

И.Н. МАКОВИК

## МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ХОЛОДОВОЙ ПРЕССОРНОЙ ПРОБЫ

*Исследование функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем имеет важное значение при оценке их резервных и адаптивных возможностей, а также при выявлении нарушений, связанных с их состоянием. Целью данной работы являлась разработка метода, основанного на использовании неинвазивных оптических технологий и холодной прессорной пробы с выявлением новых диагностических критериев для повышения информативности применения неинвазивных оптических технологий при исследовании функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей. На основании проведенного анализа измеренных и расчетных параметров предложены новые диагностические критерии, согласно которым у 5 из 32 добровольцев была выявлена склонность к ангиоспазму, при этом причина склонности к ангиоспазму была связана с повышением миогенного тонуса. Полученные данные были подтверждены исследованиями в условиях клиники на 33 пациентах с заболеваниями ревматологического профиля. Таким образом, применение предложенного метода, основанного на использовании неинвазивных оптических технологий и холодной прессорной пробы, а также новых диагностических критериев позволят повысить информативность диагностики функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем пальцев рук.*

**Ключевые слова:** неинвазивная диагностика, лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия, пульсоксиметрия, микроциркуляторно-тканевая система, холододовая прессорная проба, ангиоспазм.

В настоящее время основными и наиболее распространенными заболеваниями ревматологического и эндокринологического профиля являются синдром Рейно [1], вибрационная болезнь (псевдо-Рейно болезнь) [2], системная красная волчанка (болезнь Либмана-Сакса) [3], системная склеродермия (системный склероз) [4], ревматоидные артриты [5], сахарный диабет [6]. Патогенез данных заболеваний различен и может зависеть от множества этиологических факторов и механизмов, которые, по отдельности или в комбинации, могут способствовать развитию данных заболеваний. Для выявления данных патологий и назначения более качественного лечения, очень важно своевременное проведение диагностических процедур, когда ещё слабо выражена клиническая картина заболеваний и патологические изменения обратимы.

Одним из основных проявлений заболеваний ревматологического и эндокринологического профиля являются нарушения функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем (МТС) верхних конечностей. МТС включает в себя кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточные компоненты соединительной ткани, окончания нервных волокон, объединённые регуляторными механизмами. Нарушения их функционального состояния могут быть следствием изменения стенки кровеносного сосуда (а частности, эндотелий), нейронного контроля сосудистого тонуса, тканевого дыхания циркулирующих факторов, которые могут ухудшить кровоток и привести к нарушениям [3, 7-9].

В настоящее время для диагностики функционального состояния МТС широкое применение получили неинвазивной оптические технологии [10], а именно: метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [11, 12], оптической тканевой оксиметрии (ОТО) [13] и пульсоксиметрии (ПО) [14].

Метод ЛДФ основан на зондировании биоткани лазерным излучением и анализе отражённого и рассеянного излучения от движущихся эритроцитов. Важной особенностью данного метода является возможность получения *in vivo* всего спектра ритмических процессов в микрососудах от пульсовых ритмов до циркадных, которые играют большую роль в функционировании системы микроциркуляции крови. Метод ОТО основан на спектрофотометрическом анализе различных фракций гемоглобина и позволяет *in vivo* оценивать динамику транспорта и величину сатурации крови кислородом в микрососудах. Метод пульсоксиметрии основан на способности связанного ( $HbO_2$ ) и не связанного с

кислородом (*Hb*) гемоглобина абсорбировать свет различной длины волны и позволяет *in vivo* определить процентное содержание (сатурацию) оксигемоглобина в артериальной крови.

Поскольку микроциркуляторно-тканевая система является комплексом, состоящим из различных структурно-функциональных единиц, которые объединены в единую систему регуляторными механизмами, формирующие в совокупности сложные колебательные процессы в микрососудах, то с точки зрения анализа ЛДФ- и ОТО-грамм важным является проведение оценки данных колебательных процессов.

Для исследования частотных компонент в перфузии и тканевой сатурации применяют спектральный анализ, который позволяет количественно оценить амплитуду колебаний в широком диапазоне частот (0,0095-1,6 Гц). В настоящее время выделяют частотные диапазоны, связанные с пассивными механизмами регуляции, которые формируются вне микроциркуляторного русла и попадают в микрососуды с потоком крови, и активные, образующиеся в микроциркуляторном русле и отражающие динамические изменения тонус-формирующих механизмов. Среди пассивных механизмов регуляции выделяют пульсовые (0,8-1,6 Гц) и дыхательные (0,2-0,4 Гц), отражающие влияние сердечных сокращений и движения грудной клетки [15-17]. К активным механизмам относятся миогенные (0,047-0,145 Гц), передающие активность гладкомышечных клеток сосудов [18-20], нейрогенные (0,021-0,046 Гц), показывающие влияние нейрогенной симпатической вазомоторной активности [18, 21], и эндотелиальные (0,0095-0,02 Гц), отражающие сосудодвигательную активность эндотелия сосудов [22-24].

Таким образом, совместное применение методов ЛДФ, ОТО и ПО, а также проведение спектрального анализа ЛДФ- и ОТО-грамм, позволяет комплексно оценить параметры МТС и определить вклад различных колебательных компонент в общий колебательный процесс.

Однако, несмотря на значимые преимущества данных методов актуальной остается проблема отсутствия диагностических критериев, которые позволили бы не только оценивать общее состояние МТС, но и сделали бы возможным выявление доклинической склонности к заболеваниям, связанным с их состоянием.

Для выявления скрытых нарушений гемодинамики и оценки возможных реакций МТС на внешнее провокационное воздействие широкое применение получили различные функциональные нагрузочные пробы, такие, как окклюзионная, дыхательная, тепловая [25] и др. Так окклюзионная проба оценивает величину кровотока в отсутствие артериального притока и резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту кровотока во время реактивной постокклюзионной гиперемии [26, 27]. Дыхательная проба позволяет оценить реактивность сосудистой стенки вследствие активации симпатического звена автономной нервной системы, которая приводит к спазму приносящих микрососудов и временному снижению кровотока [28-30].

Также одним из таких провокационных воздействий, применяемых при исследовании функционального состояния организма человека, является холодовая прессорная проба (ХПП). Данная проба осуществляется в форме полного погружения в ёмкость с холодной водой верхних или нижних конечностей. Температура воды, при проведении исследования, может составлять от 0 до 15 °С. Действие раздражителя, которым в случае применения ХПП, является холодная вода, провоцирует множество взаимосвязанных процессов, а именно, изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений [31-33], раздражение терморцепторов, активацию симпатической нервной системы [34], констрикцию (сужение) мышечно-содержащих сосудов [35], стимуляцию синтеза различных нейромедиаторов (например, норадреналина, дофамина [36]), и др. После прекращения холодового воздействия при нормальном функциональном состоянии организма и отсутствии нарушений происходит стабилизация и восстановление всех процессов в организме. При наличии нарушений данного восстановления не происходит.

Первоначально ХПП применялась для стимулирования сердечно-сосудистого ответа на холодовое воздействие [37], а также для оценки влияния симпатической нервной системы на периферическое и коронарное кровообращение [38]. В течение длительного промежутка времени были проведены дополнительные исследования для оценки механизмов, функционирующих в процессе проведения холодового теста. В результате данных исследований установлены нейронные пути, включающиеся при передаче стимула от

периферической к центральной части нервной системе [39], выявлены гормональные механизмы и определены нейромедиаторы, оказывающие наибольшее влияние на функционирование отдельных микрорегионов сердечно-сосудистой системы [36], а также проведены фармакологические исследования для оценки соединений, включающихся в биохимический процесс в целях противодействия холодовому воздействию [37].

