лучшим образом описывает сдвиг гистограммы в сторону более низких температур. В случае активации потовых пор данный показатель всегда демонстрирует увеличение, в отличие от, например, коэффициента асимметрии. В свою очередь параметр СКО больше отражает расширение гистограммы, которое связано с увеличением количества пикселей в области низких температур.

5. Интегральное картирование активности потовых желез и кровеносных сосудов

Введение

Онемение, нарушение чувствительности периферических областей тела, аномальное потоотделение и т.д. [4] в результате дисфункции малых нервных волокон, как симптом, встречается при многих патологиях, например, при диабетической периферической нейропатии достоверно снижается их плотность и происходит разрушение миелиновой оболочки. Функциональные нарушения могут наблюдаться также при развитии таких патологий как болезнь Альцгеймера, хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит и тиреотоксикоз [3].

В предыдущих главах настоящей диссертационной работы приведено описание и исследованы возможности метода детектирования активности потовых желез, основанного на поиске локальных минимумов, соответствующих открытым потовым порам на термографическом изображении. Данная глава посвящена обсуждению возможностей интегрального картирования в области картирования потовых пор и кровеносных сосудов, как маркеров симпатической нервной регуляции процессов потоотделения и кровоснабжения периферических участков тела человека.

5.1 Детектирование потовых пор и кровеносных сосудов с помощью дифференциальной термографии

На рисунке 36 показано, как происходит выделение активных потовых пор при использовании дифференциальной термограммы. Видимость потовых пор повышается в результате того, что существует значительное различие в динамике производной в областях без потовых пор и в областях с порами. Если рассматривать подробно, то из-за того, что в областях без потовых пор динамика температуры обусловлена в основном гемодинамическими колебаниями с периодом более 10 с, среднее значение производной температуры на интервале

10 с в этих областях близко к нулю. Тогда, в областях с потовыми порами наблюдается обратная картина: динамика температуры более выражена и, как следствие среднее значение производной во время активации пор явно выше, чем то же значение в областях без пор, что в сумме формирует изображение, где открытые потовые поры представляют собой яркие белые точки (рис. 36 б).

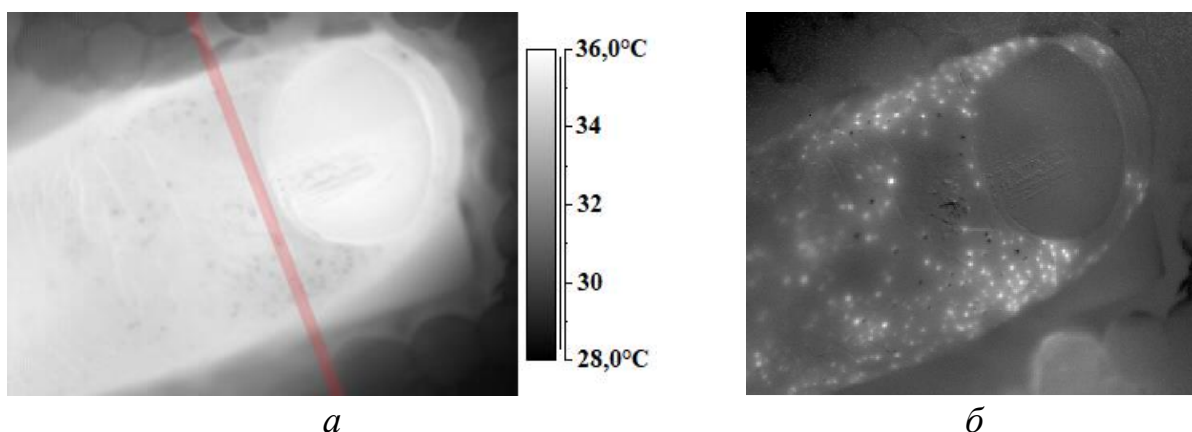


Рисунок 36 – Визуализация активности потовых желез с помощью построения дифференциальной термограммы: *а*- исходная термограмма с открытыми потовыми порами (поперечная линия указывает область построения профиля изменения температуры на рис. 3); *б*-дифференциальная термограмма, на которой четко визуализируются открытые потовые поры.

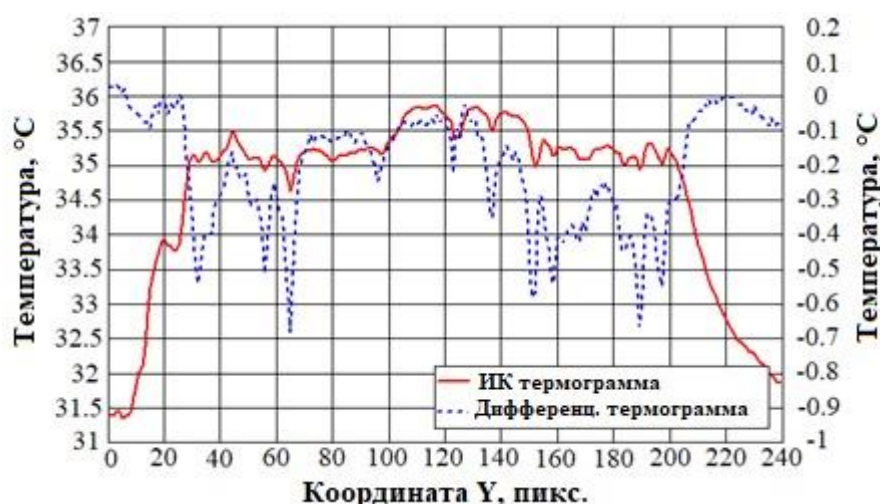


Рисунок 37 – Температурные профили исходной статичной термограммы (сплошная линия) и дифференциальной термограммы (штриховая линия).