В настоящее время холододовая прессорная проба в сочетании с различными методами диагностики применяется для дополнительного исследования и прогнозирования большого спектра нарушений нервной и сердечно-сосудистых систем и, являясь компонентом диагностики, способствует выявлению таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия, вибрационная болезнь, системная красная волчанка и др. [40-45]. Таким образом, ХПП является предиктором для оценки функционального состояния организма человека и выявления нарушений уже на ранних стадиях. Одним из таких нарушений является склонности к ангиоспазму. Данное патологическое состояние наблюдается, в том числе и при заболеваниях верхних конечностей, и сопровождается поражением сосудов и их нервного аппарата или нарушением нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса.

В связи с этим, целью данной статьи являлась разработка метода, основанного на использовании методов ЛДФ, ОТО и ПО и провокационного воздействия в виде холододовой прессорной пробы, с выявлением новых диагностических критериев для повышения информативности применения неинвазивных оптических технологий при исследовании функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей и выявлении склонности к ангиоспазму.

Для оценки функциональных возможностей сочетанного применения методов ЛДФ, ОТО, ПО и холододовой прессорной пробы были проведены экспериментальные исследования на 32 условно-здоровых добровольцах с применением лазерного анализатора микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» и 33 пациентах ревматологического отделения БУЗ Орловской области «ООКБ» (г. Орёл, Россия) с использованием многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва, Россия).

Данные диагностические устройства предназначены для исследования состояния периферического кровотока путём одновременного использования методов ЛДФ с длиной волны лазерного излучения 1064 нм, ОТО с длинами волн излучения 532 нм и 635 нм и пульсоксиметрии.

Расположение оптических датчиков на пальцах рук во время проведения экспериментальных исследований на условно-здоровых добровольцах с использованием «ЛАКК-ОП» представлено на рисунке 1, а, экспериментальная установка для проведения исследования на пациентах с использованием «ЛАКК-М» представлена на рисунке 1, б.

Для частотного анализа различных механизмов регуляции микроциркуляции (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний), зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-грамм, применялись программы LDF 2.3.514.602 и LDF 3.1.1.407, которые реализуют непрерывное вейвлет-преобразование с использованием в качестве анализирующего вейвлетомнозначный вейвлет Морле [46, 47].

На рисунке 2 представлены примеры регистрации ЛДФ- и ОТО-грамм и их амплитудно-частотные спектры до и после холододовой прессорной пробы.

Один эксперимент с ХПП включал в себя регистрацию 3-х базовых (фоновых) тестов (БТ) длительностью 5 мин каждый: БТ1 регистрировался до начала проведения ХПП, БТ2 сразу после и БТ3 через 20 мин после её окончания. Холододовая прессорная проба осуществлялась путём полного погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой, температура которой составляла  $14,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Для контроля температуры воды и кожи волонтеров использовался бесконтактный электронный термометр «Sensitec NB401».

В экспериментальных исследованиях приняли участие 32 условно-здоровых добровольца – 16 мужчин (средний возраст –  $21,7 \pm 1,4$  года) и 16 женщин (средний возраст –  $21,6 \pm 1,6$  года), а также 33 пациента ревматологического отделения БУЗ Орловской области «ООКБ» (г. Орёл, Россия) – 8 мужчин (средний возраст –  $36,0 \pm 12,2$  года) и 25 женщин (средний возраст –  $60,5 \pm 12,9$  года). Измерения осуществляли на коже с артериоло-венулярными анастомозами (АВА) на ладонной поверхности дистальной фаланги 3-го

пальца кисти правой руки, в условиях физического и психического покоя через 2 часа после приема пищи с предварительной адаптацией испытуемых к температуре помещения, в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца.

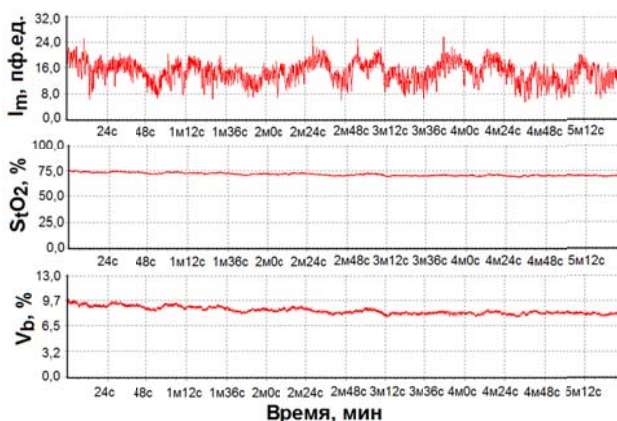


а

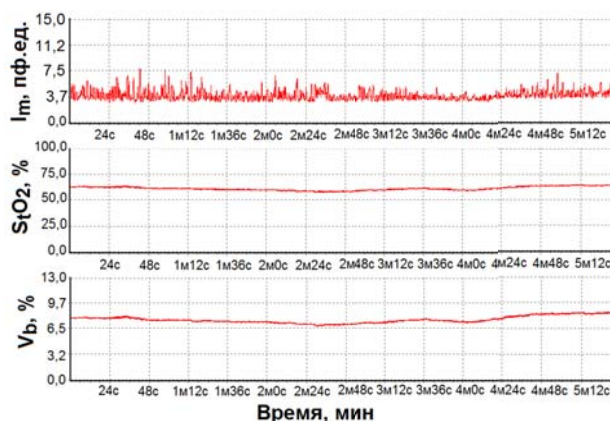


б

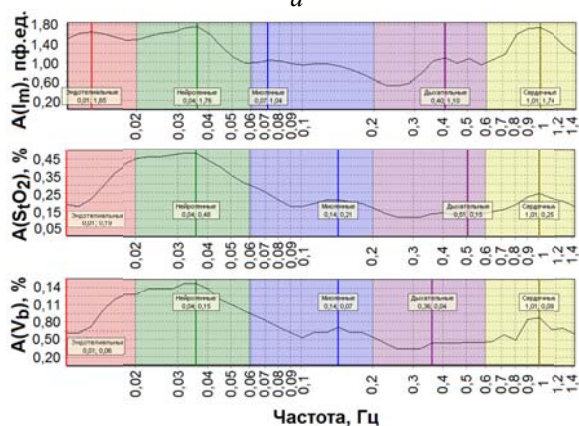
Рисунок 1 – Расположение оптических датчиков на пальцах рук во время проведения экспериментальных исследований на условно-здоровых добровольцах с использованием «ЛАКК-ОП» (а) и экспериментальная установка для проведения исследования на пациентах с использованием «ЛАКК-М» (б)



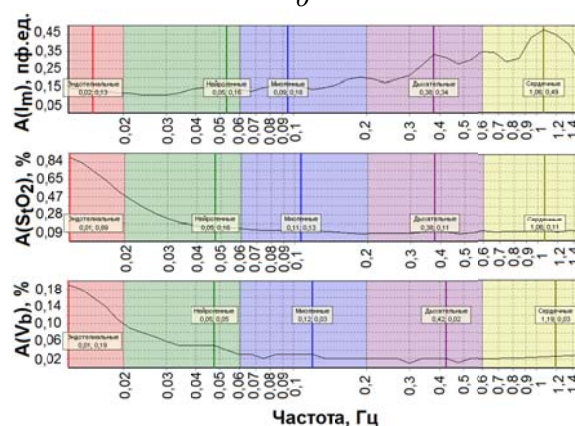
а



б



в



г

Рисунок 2 – Примеры регистрации ЛДФ- и ОТО-грамм и их амплитудно-частотные спектры до (а, б) и после (в, г) холодной прессорной пробы

В процессе проведения экспериментальных исследований производилась регистрация основных параметров МТС, а именно: показателя микроциркуляции крови ( $I_m$ ), тканевой сатурации ( $S_tO_2$ ), уровня объёмного кровенаполнения ткани ( $V_b$ ), сатурации артериальной крови ( $S_aO_2$ ). Далее, в связи с целесообразностью комплексной диагностики

микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей, на основании измеренных параметров по известной методике, основанной на анализе амплитудно-частотных спектров ЛДФ- и ОТО-грамм [48, 49] определяли: показатель экстракции кислорода ( $OE$ ) и скорость потребления кислорода ( $OC$ ):

$$OE = (S_a O_2 - S_v O_2) / S_a O_2, \quad (1)$$

где  $S_v O_2$  – сатурация венозной крови.

Для определения значений сатурации венозной крови были проанализированы амплитуды колебаний, связанные с пассивными механизмами регуляции тканевой сатурации ( $S_t O_2$ ), а именно: амплитуды пульсовых  $A(S_t O_2)_c$  и дыхательных  $A(S_t O_2)_d$  осцилляций.

$$A(S_t O_2)_c / A(S_t O_2)_d > 1, \quad (2)$$

Если выполняется данное условие, то сатурация венозной крови рассчитывается следующим образом:

$$S_v O_2 = \frac{S_t O_2}{A(S_t O_2)_c / A(S_t O_2)_d}, \quad (3)$$

где  $A(S_t O_2)_c$ ,  $A(S_t O_2)_d$  – максимальные амплитуды колебаний тканевой сатурации кардиального и дыхательного генеза.

Этот вариант преобладает в большинстве случаев записей с кожи с АВА.

В случае резонанса колебаний тканевой сатурации, связанных с активными механизмами регуляции, когда высокоамплитудные осцилляции наблюдаются только в одном из них на фоне резкого угнетения колебаний в других диапазонах и снижения их амплитуд, расчет  $S_v O_2$  имеет ряд особенностей. В случае резонанса осцилляций в общем миогенном или дыхательном диапазонах сатурация венозной крови рассчитывается следующим образом:

$$S_v O_2 = \frac{S_t O_2}{BI(S_t O_2)}, \quad (4)$$

где  $BI(S_t O_2)$  – показатель шунтирования (ПШ), рассчитываемый по  $S_t O_2$ -грамме:

$$BI(S_t O_2) = 1 + \frac{A(S_t O_2)_n}{A(S_t O_2)_m}, \quad (5)$$

где  $A(S_t O_2)_n$ ,  $A(S_t O_2)_m$  – амплитуды колебаний тканевой сатурации в нейрогенном и миогенном диапазонах.

Скорость потребления кислорода ( $OC$ ) рассчитывается на основании анализа колебаний ЛДФ-грамм и рассчитанного ранее значения венозной сатурации:

$$OC = I_{mnutr} \times (S_a O_2 - S_v O_2), \quad (6)$$

где  $I_{mnutr}$  – доля нутритивного кровотока в общем микрокровотоке:

$$I_{mnutr} = I_m / BI(I_m), \quad (7)$$

где  $BI(I_m)$  – показатель шунтирования, рассчитываемый по ЛДФ-грамме в свою очередь по формуле:

$$BI(I_m) = BI(I_m)_1 + BI(I_m)_2. \quad (8)$$

Составляющая  $BI(I_m)_1$  рассчитывается по формуле (5) с использованием данных перфузии ( $I_m$ ). В случае доминирования осцилляций кровотока, связанных с эндотелиальными механизмами регуляции, при расчете показателя шунтирования амплитуда колебаний нейрогенного генеза ( $A_n$ ) заменяется на амплитуду колебаний, связанных с эндотелиальными механизмами ( $A_e$ ).

$BI(I_m)_2$  рассчитывается по следующей формуле:

$$BI(I_m)_2 = A(I_m)_{nacc} / A(I_m)_m, \quad (9)$$

где  $A(I_m)_{nacc}$  – максимальная амплитуда колебаний кровотока, связанная с пассивными механизмами регуляции (осцилляции пульсового или дыхательного генеза).

$BI(I_m)_2$  учитывается при расчете показателя шунтирования, если  $BI(I_m)_2 \geq 1$  [48].

Расчет показателя экстракции кислорода и скорости потребления кислорода, а также анализ изменения данных параметров во времени, позволяет оценивать динамику утилизации тканями кислорода и выявлять возможные нарушения.

Для оценки колебательного компонента микрососудистого тонуса определялись величины эндотелиального ( $ЭТ$ ), нейрогенного ( $НТ$ ) и миогенного ( $МТ$ ) тонуса

$$\Delta T = \sigma / A(I_m)_s, \quad (10)$$

где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение (СКО) показателя микроциркуляции крови ( $I_m$ );  
 $A(I_m)_s$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне.

$$HT = \sigma / A(I_m)_n, \quad (11)$$

где  $A(I_m)_n$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейrogenном диапазоне.

$$MT = \sigma / A(I_m)_m, \quad (12)$$

где  $A(I_m)_m$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне.

На основании измеренных данных производился расчет комплексного параметра периферического сосудистого русла верхних конечностей, а именно индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке:

$$S_m = S_r O_2 / I_m. \quad (13)$$

Данный параметр характеризует связь между потоком крови (перфузией) в микроциркуляторном русле и не потребленным тканями кислородом, т.е. находится в обратной зависимости от потребления кислорода тканью.

Более детальный анализ измеряемых и рассчитываемых параметров МТС показал, что для выявления склонности к ангиоспазму необходимо проводить оценку изменений показателя микроциркуляции ( $I_m$ ), миогенного тонуса ( $MT$ ) и скорости потребления кислорода ( $OC$ ) после проведения ХПП.

Были предложены критерии для диагностики склонности к ангиоспазму [50]:

$$\Delta I_m = (I_{m3} - I_{m2}) / (I_{m1} - I_{m2}), \quad (14)$$

где  $I_{m1}$  – начальное значение показателя микроциркуляции,  
 $I_{m2}$  – значение показателя микроциркуляции сразу после ХПП,  
 $I_{m3}$  – конечное значение показателя микроциркуляции.

$$\Delta MT = (MT_3 - MT_2) / (MT_1 - MT_2), \quad (15)$$

где  $MT_1$  – начальное значение миогенного тонуса,  
 $MT_2$  – значение миогенного тонуса после ХПП,  
 $MT_3$  – конечное значение миогенного тонуса.

$$OC_3 \geq OC_1, \quad (16)$$

где  $OC_1$  – начальное значение скорости потребления кислорода,  
 $OC_3$  – конечное значение скорости потребления кислорода.

Если отношение приращений  $I_m$  конечного и начального значений относительно значения сразу после ХПП более 50 %, т.е.

$$\Delta I_m > 50\%, \quad (17)$$

и отношение приращений  $MT$  конечного и начального значений относительно значения сразу после ХПП более 50 %, т.е.

$$\Delta MT > 50\%, \quad (18)$$

и если  $OC$  достигает значения до исходного уровня, то диагностируют нормальное состояние МТС пальцев рук.