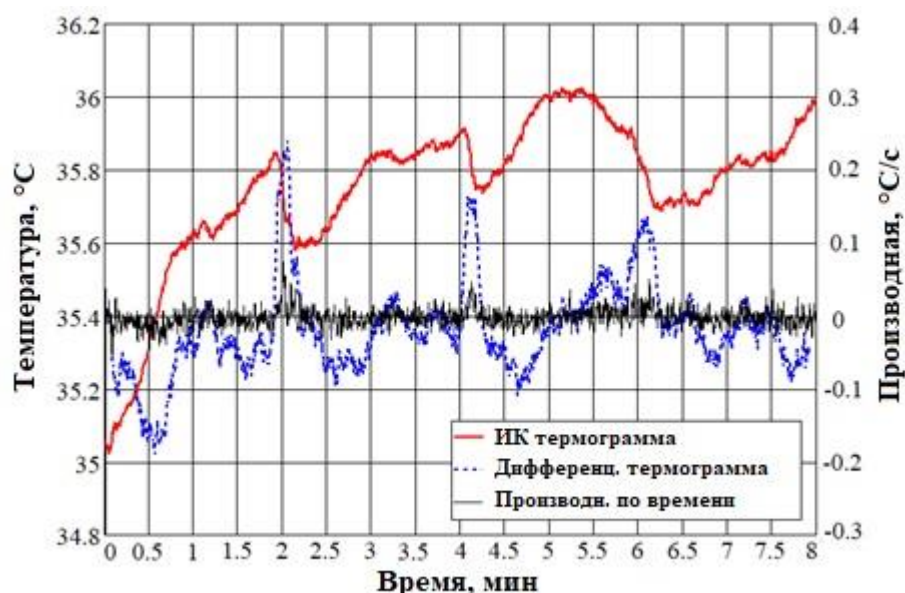


Рисунок 38 – Сравнение значений динамики температуры (толстая сплошная линия) дифференциальной термограммы (штриховая линия) и производной температуры по времени (тонкая сплошная линия) при проведении 3 глубоких вдохов на 2, 4 и 6 минутах записи. (Значение производной по времени приведены с обратным знаком. Значения дифференциальной термограммы приведены с временным сдвигом 5 с для их сравнения с динамикой производной температуры.)

На рисунке 37 приведено сравнение профилей температуры на поперечном сечении термограммы и дифференциальной термограммы. В результате этого сравнения видно, что составляющая спектра в области низких частот подверглась фильтрации и минимальные значения стали более заметны на дифференциальной термограмме.

Вычисление производной температуры по времени в явном виде в каждом пикселе динамической термограммы (рис. 38) дает сильные изменения ее значений в каждый момент времени сопоставимые с шумом. Превышение уровня шума заметно только в моменты времени 2 и 4 минуты во время резкого вдоха. Данное обстоятельство затрудняет отслеживание моментов времени, в которые происходит активация потовых желез, при помощи метода вычисления первой производной.

В то же время динамика дифференциальной термограммы в анализируемой области более явно демонстрирует моменты активации потовых желез, что следует из наличия заметных положительных пиков в моменты вдоха на 2, 4 и 5 минутах (рис. 38).

Пример использования дифференциальной термографии в диагностических целях приведен на рисунке 39. На термограмме и дифференциальной термограмме зафиксированы фаланги больших пальцев левой и правой руки во время проведения дыхательной пробы испытуемым с сахарным диабетом 2 типа и наличием периферической нейропатии.

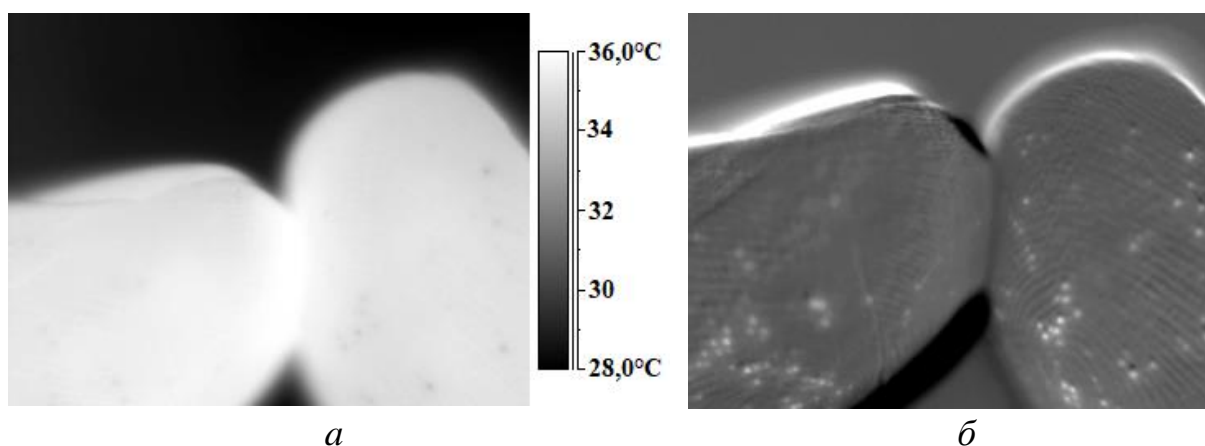


Рисунок 39 – Детектирование активности потовых желез у пациента с периферической диабетической нейропатией (дыхательная проба): *а* - термограмма с открытыми порами; *б*- дифференциальная термограмма с открытыми порами.

На дифференциальной термограмме (рис. 39 б) проявляются потовые поры, которые не были заметны на первичной термограмме (рис. 39 а). Рисунок 39 демонстрирует мгновенное температурное распределение кожи во время резкого вдоха. Для получения пространственно-временной информации об активности потовых желез испытуемого на протяжении всей динамической термограммы в течение 8 мин. строилась интегральная карта активности потовых желез (рис. 40).

Применение дифференциальной термографии не ограничивается только поиском активных потовых пор. Одним из перспективных методов, основанных на дифференциальной термографии, может являться «тепловое просветление» кровеносных сосудов в результате проведения окклюзионной пробы.

Рисунок 40 демонстрирует временную динамику температуры и ее производной. Длительность окклюзионной пробы в эксперименте составила 5 минут. На графике производной хорошо виден пик в момент снятия окклюзии (10 мин.), что говорит о резком изменении кровотока в результате реперфузии. Для определения временного интервала дифференциальной термограммы был использован отрезок времени, за который скорость изменения температуры была максимальной (рисунок 40). На рисунке 41 показаны исходные и дифференциальные термограммы до и после проведения окклюзионной пробы.