Если же первые два критерия не выполняются, то диагностируют склонность к ангиоспазму. Если не выполняется хотя бы один из первых двух критериев, то необходимо провести повторную процедуру диагностики.

Для выявления возможных причин склонности к ангиоспазму необходимо проводить оценку соотношений амплитуд пульсовых и дыхательных колебаний кровотока [17]:

$$A(I_m)_c / A(I_m)_d > 1, \quad (19)$$

где  $A(I_m)_c$ ,  $A(I_m)_d$  – максимальные амплитуды колебаний показателя микроциркуляции кардиального и дыхательного генеза.

Если через 20 мин после проведения ХПП при невыполнении первых двух критериев данное соотношение выполняется, то причина склонности к ангиоспазму может быть связана с повышением миогенного тонуса, а если данное соотношение не выполняется, т.е. значение соотношений амплитуд сердечных и дыхательных колебаний кровотока меньше либо равно 1, то возможная причина ангиоспазма помимо повышения миогенного тонуса может быть

связана также с венозным застоем. Предложенные критерии нормального состояния и склонности к ангиоспазму, а также их возможные причины представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Предложенные критерии нормального состояния и склонности к ангиоспазму, а также их возможные причины

№	Критерии	Нормальное состояние	Склонность к ангиоспазму	
			Миогенная причина	Миогенно-застойная причина
1	$\Delta I_m, \%$	>50		<50
2	$\Delta MT, \%$	>50		<50
3	OC, отн.ед.	$OC_3 \geq OC_1$		$OC_3 < OC_1$
4	$A(I_m)_c / A(I_m)_o$ , отн.ед.	–	$\uparrow (>1)$	$\downarrow (\leq 1)$

Стоит отметить, что застойные причины нарушений всегда сочетаются с высоким миогенным тонусом. Их выявление является лишь проявлением усугубления миогенной активации, приводящей к более значимым гемодинамическим расстройствам в виде веноулярного застоя. Ключевым отличительным механизмом, ведущим к ангиоспазму, служил миогенный компонент.

Анализ данных, полученных в результате исследования 32 условно-здоровых добровольцев, показал, что восстановление параметров МТС после проведения холодной прессорной пробы происходит по-разному. Были выявлены 2 группы добровольцев: первая группа с относительной нормой, в которой к окончанию экспериментальных исследований происходило практически полное восстановление параметров микроциркуляторно-тканевых систем, и вторая группа со склонностью к ангиоспазму, в которой данного восстановления не происходило. Также была выделена небольшая группа добровольцев (n=3), в которой никаких значимых изменений параметров МТС не происходило.

Таблица 2 – Итоговая таблица измеряемых и вычисляемых параметров для двух добровольцев и пациента

№ п/п	Параметр	Добровольцы / Пациент								
		№1			№2			№3		
		БТ1	БТ2	БТ3	БТ1	БТ2	БТ3	БТ1	БТ2	БТ3
1	$I_m$ , пф.ед.	21,5	10,9	17,7	22,4	15,0	13,9	19,0	15,4	14,3
2	$S_I O_2, \%$	74,5	69,6	64,5	72,6	74,7	76,9	77,7	82,4	82,6
3	$V_b, \%$	12,1	10,3	12,3	10,2	8,0	7,3	7,8	11,6	10,0
4	$S_a O_2, \%$	98	99	98	99	99	99	99	99	99
5	$BI(S_I O_2)$ , отн.ед.	2,9	11,8	2,4	3,8	2,8	12,6	5,3	3,8	2,4
6	$BI(I_m)$ , отн.ед.	2,8	10,1	2,4	7,0	5,7	1,5	6,5	8,3	7,0
7	$S_v O_2, \%$	21,3	49,7	17,9	16,4	24,9	25,6	14,6	22,0	34,0
8	ET, отн.ед.	3,3	3,1	1,6	2,5	2,6	1,9	1,9	2,0	1,7
9	NT, отн.ед.	1,3	1,8	2,1	1,3	2,2	2,0	1,1	7,3	3,3
10	MT, отн.ед.	2,3	16,1	2,3	2,8	3,6	15,0	4,9	7,5	6,4
11	$I_{mmur}$ , пф.ед.	7,7	1,1	7,4	7,0	5,7	1,5	2,9	1,9	2,0
12	$S_m$ , отн.ед.	3,5	6,4	3,6	3,2	5,0	5,5	4,1	5,3	5,8
13	OE, отн.ед.	0,78	0,50	0,82	0,83	0,75	0,74	0,85	0,78	0,66
14	OC, отн.ед.	594,1	53,2	595,8	580,6	422,7	111,9	244,6	143,5	132,6
5	$A(I_m)_c / A(I_m)_o$ , отн.ед.	1,35	1,75	3	1,65	1,28	1,71	0,76	0,41	0,58
16	$\Delta MT$	64,2			-14,9			-33,1		
17	$\Delta I_m$	100,9			-1509,2			44		

Согласно предложенным критериям у 5-ти из 32 исследованных добровольцев была выявлена склонность к ангиоспазму, при этом причина склонности к ангиоспазму была связана с повышением миогенного тонуса.

Для оценки адекватности предлагаемой методики и диагностических критериев были проведены экспериментальные исследования в условиях клиники на пациентах ревматологического отделения БУЗ Орловской области «ООКБ» (г. Орёл, Россия). Среди 33

исследованных пациентов согласно предложенным критериям у 18 пациентов было диагностировано относительно нормальное состояние МТС, у 15 пациентов – склонность к ангиоспазму.

Рассмотрим более детально изменение параметров микроциркуляторно-тканевых систем и предлагаемых критериев на примере добровольцев с нормальным состоянием микроциркуляторно-тканевых систем (№1, парень 20 лет) и выявленной склонностью к ангиоспазму (№2, девушка 21 год), а также пациента с синдромом Рейно (№3, парень 23 года), результаты исследований представлены в таблице 2.

На рисунке 3 представлены зависимости изменения показателя микроциркуляции крови (рисунок 3, а), тканевой сатурации (рисунок 3, б), миогенного тонуса (рисунок 3, в) и скорости потребления кислорода (рисунок 3, г) до и после проведения ХПП для добровольца с нормальным состоянием микроциркуляторно-тканевых систем (№1), со склонностью к ангиоспазму (№2), а также для пациента с синдромом Рейно (№3).