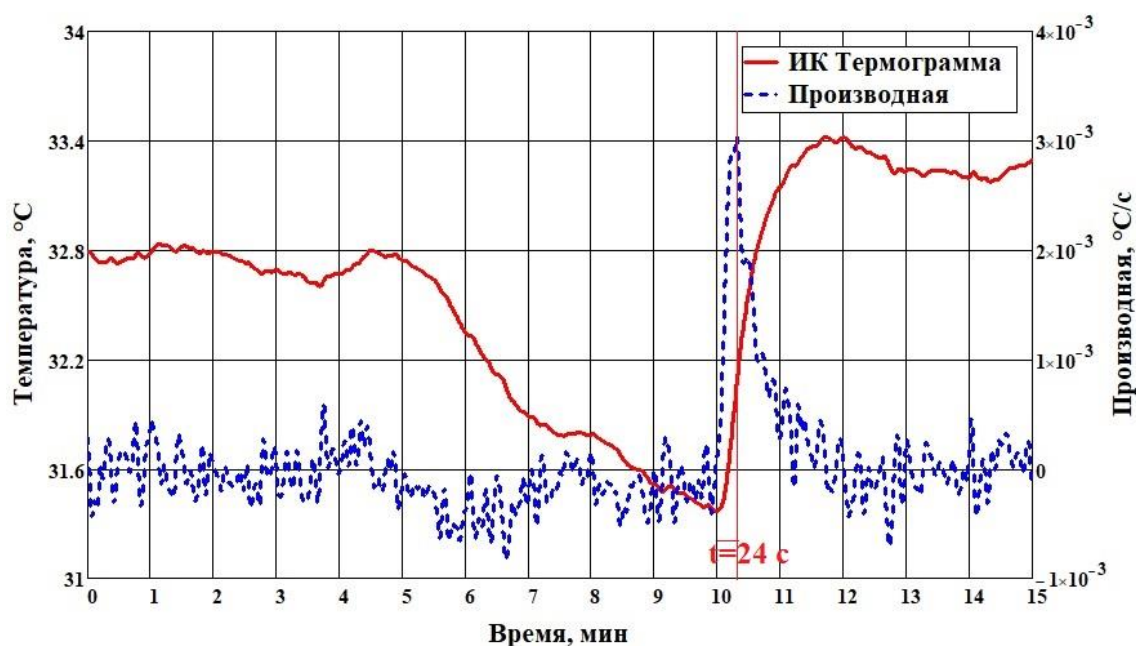
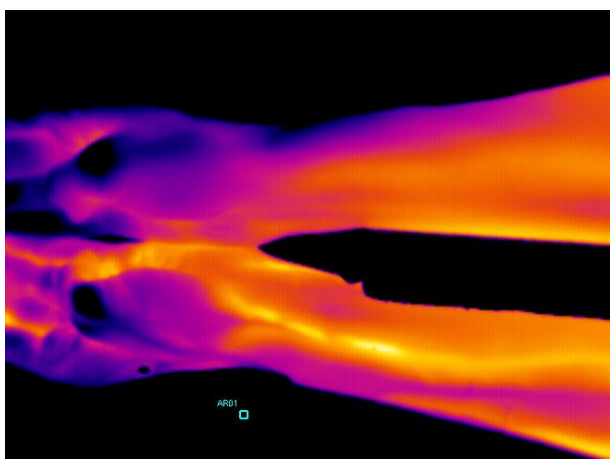
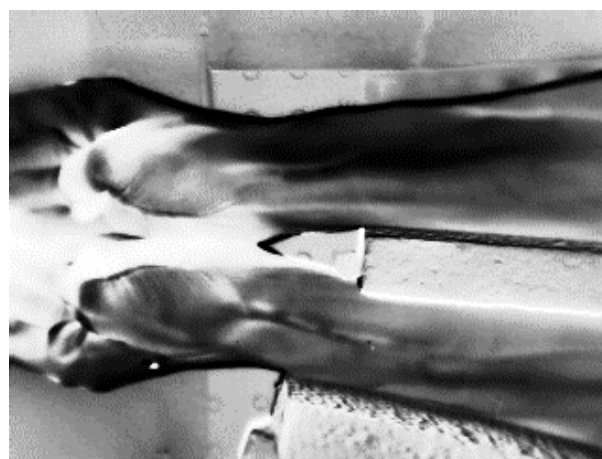


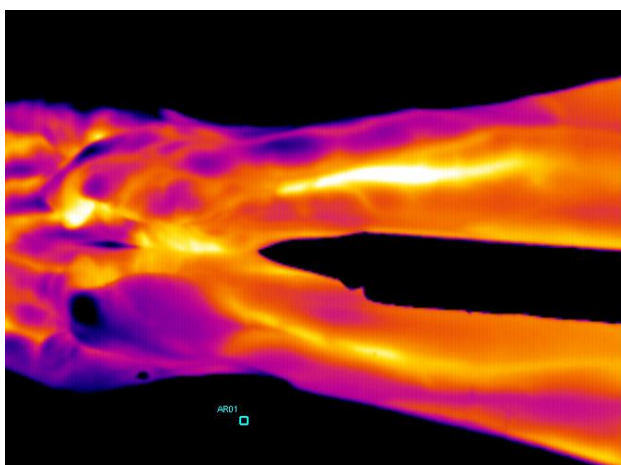
Рисунок 40 – Сравнение значений динамики температуры (сплошная линия) и производной температуры по времени (пунктирная линия) при проведении окклюзионной пробы на 5 минуте.



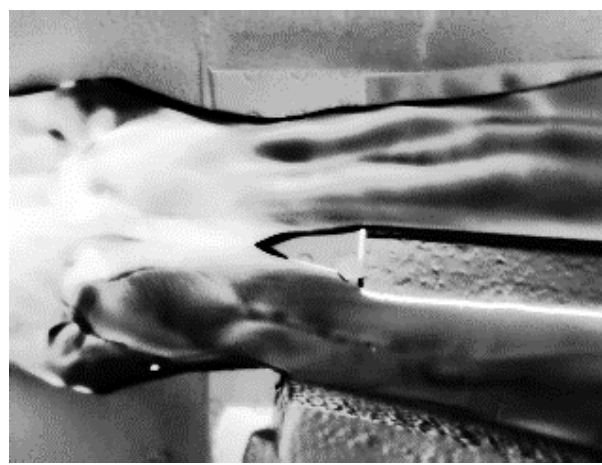
а



б



в



г

Рисунок 41 – Результаты теплового просветления кровеносных сосудов: а – исходная термограмма до проведения окклюзионной пробы, б – дифференциальная термограмма до проведения окклюзионной пробы, в – исходная термограмма после проведения окклюзионной пробы, г – дифференциальная термограмма после проведения окклюзионной пробы.

Из исходных термограмм строились новые путем вычисления разности кадров с интервалом в 24 секунды. Такая разность является производной температуры, следовательно, области термограммы, в которых скорость понижения или повышения температуры была высокой, будут выглядеть как яркие пиксели.

На рисунке 40 г видно увеличение яркости в области лучевой артерии в результате реперфузии после снятия окклюзии. То есть увеличение объемного

кровотока на данном участке повышает скорость тепловых волн, чем и вызывается быстрый нагрев биоткани. Данный эффект стоит рассматривать, как «тепловое просветление». Такие дифференциальные термограммы дают возможность использовать их, как основу для построения интегральных карт кровеносных сосудов, которые будут содержать информацию о пространственно-временных процессах периферического кровообращения.

5.2 Интегральное картирование активности потовых желез и кровеносных сосудов

У здоровых и испытуемых с патологией симпатической иннервации состояние покоя или при нагрузке может характеризоваться разной активностью потовых желез. Отследить данный параметр можно по детектированию количества активных пор в нужный момент времени. Для понимания в каких областях может быть нарушена иннервация недостаточно только лишь временной динамики, требуется пространственно-временная картина. Такую информацию может предоставить единая карта, на которой будет отражена суммарная активность потовых желез за время измерений. Такая карта может быть создана на основе дифференциальных термограмм открытых потовых пор. В качестве параметра визуализации интегральной карты использовалось процентное отношение суммарного времени активности поры к общему времени экспериментальной записи.