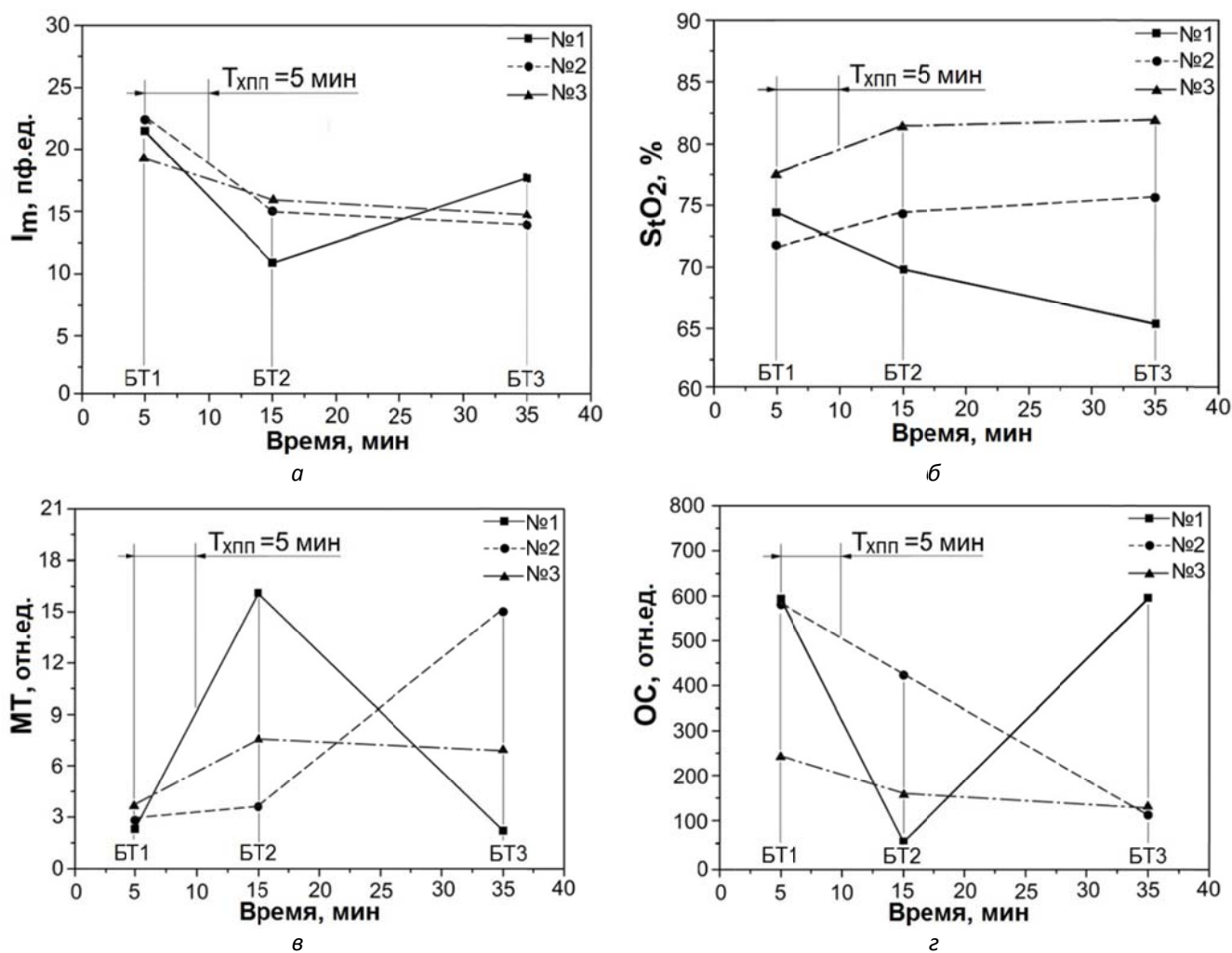


Рисунок 3– Зависимости изменения показателя микроциркуляции крови (а), тканевой сатурации (б), миогенного тонуса (в) и скорости потребления кислорода (г) до и после проведения холодной прессорной пробы для добровольца с нормальным состоянием микроциркуляторно-тканевых систем (№1), со склонностью к ангиоспазму (№2) и для пациента с синдромом Рейно (№3)

Как видно из представленных данных после проведения ХПП вследствие гипотермии, происходит массивное раздражение терморцепторов, вызывающее мощную симпатическую активацию [34], что приводит к констрикции (сужению) мышечно-содержащих сосудов, а именно артерий и артериол. В результате этого наблюдается снижение величины общей перфузии (для №1 –  $I_{m1}=21,5$  пф.ед.,  $I_{m2}=10,9$  пф.ед.; для №2 –  $I_{m1}=22,4$  пф.ед.,  $I_{m2}=15,0$  пф.ед.; для №3 –  $I_{m1}=19,0$  пф.ед.,  $I_{m2}=15,4$  пф.ед.).

После окончания проведения ХПП происходит увеличение локальной температуры кожи и дилатация (расширение) сосудов, так называемая реакция холодной вазодилатации,



в результате которой происходит потеря способности сокращаться, сосуды расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе. Вследствие реакции холодовой вазодилатации, вызванной охлаждением рук, происходит активация стимуляции синтеза эндотелием оксида азота, что приводит к росту амплитуды колебаний эндотелиального генеза. Происходило увеличение миогенного тонуса (для №1 –  $MT_1=2,3$  отн.ед.,  $MT_2=16,1$  отн.ед.; для №2 –  $MT_1=2,8$  отн.ед.,  $MT_2=3,6$  отн.ед.; для №3 –  $MT_1=4,9$  отн.ед.,  $MT_2=7,5$  отн.ед.). Рост миогенного тонуса вызывает спазмирование прекапиллярных сфинктеров. В результате данных процессов происходит перераспределение кровотока, что приводит к увеличению доли шунтового нутритивного кровотока и к относительному снижению нутритивного кровотока (для №1 –  $I_{mnutr1}=7,7$  пф.ед.,  $I_{mnutr2}=1,1$  пф.ед.; для №2 –  $I_{mnutr1}=7,0$  пф.ед.,  $I_{mnutr2}=5,7$  пф.ед.; для №3 –  $I_{mnutr1}=2,9$  пф.ед.,  $I_{mnutr2}=1,9$  пф.ед.). Уменьшение кровотока в нутритивном русле способствует уменьшению скорости потребления кислорода (для №1 –  $OC_1=594,1$  отн.ед.,  $OC_2=53,2$  отн.ед.; для №2 –  $OC_1=580,6$  отн.ед.,  $OC_2=422,7$  отн.ед.; для №3 –  $OC_1=244,6$  отн.ед.,  $OC_2=143,5$  отн.ед.).

Через 30 мин после проведения ХПП у добровольца №1 колебания кровотока нормализуются, миогенный тонус прекапилляров уменьшается ( $MT_3=2,3$  отн.ед.), приближаясь к значениям до ХПП, происходит активация капиллярной перфузии ( $I_{m3}=17,7$  пф.ед.), в результате этого происходит увеличение нутритивного кровотока ( $I_{mnutr3}=7,4$  пф.ед.), т.е. выполняются критерии  $\Delta I_m > 50\%$  и  $\Delta MT > 50\%$  ( $\Delta I_m=64,2\%$ ,  $\Delta MT=100,9\%$ ), при этом скорость потребления кислорода достигает исходного уровня ( $OC_3=595,8$  отн.ед.), таким образом, было диагностировано нормальное состояние микроциркуляторно-тканевых систем пальцев рук.

У добровольца №2 и пациента №3 с синдромом Рейно данного восстановления не произошло. После проведения ХПП наблюдаются более значимые ангиоспастические изменения.

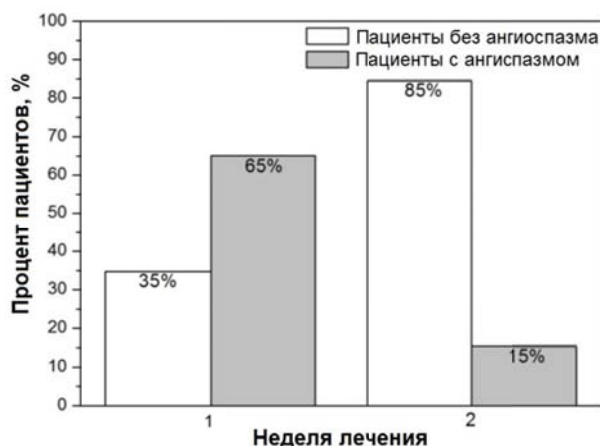
Так, у добровольца №2 вследствие интенсивного и продолжительного спазмирования сосудистой стенки к окончанию экспериментальных исследований наблюдается уменьшение величины общей перфузии ( $I_{m3}=13,9$  пф.ед.) и увеличение миогенного тонуса ( $MT_3=15,0$  отн.ед.), происходит снижение нутритивного кровотока ( $I_{mnutr3}=1,5$  пф.ед.), т.е. не выполняются критерии  $\Delta I_m > 50\%$  и  $\Delta MT > 50\%$  ( $\Delta I_m=-14,9\%$ ,  $\Delta MT=-1509,2\%$ ), при этом наблюдается снижение скорости потребления кислорода ( $OC_3=111,9$  отн.ед.). Таким образом, у данного добровольца была диагностирована склонность к ангиоспазму, при этом причина склонности к ангиоспазму связана с повышением миогенного тонуса.