Интегральная карта так же может быть полезна и в случае необходимости картирования кровеносных сосудов, регистрации пространственно-временной динамики колебаний кровотока, обнаружении областей с недостаточным кровоснабжением в результате развития сосудистых заболеваний.

Как можно заметить при сравнительном анализе интегральных карт активности потовых желез в норме (рис. 42 а) и патологии (рис. 42 б), активность потовых желез выше при сохраненной функции и более однородно распределена в пространстве по анализируемой области. В тоже время, у пациента с

периферической нейропатией данные показатели снижены и отличаются менее однородным пространственным распределением (рис. 42 б).

Несколько иначе выглядит интегральная карта для кровеносных сосудов (рис. 43). В момент снятия окклюзии происходит реперфузия крови в результате процесса вазодилатации, что генерирует интенсивные тепловые волны, за счет чего в областях, в которых присутствуют кровеносные сосуды будут преобладать более яркие пиксели. Так на рисунке 43 карта сосудов у испытуемого проявляется на той руке, на которой проводилась окклюзионная проба, а на контралатеральной конечности сосуды не видны.

Построение интегральной карты является информативным и наглядным способом представления информации о пространственно-временной активности потовых желез, а также гемодинамических процессов, связанных с сохранением функции симпатических нервов.

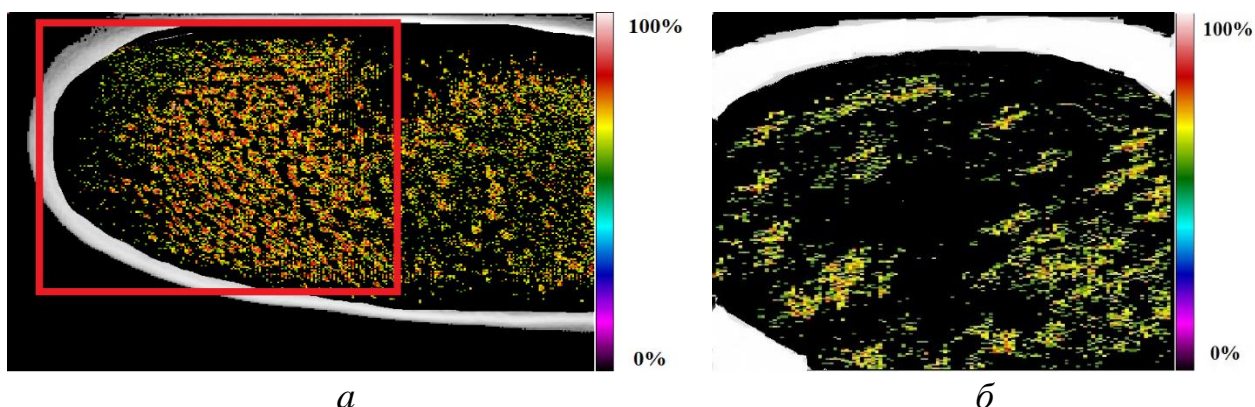


Рисунок 42 – Интегральная карта, иллюстрирующая пространственное распределение времени активности потовых желез у нормального испытуемого (*a*) и пациента с диабетической периферической нейропатией (*б*) (прямоугольной рамкой на рисунке (*a*) выделена область, соответствующая зоне интереса на рисунке (*б*)).

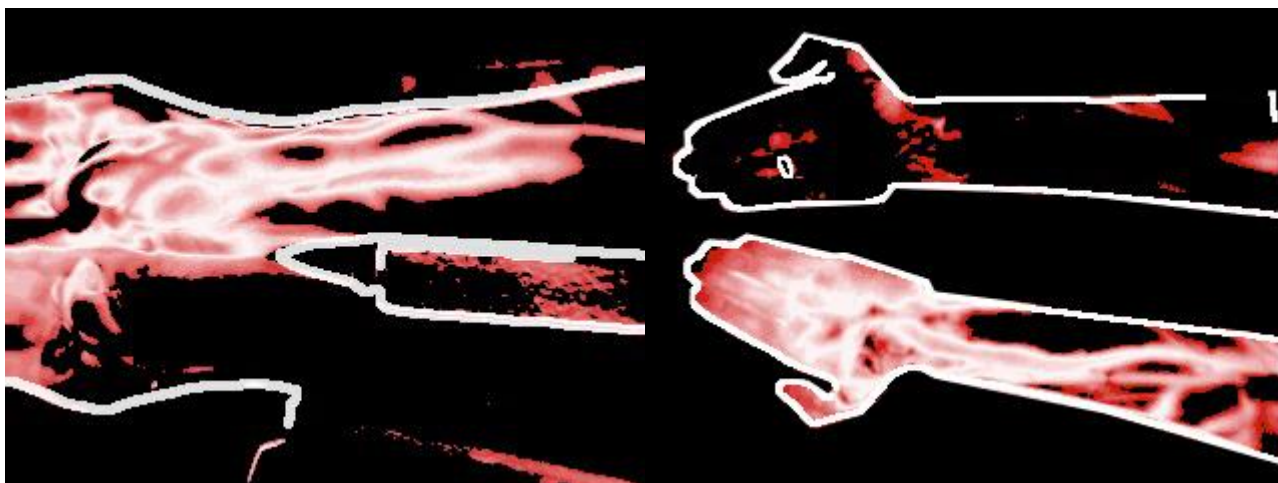


Рисунок 43 – Интегральная карта, иллюстрирующая пространственное распределение кровеносных сосудов на левой и правой руке у испытуемых во время реперфузии после снятия окклюзии.

5.3 Пространственные и временные характеристики дифференциальных термограмм

На основании результатов, приведенных на рис. 36 и 37, можно получить представление о пространственных характеристиках дифференциальной термограммы, а на основании анализа зависимостей на рис. 38 – об особенностях временной динамики. Интегральные термограммы на рис. 41 характеризуют пространственно-временное распределение температурных паттернов, обусловленных активностью потовых желез.

В результате предшествующих исследований [105] при помощи вейвлет-анализа было выявлено, что активность потовых желез и соответствующая динамика температуры на поверхности кожи пор проявляется на частотах около 0.1 Гц и выше. Данный факт определил применение периода 10 с при вычислении дифференциальной термограммы. Это в свою очередь, позволило увеличить контраст и визуализировать то, как открытые потовые поры распределены в пространстве. Это стало возможным благодаря почти полному исключению температурной компоненты в сигнале, которая изменяется во времени медленней компоненты обусловленной активностью потовых пор. В то же время, для визуализации кровеносных сосудов дифференциальная

термограмма применима совместно с использованием окклюзионной пробы для создания реперфузии после момента ишемии и повышения скорости тепловых волн.

На основе, полученных результатов, показано преимущество применения динамической дифференциальной термограммы по сравнению с использованной ранее разности двух термографических кадров, по которым оценивалась степень ожоговых поражений [106].

Резкий глубокий вдох у человека в нормальном состоянии сопровождается симпатической совместной активацией кровеносных сосудов и потовых желез [107], что приводит к совмещению температурных эффектов, которые вызываются вазомоторной и судомоторной активностью. Тогда, потоотделение и уменьшение кровоснабжения анализируемой области совместно приводит к понижению температуры после каждого вдоха при этом за счет разных механизмов теплоотдачи (испарение и теплопроводность) фазы двух температурных воздействий должны различаться.

Интегральные карты, созданные в результате усреднения по времени дифференциальных термограмм, являются информативными средствами оценки пространственного распределения активности потовых желез. Изменение интегральной карты может служить инструментом для специалистов различных медицинских профилей, для оценки тяжести патологий малых симпатических нервов или для количественной оценки эффективности терапии.

Выводы к главе 5

1. Дифференциальная термограмма и метод теплового просветления являются гибкими и информативными инструментами для визуализации структур на поверхности кожи таких, как потовые поры, кровеносные сосуды и т.д.

2. Правильно подбирая временной интервал дифференциальной термограммы, можно повышать качество визуализации необходимых структур, подавляя различные компоненты температурного сигнала кожи и минимизируя

влияние на результаты других возможных источников температурных искажений.

3. Интегральная карта, создаваемая с использованием дифференциальных термограмм, содержит комплексную информацию о пространственно-временных особенностях визуализируемых объектов. Данная карта может служить единым инструментом анализа вместо набора одномерных сигналов, что повышает информативность, наглядность оценки функций организма в процессе диагностики и лечения множества заболеваний.

Заключение

1. Построение и анализ модели периферического кровеносного сосуда позволили установить зависимость амплитуды колебаний температуры наружной стенки периферического сосуда от амплитуды колебаний объемного кровотока и аппроксимировать данную зависимость функцией (5);

2. Результаты конечно-элементного моделирования дают возможность определить амплитуду колебаний температуры биологической ткани на глубине залегания кровеносного сосуда на разных частотах модуляции кровотока в сосуде, обусловленной проявлением эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и кардиальных ритмов регуляции гемодинамики;

3. Дополненная модель распространения тепла в биологической ткани в форме тепловой волны позволяет рассчитать амплитуду колебаний температуры на поверхности кожи на основе данных о колебаниях кровотока в сосуде, а затем решить обратную задачу, актуальную для термографического обнаружения ритмов колебаний кровотока в норме и при патологии;

4. Разработан алгоритм детектирования отдельных потовых пор, позволяющий отслеживать временную динамику активности потовых желез, что делает возможным оценку ее парциального вклада в температурный сигнал на поверхности кожи;

5. Установлено, что активность потовых желез вносит высокочастотный, низкоамплитудный вклад в пространственно-временное распределение температуры поверхности кожи. Это, в свою очередь, открывает возможности для пространственной и временной фильтрации с целью разделения термографических данных на компоненты, обусловленные гемодинамикой и потоотделением;

6. Разработан метод интегрального картирования симпатической активности потовых желез, основанный на обнаружении отдельных потовых пор. В результате применения данного метода были получены карты, визуализирующие плотность и степень активности потовых желез на поверхности кожи. Сохранение активности потовых желез, используемое в

качестве маркера сохранения их иннервации посредством холинергических симпатических нервных волокон, можно использовать как основу комплекса методов диагностики и инструмента для контроля терапии ряда заболеваний, сопровождающихся дегенерацией структуры нервных волокон и функциональным нарушением потоотделения;

7. Выявлены закономерности изменения вида гистограммы каждого кадра динамических термограмм в моменты активации потовых желез и работы потовых пор, что позволило ввести статистический индекс активации потовых желез, при помощи которого возможно обнаружение наличия или отсутствия активных потовых желез даже при пространственном разрешении термографической съемки недостаточном для обнаружения отдельных активных потовых пор. Проведено сравнение данного индекса со среднеквадратическим отклонением температуры, изменение которого также может являться маркером активности потовых желез;

8. Разработанный метод интегрального картирования поверхностных кровеносных сосудов позволяет визуализировать анатомическое расположение поверхностных кровеносных сосудов одновременно на большой площади поверхности тела.

Полученные в работе результаты использовались при выполнении научных исследований по следующим грантам: «УМНИК» № 15935ГУ/2020, РФФИ № 19-32-90072, РФФИ № 21-75-00035.

Список используемой литературы

1. Campbell J. S., Mead M. N. Human Medical Thermography. – CRC Press. – 2022.
2. Krzywicki A. T., Berntson G. G., O'Kane B. L. A. Non-contact technique for measuring eccrine sweat gland activity using passive thermal imaging // International journal of psychophysiology. – 2014. – Vol. 94. – no. 1. – P. 25-34.
3. Sato K., Kang W. H., Saga K., Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1989. – Vol. 20. – no. 5. – P. 713-726.
4. Glatte P., Buchmann S. J., Hijazi M. M., Illigens B. M. W., Siepmann T. Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System // Frontiers in neurology. – 2019. – no. 10. – p. 970.
5. Znamenskaya I. A., Koroteyeva E. Y., Khakhalin A. V., Shishakov V. V., Isaichev S. A., Chernorizov A. M. Infrared Thermography and Image Analysis of Dynamic Processes around the Facial Area // Moscow University Physics Bulletin. – 2017. – Vol. 72. – no. 6. – P. 595-600.
6. Znamenskaya I., Koroteeva E., Isaychev A., Chernorizov A. Thermography-based remote detection of psycho-emotional states // QIRT 2018.
7. Freedman L. W., Scerbo A. S., Dawson M. E., Raine A., McClure W. O., Venables P. H. The relationship of sweat gland count to electrodermal activity // Psychophysiology. – 1994. – Vol. 31. – no. 2. – P. 196-200.
8. Juniper Jr K., Blanton D. E., Dykman R. A. Palmar skin resistance and sweat-gland counts in drug and non-drug states // Psychophysiology. – 1967. – Vol. 4. – no. 2. – P. 231-243.
9. Sung C., Kiris C., Kwak D., David T. Numerical Models of Human Circulatory System under Altered Gravity: Brain Circulation // AIAA Paper. – 2004. – no. 1092. – 12 p.
10. 10. Доль А. В., Иванов Д. В., Бахметьев А. С., Майстренко Д. Н., Единова М. В., Рыкова А. Ю. Граничные условия на выходах при численном

моделировании гемодинамики сонной артерии // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25. – №1. – С. 20-31.

11. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S. et al. Methods of blood flow modelling // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2016. — Vol. 11. — no. 1. — P. 1–25.