Полученные результаты были подтверждены стандартной процедурой реовазографии (РВГ) с применением холодовой пробы, проведённой в медицинском учреждении. У данного добровольца проба оказалась положительной, что может свидетельствовать о нарушениях в периферическом кровотоке. Однако следует отметить, что процедура РВГ является гораздо более длительной и неудобной для пациента и, самое главное, не может диагностировать состояние именно периферического кровотока в отличие от предложенного метода.

У пациента №3 (парень 23 года) с синдромом Рейно после проведения ХПП также не произошло восстановления параметров МТС ( $I_{m3}=14,3$  пф.ед.;  $MT_3=6,4$  отн.ед.;  $I_{mnutr3}=2,0$  пф.ед.), т.е. не выполняются критерии  $\Delta I_m > 50\%$  и  $\Delta MT > 50\%$  ( $\Delta I_m=-33,1\%$ ,  $\Delta MT=44\%$ ), при этом скорость потребления кислорода не достигла значения исходного уровня ( $OC_3=132,6$  отн.ед.). Таким образом, у данного пациента было диагностировано нарушение в функционировании МТС в виде ангиоспазма, при этом причина его связана с венозным застоем. Получаемый результат соответствует клинической картине течения болезни и может свидетельствовать об адекватности предлагаемой методики и введенных диагностических критериев.

Как можно видеть из полученных данных предлагаемый метод обладает хорошей чувствительностью, применение которого позволило выявить для добровольца №2 склонность к ангиоспазму, которая была подтверждена результатами реовазографии, и подтвердить выбранные критерии на пациентах с заболеваниями ревматологического профиля.

Для исследованных пациентов была проведена оценка процентного соотношения типов отклика в соответствии с неделей лечения, полученная гистограмма представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Гистограммараспределения процентного соотношения типов отклика пациентов ревматологического профиля в соответствии с неделей лечения**

Всем пациентам назначались курсы медикаментозной терапии (ангиопротекторы, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероидные гормоны, цитостатики, витамины), лечебной физкультуры, физиотерапии и массажа. В качестве ангиопротектора, назначался курс капельниц пентоксифиллина (Трентал®), которые улучшали микроциркуляцию и реологические свойства крови.

Было установлено, что на первой неделе лечения преобладал второй тип отклика (склонность к ангиоспазму), в то время как у пациентов, проходящих стационарное лечение более одной неделе, чаще встречается первый тип отклика (относительно нормальное состояние). Таким образом, применение предлагаемого метода также способствует оценке степени эффективности и качества проводимого лечения.

Таким образом, применение предложенного метода с новыми диагностическими критериями позволяет не только оценивать общее состояние МТС конечностей, их резервные и адаптивные возможности, но и оценивать динамику утилизации тканями кислорода, а также делает возможным выявление доклинической склонности к ангиоспазму, что может иметь важное значение при исследовании патогенеза заболеваний, связанных с нарушением регуляторных механизмов микроциркуляции и ангиоспастической направленностью микрососудистых расстройств конечностей (например, при синдроме Рейно, вибрационной болезни (псевдо-Рейно болезнь), ревматологических заболеваниях, сахарном диабете и др.).

*Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки РФ для ФГБОУ ВПО «Государственный университет-УНПК» (№310).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Herrick, A.L. Pathogenesis of Raynauds phenomenon / Herrick, A.L. // Rheumatology (Oxford). – 2005. – 44(5). – P. 587-596.
- Chetter, I.C. The hand arm vibration syndrome: a review / Chetter, I.C., Kent, P.J., Kester, R.C. // Cardiovasc Surg. – 1998. – 6(1). – P. 1-9.
- Wright, S.A. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / Wright, S.A., OPrey, F.M., Rea, D.J., Plumb, R.D., Gamble, A.J., Leahey, W.J., Devine, A.B., McGivern, R.C., Johnston, D.G., Finch, M.B., Bell, A.L., McVeigh, G.E. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. – 26(10). – P. 2281-2287.
- LeRoy, E.C. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis / LeRoy, E.C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T.A.J., Rowell, N., Wollheim, F. // J Rheumatol. – 1988. – 15(2). – P. 202-205.
- McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / McInnes, I.B., Schett, G. // N Engl J Med. – 2011. – 365(23). – P. 2205-2219.
- Rossi, M. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease / Rossi, M., Carpi, A. // Biomed Pharmacother. – 2004. – 58(8). – P. 427-431.
- Blann, A.D. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynauds phenomenon / Blann, A.D., Illingworth, K., Jayson, M.I. // J Rheumatol. – 1993. – 20(8). – P. 1325-1330.
- Levy, B.I. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus / Levy, B.I., Schiffrin, E.L., Mourad, J.J., Agostini, D., Vicaut, E., Safar, M.E., Struijker-Boudier, H.A. // Circulation. – 2008. – 118(9). – P. 968-976.

9. Akbari, C.M. Diabetes and peripheral vascular disease / Akbari, C.M., LoGerfo, F.W. // *J Vasc Surg.* – 1999. – 30(2). – P. 373-384.
10. Тучин, В.В. Оптическая биомедицинская диагностика: в 2-х т.: учебное издание. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 559 с.
11. Nilsson, G.E. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow / Nilsson, G.E., Tenland, T., Oberg, P.A. // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 1980. – BME-27(10). – P. 597-604.
12. Leahy, M.J. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique / Leahy, M.J., de Muhl, F.F., Nilsson, G.E., Maniewski, R. // *Technol Health Care.* – 1999. – 7(2-3). – P. 143-162.
13. Takatani, S.A. noninvasive tissue reflectance oximeter. An instrument for measurement of tissue hemoglobin oxygen saturation in vivo / Takatani, S., Cheung, P.W., Ernst, E.A. // *Ann. Biomed. Eng.* – 1980. – 8(1). – P. 1-15.
14. Severinghaus, J.W. History of Blood Gas Analysis. VII. Pulse Oximetry / Severinghaus, J.W., Honda, Y. // *J ClinMonit.* – 1987. – 3(2). – P. 135-138.
15. Mück-Weymann, M.E. Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin / Mück-Weymann, M.E., Albrecht, H.P., Hager, D., Hiller, D., Hornstein, O.P., Bauer, R.D. // *Microvasc Res.* – 1996. – 52(1). – P. 69-78.
16. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / Stefanovska, A., Bracic, M., Kvernmo, H.D. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1999. – 46(10). – P. 1230-1239.
17. Крупаткин, А.И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека / Крупаткин, А.И. // *Физиология человека.* – 2008. – 34(3). – С. 70-76.
18. Schmid-Schönbein, H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / Schmid-Schönbein, H., Ziege, S., Grebe, R., Blazek, V., Spielmann, R., Linzenich, F. // *Int. J. Microcirc.* – 1997. – 17(6). – P. 346-359.
19. Крупаткин, А.И. Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи / Крупаткин, А.И. // *Физиология человека.* – 2006. – 32(5). – С. 95-103.
20. Крупаткин, А.И. Колебания кровотока частотой около 0,1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса / Крупаткин, А.И. // *Физиология человека.* – 2009. – 35(2). – С. 60-69.
21. Söderström, T. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / Söderström, T., Stefanovska, A., Veber, M., Svensson, H. // *Am J Physiol Heart CircPhysiol* – 2003. – 284(5). – P. H1638-1646.
22. Kvernmo, H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / Kvernmo, H.D., Stefanovska, A., Kirkeboen, K.A., Kvernebo, K. // *Microvasc Res.* – 1999. – 57(3). – P. 298-309.
23. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines / Kvandal, P., Stefanovska, A., Veber, M., Kvernmo, H.D., Kirkeboen, K.A. // *Microvasc Res.* – 2003. – 65(3). – P. 160-171.
24. Kvandal, P. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin / Kvandal, P., Landsverk, S.A., Bernjak, A., Stefanovska, A., Kvernmo, H.D., Kirkeboen, K.A. // *Microvasc Res.* – 2006. – 72(3). – P. 120-127.
25. Kastrup, J. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion / Kastrup, J., Bülow, J., Lassen, N.A. // *Int J MicrocircClin Exp.* – 1989. – 8(2). – P. 205-215.
26. Vinik, A.I. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes / Vinik, A.I., Erbas, T., Park, T.S., Stansberry, K.V., Scanelli, J.A., Pittenger, G.L. // *Diabetes Care.* – 2001. – 24(8). – P. 1468-1475.
27. Tikhonova, I.V. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human / Tikhonova, I.V., Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Microvasc Res.* – 2010. – 80(1). – P. 58-64.
28. Khan, F. Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry / Khan, F., Spence, V.A., Wilson, S.B., Abbot, N.C. // *Int J MicrocircClin Exp.* – 1991. – 10(2). – P. 145-153.
29. Birklein, F. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome / Birklein, F., Riedl, B., Neundörfer, B., Handwerker, H.O. // *Pain.* – 1998. – 75(1). – P. 93-100.
30. Allen, J. Microvascular blood flow and skin temperature changes in the fingers following a deep inspiratory gasp / Allen, J., Frame, J.R., Murray, A. // *Physiol Meas.* – 2002. – 23(2). – P. 365-373.
31. Greene, M.A. Circulatory dynamics during the cold pressor test / Greene, M.A., Boltax, A.J., Lustig, G.A., Rogow, E. // *Am J Cardiol.* – 1965. – 16. – P. 54-60.
32. Cui, J. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans / Cui, J., Wilson, T.E., Crandall, C.G. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – 282(5). – P. H1717-1723.
33. Mourrot, L. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects / Mourrot, L., Bouhaddi, M., Regnard, J. // *Physiol Res.* – 2009. – 58(1). – P. 83-91.
34. Victor, R.G. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans / Victor, R.G., Leimbach, W.N.J., Seals, D.R., Wallin, B.G., Mark, A.L. // *Hypertension.* – 1987. – 9(5). – P. 429-436.
35. Lafleche, A.B. Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension / Lafleche, A.B., Pannier, B.M., Laloux, B., Safar, M.E. // *Am J Physiol.* – 1998. – 275. – P. H409-415.
36. Gordon, R.D. Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man / Gordon, R.D., Küchel, O., Liddle, G.W., Island, D.P. // *J Clin Invest.* – 1967. – 46(4). – P. 599-605.
37. Hines, E.A. The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects / Hines, E.A., Brown, G.E. // *American Heart Journal.* – 1936. – 11. – P. 1-9.

38. Somers, V.K. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans / Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M. // *J Clin Invest.* – 1991.– 87(6). – P. 1953-1957.
39. Velasco, M. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects / Velasco, M., Gómez, J., Blanco, M., Rodriguez, I. // *Am J Ther.* – 1997.– 4(1). – P. 34-38.
40. Pascualy, M. Hypothalamic pituitary adrenocortical and sympathetic nervous system responses to the cold pressor test in Alzheimers disease / Pascualy, M., Petrie, E.C., Brodtkin, K., Peskind, E.R., Wilkinson, C.W., Raskind, M.A. // *Biol Psychiatry.* – 2000.– 48(3). – P. 247-254.
41. Gherghel, D. Abnormal systemic and ocular vascular response to temperature provocation in primary open-angle glaucoma patients: a case for autonomic failure? / Gherghel, D., Hosking, S.L., Cunliffe, I.A. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – 45(10). – P. 3546-3554.
42. Nitenberg, A., Chemla, D., Antony, I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor / Nitenberg, A., Chemla, D., Antony, I. // *Atherosclerosis.* – 2004.– 173(1). – P. 115–123.
43. Flaa, A. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study / Flaa, A., Aksnes, T.A., Kjeldsen, S.E., Eide, I., Rostrup, M. // *Metabolism.* – 2008.– 57(10). – P. 1422-1427.
44. Harada, N. Cold-stress tests involving finger skin temperature measurement for evaluation of vascular disorders in hand-arm vibration syndrome: review of the literature / Harada, N. // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2002. – 75(1-2). – P. 14-19.
45. Zamora, M.R. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynauds phenomenon. / Zamora, M.R., OBrien, R.F., Rutherford, R.B., Weil, J.V. // *Lancet.* – 1990.– 336. – P. 1144–1147.
46. Tankanag, A.V. Application of the adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin / Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Phys. Med. Biol.* – 2008. – 53(21). – P. 5967-5976.
47. Tankanag, A.V. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions / Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – 54(19). – P. 5935-5948.
48. Крупаткин, А.И. Неинвазивная оценка тканевого дыхания у человека с использованием вейвлет-анализа колебаний сатурации крови кислородом и кровотока в микрососудах кожи / Крупаткин, А.И. // *Физиология человека.* – 2012. – 38(4). – С. 67-73.
49. Dunaev, A.V. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms / Dunaev, A.V., Sidorov, V.V., Krupatkin, A.I., Rafailov, I.E., Palmer, S.G., Stewart, N.A., Sokolovski, S.G., Rafailov, E.U. // *Physiol Meas.* – 2014. – 35(4). – P. 607-621.
50. Новикова, И.Н. Оценка влияния холодовой прессорной функциональной пробы на изменение параметров микроциркуляторно-тканевых систем / Новикова, И.Н., Дунаев, А.В., Крупаткин, А.И. // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2014. – 3 (305). – С. 132-141.