12. Иванов Д. В., Доль А. В., Павлова О. Е., Аристамбекова А. В. Моделирование виллизиевого круга человека в норме и при патологии // Российский журнал биомеханики. – 2013. – №3. – С. 49-63.

13. Zhang X. et al. Modeling and Simulation on Heat Transfer in Blood Vessels Subject to a Transient Laser Irradiation // Journal of Heat Transfer. – 2020. – Т. 142. – №3.

14. Li X. et al. Analytical study of transient thermo-mechanical responses of dual-layer skin tissue with variable thermal material properties //International Journal of Thermal Sciences. – 2018. – Т. 124. – С. 459-466.

15. Deng Z. S., Liu J. Analytical study on bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies //Journal of biomechanical engineering. – 2002. – Т. 124. – №6. – С. 638-649.

16. Fan J., Wang L. Analytical theory of bioheat transport //Journal of Applied Physics. – 2011. – Т. 109. – №10. – С. 104702.

17. Malekmohamadi M. H., Ahmadikia H., Mosharraf-Dehkordi M. Steady and unsteady analytical solutions of three-dimensional heat transfer in a multi-layer and porous skin tissue // Journal of Engineering Mathematics. – 2021. – Т. 130. – №1. – С. 1-18.

18. Sato K. The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland // Rev Physiol Biochem Pharmacol. – 1977. - Т. 79. – С. 51–131.

19. Baker L. B. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health //Temperature. – 2019. – Т. 6. – №. 3. – С. 211-259.

20. Гистология, цитология и эмбриология. 6-е изд / Под ред. Ю. И. Афанасьева, С. Л. Кузнецова, Н. А. Юриной. — М.: Медицина, 2004. — 768 с.

21. Taylor NA, Machado-Moreira CA. Regional variations in transepidermal water loss, eccrine sweat gland density, sweat secretion rates and electrolyte composition in resting and exercising humans // *Extrem. Physiol. Med.* – 2013. – Т. 2. - №. 1. – С. 4.
22. Hibbs RG. Electron microscopy of human apocrine sweat glands // *J Invest Dermatol.* – 1962. - Т. 38. – С. 77–84.
23. Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae // *Am J Physiol.* – 1987. – Т. 252. №. 1. – ч. 2. - С. R166–80.
24. Morris NB, Bain AR, Cramer MN, et al. Evidence that transient changes in sudomotor output with cold and warm fluid ingestion are independently modulated by abdominal, but not oral thermoreceptors // *J Appl Physiol.* - 1985. – Т. 116. - №. 8. – С. 1088–1095.
25. Morris NB, Jay O. Staying warm in the cold with a hot drink: the role of visceral thermoreceptors // *Temperature.* – 2017. – Т. 4. - №. 2. – С. 123–125.
26. Todd G, Gordon CJ, Groeller H, et al. Does intramuscular thermal feedback modulate eccrine sweating in exercising humans? // *Acta Physiol (Oxf).* – 2014. – Т. 212. - №. 1. – С. 86–96.
27. Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans // *Front Biosci (Schol Ed).* – 2010. – Т. 2. – С. 685–696.
28. Бродская З.Л. и др. Медицинская визуализация. – 2002.– № 4.– С. 45–53.
29. Vainer B. G. FPA-based infrared thermography as applied to the study of cutaneous perspiration and stimulated vascular response in humans // *Physics in Medicine & Biology.* – 2005. – Т. 50. – №. 23. – С. R63
30. Хижняк Л.Н. Диагностика и контроль эффективности лечения заболеваний сосудов нижних конечностей с использованием матричных термовизионных систем / Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. Наук, Тула: Тульский гос. университет. 2005.

31. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Тепловидение в медицине: сравнительная оценка инфракрасных систем диапазонов длин волн 3-5 и 8-12 мкм для диагностических целей // ДАН. – 2006. – Т. 407. - №. 2. - С. 258-262.
32. Бачериков А.Н., Кузьминов В.Н., Ткаченко Т.В. и др. Современные представления о системе терморегуляции // Вестник психиатрии и психотерапии. – 2006. – №. 1. С. 178-182.
33. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Современное матричное тепловидение в биомедицине // Альманах клинической медицины. - М: МОНИКИ. – 2008. – Т. XVII. – Ч. II. – С. 58-62.
34. Сагайдачный А.А., Фомин А.В., Скрипаль А.В., Усанов Д.А. Температурные и гемодинамические эффекты при проведении окклюзионной пробы на верхних конечностях здоровых испытуемых: синхронность, вазоконстрикция, вазодилатация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 4. – №. 64. – С. 4-1.
35. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy // Lancet. – 2005. – №. 365. С. 1259–70.
36. Kubasch M.L., Kubasch A.S., Torres Pacheco J., Buchmann S.J., Illigens B.M.W., Barlinn K., et al. Laser doppler assessment of vasomotor axon reflex responsiveness to evaluate neurovascular function // Front Neurol. – 2017. – №. 8. – С. 370.
37. Siepmann T, Gibbons C.H., Illigens B.M., Lafo J.A., Brown C.M., Freeman R. Quantitative Pilomotor axon-reflex test – a novel test of pilomotor function // Arch Neurol. – 2012. – №. 69. – С. 1488–92.
38. Siepmann T., Frenz E., Penzlin A.I., Goelz S., Zago W., Friehs I., et al. Pilomotor function is impaired in patients with Parkinson’s disease: a study of the adrenergic axon-reflex response and autonomic functions // Parkinsonism Relat Disord. – 2016. №. 31. – С. 129–34.
39. Siepmann T., Pintér A., Buchmann S.J., Stibal L., Arndt M., Kubasch A.S., et al. Cutaneous Autonomic Pilomotor Testing to Unveil the Role of Neuropathy

Progression in Early Parkinson's Disease (CAPTURE PD): protocol for a multicenter study // *Front Neurol.* – 2017. – №. 8. – С. 212.

40. Wang N., Gibbons C.H., Lafo J., Freeman R. a-Synuclein in cutaneous autonomic nerves // *Neurology.* – 2013. №. 81. – С. 1604–10.

41. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Handbook Clin. Neurol.* – 2014. - №. 126. С. 63–79.

42. Glatte P, Buchmann S.J., Hijazi M.M., Illigens B.M.W. and Siepmann T. Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System published: 10 September 2019.

43. Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N. et al. Quantification of sweat gland innervation: a clinicalpathologic correlation // *Neurology.* – 2009. – №. 72. – С. 1479–1486.

44. Krishnan S.T.M., Rayman G. The LDiflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Т. 27. – №. 12. – С. 2930–5.

45. Illigens B.M.W., Siepmann T., Roofeh J., Gibbons C.H. Laser Doppler imaging in the detection of peripheral neuropathy // *Auton Neurosci.* – 2013. – Т. 177. – №. 2. – С. 286–90.

46. Vetrugno R., Liguori R., Cortelli P. et al. Sympathetic skin response // *Clin Auton Res.* – 2003. – №. 13. – С. 256– 270.

47. Low P.A., Caskey P.E., Tuck R.R., Fealey R.D., Dyck P.J. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects // *Ann Neurol.* – 1983. – №. 14. – С. 573-580.

48. Gibbons C., Freeman R. The Evaluation of Small Fiber Function-Autonomic and Quantitative Sensory Testing. – 2004. – Т. 22. – №. 3. – С. 683-702.

49. Чуян Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* – 2009. – Т. 22. – №61. – С. 99-112.

50. Tuchin V., Tuchin V. Light scattering methods and instruments for medical diagnosis // *Tissue Optics*; SPIE: Bellingham, WA, USA. – 2007.
51. Stewart C.J., Frank R., Forrester K.R., Tulip J., Lindsay R., Bray R.C. A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: laser Doppler versus laser speckle imaging // *Burns* 31. –2005. – C. 744– 752.
52. Jiang S.C., Ma N., Li H.J. and Zhang X.X. Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries // *Burns*. – 2002. – T. 28. – C. 713-717.
53. Liu J., Chen X. and Xu L.X., New thermal wave aspects on burn evaluation of skin subjected to instantaneous heating // *IEEE transactions on biomedical engineering*. – 1999.– T. 46. – C. 420-428.
54. Renkielska A., Nowakowski A., Kaczmarek M. and Ruminski J. Burn depths evaluation based on active dynamic IR thermal imaging—a preliminary study // *Burns*. – 2006. – T. 32. – №7. – C. 867-875.
55. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // *Microcirculation*. –2012. – T. 19. – №1. – C. 47-64.
56. Allen J., Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements // *Physiological measurement*. – 2014. – T. 35. – №7. – C. R91.
57. Leahy M. J., Enfield J. G., Clancy N. T., O’Doherty J., McNamara P., Nilsson G. E. Biophotonic methods in microcirculation imaging // *Medical Laser Application*. – 2007. – T. 22. – №2. – C. 105-126.
58. Daly S. M., Leahy M. J. Go with the flow: a review of methods and advancements in blood flow imaging // *Journal of biophotonics*. – 2013. – T. 6. – №3. – C. 217-255.
59. Wright C. I., Kroner C. I. and Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin’s microcirculation. // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. – 2006. – T. 54. – № 1. – C. 25.

60. Kamshilin A. A., Miridonov S., Teplov V., Saarenheimo R., Nippolainen E. Photoplethysmographic imaging of high spatial resolution // *Biomedical optics express*. – 2011. – T. 2. – №4. – C. 996-1006.
61. Bouzida N., Bendada A. H., Piau J. M., Akhloufi M., et al. Using lock-in infrared thermography for the visualization of the hand vascular tree // *In SPIE Defense and Security Symposium. International Society for Optics and Photonics*. – 2008. – March. P. 69390O-69390O
62. Bouzida N., Bendada A., Maldague X. P. Visualization of body thermoregulation by infrared imaging // *Journal of Thermal Biology*. – 2009. – T. 34. – № 3. – C. 120-126.
63. Wu D., Hamann H., Salerno A., and Busse G. Lockin thermography for imaging of modulated flow in blood vessels // *QIRT 96*. – P. 343-347.
64. Boué C., Cassagne F., Massoud C., and Fournier D. Thermal imaging of a vein of the forearm: Analysis and thermal modeling // *Infrared Physics & Technology*. – 2007. – T. 51. – №1. – C. 13-20.
65. Harrison D. K., Cook A. I. M. Detection of skin blood flow heterogeneity using functional parametric thermographic imaging // *International Symposium on Biomedical Optics. – International Society for Optics and Photonics*. – 2002. – C. 170-177.
66. Gorbach A. M., Wang H., Wiedenbeck B., Liu W., et al. Functional assessment of hand vasculature using infrared and laser speckle imaging // *In SPIE BiOS: Biomedical Optics. International Society for Optics and Photonics*. – 2009. – February. – P. 716919-716919.
67. Fujimasa, I., Chinzei, T., Saito, I. Converting far infrared image information to other physiological data // *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. – 2000. – T. 19. – №3. – C. 71-76.
68. Merla A., Di Donato L., Romani G. L., Proietti M., Salsano F. Comparison of thermal infrared and laser doppler imaging in the assessment of cutaneous tissue perfusion in scleroderma patients and healthy controls // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2008. – T. 21. – №3. – C. 679-686.

69. Федоров А.Е., Самарцев В.А., Адамов А.А. О моделировании кожи человека // Изв. Саратовского ун-та. Математика. Механика. Информатика. – 2007. – Т. 7. – вып. 2. – С. 57–61.
70. Bischoff J.E., Arruda E.M., Gresh K. Finite element simulations of the orthotropic hyperelasticity // Finite Elements in Analysis and Design. – 2002. – Т. 38. – С. 983–998.
71. Retel V., Vescovo P., Jacquet E. et al. Nonlinear model of skin mechanical behaviour analysis with finite element method // Skin Res. & Technology. – 2001. – Т. 7. – №3. – С. 152–158.
72. Мухин С.И., Меняйлова М.А., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Аналитическое исследование стационарных гемодинамических течений в эластичной трубке с учётом трения // Диф. уравнения. – 2007. – Т. 43. – №7. – С. 987–992.
73. Блохин А.М., Трахинин Ю.Л., Бибердорф Э.А., Попова Н.И. Глобальное моделирование артериальной системы человека // Система кровообращения и артериальная гипертензия: Биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Под ред. Л.Н. Ивановой, А.М. Блохина, А.Л. Маркеля. Новосибирск: Изд-во СО РАН. – 2008. – С. 106–134.
74. Waters S.L., Alastruey J., Beard D.A. et al. Review. Theoretical models for coronary vascular biomechanics: Progress & challenges // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2011. – Т. 104. – С. 49–76.
75. Шабрыкина Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов // Рос. журн. биомеханики. – 2005. – Т. 9. – №3. – С. 70–88.
76. Хмель Т.А., Федоров А.В., Фомин В.М., Орлов В.А. Моделирование процессов микрогемодиализации с учётом пульсовых колебаний давления // Прикл. механика и техн. физика. – 2011. – Т. 52. – №2. – С. 92–102.

77. Доль А. В. Биомеханическое моделирование кровеносных сосудов с учетом мышечной активности стенок: дис. ... канд. физ.-мат. наук: 01.02.08. – Саратовский государственный университет, г. Саратов – 2013.

78. Кузык Ю. И., Иванов Д. В., Доль А. В. Биомеханическое моделирование поведения разных типов патологической извитости внутренних сонных артерий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16. – №3. – С. 160-165.

79. Доль, А. В., Иванов, Д. В., Бахметьев, А. С., Киреев, С. И., Майстренко, Д. Н., & Гудзь, А. А. Численное исследование влияния стеноза внутренних сонных артерий на гемодинамику артерий виллизиевого круга // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25. – №4. – С. 356-368.

80. Сагайдачный А.А., Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Фомин А.В. Электротепловая аналогия свойств кожи и фильтра низких частот: взаимосвязь колебаний температуры и кожного кровотока в области конечностей // Математическая биология и биоинформатика. – 2014.– Т. 9. – №2. – С. 309-318.

81. Киншт Д.Н., Киншт Н.В. Принципы моделирования гемодинамики и теплопереноса при общей управляемой гипертермии // Информатика и системы управления. – 2004. – №1. – С. 7.

82. Huizenga C., Zhang H., Duan T., Arens E. An improved multinode model of human physiology and thermal comfort // In: Proceedings of Building Simulation'99. – 1999. – V. 6. – P.353-359.

83. Shitzer A., Stroschein L.A., Gonzalez R.R., Pandolf K.B. Lumped-parameter tissue temperature-blood perfusion model of a cold-stressed fingertip // Journal of Appl. Physiol. – 1996. – V. 80. – P. 1829–1834.

84. Сагайдачный А.А., Волков И.Ю., Фомин А.В., Скрипаль А.В. Закономерности распространения тепловой волны в модели биологической ткани и возможность термовизуализации вазомоторной активности периферических сосудов // Российский журнал биомеханики. – 2019. – Т. 23. – №2. – С. 251-260.

85. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system // Contemporary Physics. – 1999. – Т. 40. – №1. – С. 31-55.

86. Майсков Д.И., Сагайдачный А.А., Матасов М.Д., Фомин А.В., Скрипаль А.В. Влияние модуляции скорости кровотока в периферических сосудах на температуру наружной стенки сосуда: конечно-элементное моделирование связанной задачи // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика. – 2022. – Т. 22. – вып. 3. – С. 332–345

87. Chen J., Lu X. Y. Numerical investigation of the non-Newtonian pulsatile blood flow in a bifurcation model with a non-planar branch // Journal of biomechanics. – 2006. – Т. 39. – №. 5. – С. 818-832.

88. Luchakov Y. I., Nozdrachev A. D. Mechanism of heat transfer in different regions of human body // Biology Bulletin. – 2009. – Т. 36. – №1. – С. 53-57.

89. Porret C. A., Stergiopoulos N., Hayoz D., Brunner H. R., Meister J. J. Simultaneous ipsilateral and contralateral measurements of vasomotion in conduit arteries of human upper limbs // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1995. – Т. 269. – №6. – С. 1852-1858.

90. Сагайдачный А. А., Фомин А. В., Волков И. Ю. Предельные возможности современных тепловизоров как инструмента для исследования колебаний периферического кровотока человека в различных диапазонах частот // Медицинская физика. – 2016. – №4. – С. 84-93.

91. Tang Y., Mizeva I., He Y. A modeling study on the influence of blood flow regulation on skin temperature pulsations // In Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III. – 2017. – Т. 10337. – С. 1033716.

92. Allen J., Frame J. R., Murray A. Microvascular blood flow and skin temperature changes in the fingers following a deep inspiratory gasp // Physiological measurement. – 2002. – Т. 23. – №2. – С. 365-373.

93. Allen J., Di Maria C., Mizeva I., Podtaev S. Finger microvascular responses to deep inspiratory gasp assessed and quantified using wavelet analysis // *Physiological measurement*. – 2013. – T. 34. – №7. – C. 769-779.
94. Mayrovitz H. N., Groseclose E. E. Neurovascular responses to sequential deep inspirations assessed via laser-Doppler perfusion changes in dorsal finger skin // *Clinical physiology and functional imaging*. – 2002. – T. 22. – №1. – C. 49-54.
95. Podtaev S, Morozov M, Frick P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations // *Cardiovas. Eng.* – 2008. – T. 8. – C. 185–189.
96. Frick P, Mizeva I, Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2015. – T. 21. – C. 1–7.
97. Sagaidachnyi A., Fomin A., Usanov D., Skripal A. Real-time technique for conversion of skin temperature into skin blood flow: human skin as a low-pass filter for thermal waves // *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. – 2019. – T. 22. – №12. – C. 1009-1019.
98. Illigens B. M. W., Gibbons C. H. Sweat testing to evaluate autonomic function // *Clinical Autonomic Research*. – 2009. – T. 19. – №2. – C. 79-87.
99. Sagaidachnyi A.A., Skripal A.V., Fomin A.V. and Usanov D.A. Determination of the amplitude and phase relationships between oscillations in skin temperature and photoplethysmography – measured blood flow in fingertips // *Physiological measurement*. – 2014. – T. 35. – №2. – C. 153-166.
100. Love T. J. Thermography as an indicator of blood perfusion // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1980. – T. 335. – №1. – C. 429-437.
101. Sagaidachnyi A. A., Fomin A. V., Usanov D. A., Skripal A. V. Thermography – based blood flow imaging in human skin of the hands and feet: A Spectral – Filtering Approach // *Physiological measurement*. – 2017. – T. 38. – №2. – C. 272.

102. Krzywicki A. T., Berntson G. G., O'Kane B. L. A non-contact technique for measuring eccrine sweat gland activity using passive thermal imaging // *International Journal of Psychophysiology*. – 2014. – Т. 94. – №1. – С. 25-34.

103. Shastri D., Papadakis M., Tsiamyrtzis P., Bass B., Pavlidis I. Perinasal imaging of physiological stress and its affective potential // *IEEE Transactions on Affective Computing*. – 2012. – Т. 3. – №3. – С. 366-378.

104. Сагайдачный А.А., Майсков Д.И., Залетов И.С., Фомин А.В., Скрипаль А.В. Детектирование активности единичных потовых желез методом макротермографии и ее взаимосвязь с температурой кожи и периферической гемодинамикой // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. – 2020. – Т. 20. – №2. – С. 103-115.

105. Майсков Д. И., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль Ан. В. Интегральное картирование активности потовых желез методом дифференциальной термографии // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. – 2021. – Т. 21. – вып. 3. – С. 222–232.

106. Nowakowski A., Kaczmarek M., Ruminski J., Hryciuk M., Renkielska A., Grudzinski J., Siebert J., Jagielak D., Rogowski J., Roszak K., Stojek W. Medical applications of model-based dynamic thermography // *In Thermosense XXIII. International Society for Optics and Photonics*. – 2001. – Т. 4360. – С. 492-503.

107. Estañol B., Corona M. V., Elías Y., Téllez-Zenteno J. F., Infante O., García-Ramos G. Sympathetic co-activation of skin blood vessels and sweat glands // *Clinical Autonomic Research*. – 2004. – Т. 14. – №2. – С. 107-112.