**Маковик Ирина Николаевна**

ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл, Россия

Аспирант кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация» института приборостроения, автоматизации и информационных технологий,

инженер-исследователь научно-образовательного центра «Биомедицинская инженерия»

Тел.: +7-4862-41-98-76

E-mail: irina.makovik@gmail.com

---

I.N. MAKOVIK

**NON-INVASIVE DIAGNOSTIC METHOD FOR FUNCTIONAL STATE STUDY OF UPPER LIMB MICROCIRCULATORY-TISSUE SYSTEMS USING COLD PRESSOR TEST**

*The study of microcirculatory-tissue system functional states is important in assessing their reserve and adaptive possibilities, as well as the detection of any violations related to their state. The aim of this study was to evaluate the possibilities of a diagnosis method of microcirculatory-tissue system functional state in fingers based on the use of non-invasive optical technologies and the cold pressor test, as well as identification of new diagnostic criteria for more informative diagnostic procedures conducted. Based on the analysis of the measured and calculated parameters, we proposed new diagnostic criteria, according to which a tendency towards angiospasm was found in five of the 32 volunteers. The reason for the propensity to angiospasm was associated with increased myogenic tone. The findings were confirmed by studies on 33 patients with rheumatologic profile diseases. Thus, the application of the proposed method based on the use of non-invasive optical technologies and cold pressor test, as well as new diagnostic criteria, will improve the information content of the functional state diagnosis of finger microcirculatory-tissue systems.*

**Keywords:** non-invasive diagnostics, laser Doppler flowmetry, tissue reflectance oximetry, pulse oximetry, microcirculatory-tissue system, cold pressor test, angiospasm.

BIBLIOGRAPHY

1. Herrick, A.L. Pathogenesis of Raynauds phenomenon / Herrick, A.L. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – 44(5). – P. 587-596.
2. Chetter, I.C. The hand arm vibration syndrome: a review / Chetter, I.C., Kent, P.J., Kester, R.C. // *Cardiovasc Surg*. – 1998. – 6(1). – P. 1-9.
3. Wright, S.A. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / Wright, S.A., OPrey, F.M., Rea, D.J., Plumb, R.D., Gamble, A.J., Leahey, W.J., Devine, A.B., McGivern, R.C., Johnston, D.G., Finch, M.B., Bell, A.L., McVeigh, G.E. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – 26(10). – P. 2281-2287.
4. LeRoy, E.C. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis / LeRoy, E.C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T.A.J., Rowell, N., Wollheim, F. // *J Rheumatol*. – 1988. – 15(2). – P. 202-205.
5. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / McInnes, I.B., Schett, G. // *N Engl J Med*. – 2011. – 365(23). – P. 2205-2219.
6. Rossi, M. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease / Rossi, M., Carpi, A. // *Biomed Pharmacother*. – 2004. – 58(8). – P. 427-431.
7. Blann, A.D. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynauds phenomenon / Blann, A.D., Illingworth, K., Jayson, M.I. // *J Rheumatol*. – 1993. – 20(8). – P. 1325-1330.
8. Levy, B.I. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus / Levy, B.I., Schiffrin, E.L., Mourad, J.J., Agostini, D., Vicaut, E., Safar, M.E., Struijker-Boudier, H.A. // *Circulation*. – 2008. – 118(9). – P. 968-976.
9. Akbari, C.M. Diabetes and peripheral vascular disease / Akbari, C.M., LoGerfo, F.W. // *J Vasc Surg*. – 1999. – 30(2). – P. 373-384.
10. Tuchin, V.V. Opticheskaya biomeditsinskaya diagnostika: v 2-kh t.: uchebnoye izdaniye. – M.: FIZMATLIT, 2007. – 559 s.
11. Nilsson, G.E. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow / Nilsson, G.E., Tenland, T., Oberg, P.A. // *IEEE Trans Biomed Eng*. – 1980. – BME-27(10). – P. 597-604.
12. Leahy, M.J. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique / Leahy, M.J., de Muhl, F.F., Nilsson, G.E., Maniewski, R. // *Technol Health Care*. – 1999. – 7(2-3). – P. 143-162.
13. Takatani, S.A. noninvasive tissue reflectance oximeter. An instrument for measurement of tissue hemoglobin oxygen saturation in vivo / Takatani, S., Cheung, P.W., Ernst, E.A. // *Ann. Biomed. Eng*. – 1980. – 8(1). – P. 1-15.
14. Severinghaus, J.W. History of Blood Gas Analysis. VII. Pulse Oximetry / Severinghaus, J.W., Honda, Y. // *J Clin Monit*. – 1987. – 3(2). – P. 135-138.
15. Mück-Weymann, M.E. Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin / Mück-Weymann, M.E., Albrecht, H.P., Hager, D., Hiller, D., Hornstein, O.P., Bauer, R.D. // *Microvasc Res*. – 1996. – 52(1). – P. 69-78.
16. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / Stefanovska, A., Bracic, M., Kvernmo, H.D. // *IEEE Trans. Biomed. Eng*. – 1999. – 46(10). – P. 1230-1239.
17. Krupatkin, A.I. Pulsovyie i dykhatelnyie ostillyatsii krovotoka v mikrotsirkulyatornom rusle kozhi cheloveka / Krupatkin, A.I. // *Fiziologiya cheloveka*. – 2008. – 34(3). – S. 70-76.
18. Schmid-Schönbein, H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / Schmid-Schönbein, H., Ziege, S., Grebe, R., Blazek, V., Spielmann, R., Linzenich, F. // *Int. J. Microcirc*. – 1997. – 17(6). – P. 346-359.
19. Krupatkin, A.I. Vliyaniye simpaticeskoy innervatsii na tonus mikrososudov i kolebaniya krovotoka kozhi / Krupatkin, A.I. // *Fiziologiya cheloveka*. – 2006. – 32(5). – S. 95-103.
20. Krupatkin, A.I. Kolebaniya krovotoka chastotoy okolo 0,1 Gts v mikrososudakh kozhi ne otrazhayut simpaticeskuyu regulyatsiyu ikh tonusa / Krupatkin, A.I. // *Fiziologiya cheloveka*. – 2009. – 35(2). – S. 60-69.
21. Söderström, T. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / Söderström, T., Stefanovska, A., Veber, M., Svensson, H. // *Am J Physiol Heart CircPhysiol* – 2003. – 284(5). – P. H1638-1646.
22. Kvernmo, H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent endothelium-independent vasodilators / Kvernmo, H.D., Stefanovska, A., Kirkebøen, K.A., Kvernebo, K. // *Microvasc Res*. – 1999. – 57(3). – P. 298-309.
23. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines / Kvandal, P., Stefanovska, A., Veber, M., Kvernmo, H.D., Kirkebøen, K.A. // *Microvasc Res*. – 2003. – 65(3). – P. 160-171.
24. Kvandal, P. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin / Kvandal, P., Landsverk, S.A., Bernjak, A., Stefanovska, A., Kvernmo, H.D., Kirkeboen, K.A. // *Microvasc Res*. – 2006. – 72(3). – P. 120-127.
25. Kastrup, J. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion / Kastrup, J., Bülow, J., Lassen, N.A. // *Int J Microcirc Clin Exp*. – 1989. – 8(2). – P. 205-215.
26. Vinik, A.I. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes / Vinik, A.I., Erbas, T., Park, T.S., Stansberry, K.V., Scanelli, J.A., Pittenger, G.L. // *Diabetes Care*. – 2001. – 24(8). – P. 1468-1475.

27. Tikhonova, I.V. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human / Tikhonova, I.V., Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Microvasc Res.* – 2010. – 80(1). – P. 58-64.
28. Khan, F. Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry / Khan, F., Spence, V.A., Wilson, S.B., Abbot, N.C. // *Int J MicrocircClin Exp.* – 1991. – 10(2). – P. 145-153.
29. Birklein, F. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome / Birklein, F., Riedl, B., Neundörfer, B., Handwerker, H.O. // *Pain.* – 1998. – 75(1). – P. 93-100.
30. Allen, J. Microvascular blood flow and skin temperature changes in the fingers following a deep inspiratory gasp / Allen, J., Frame, J.R., Murray, A. // *Physiol Meas.* – 2002. – 23(2). – P. 365-373.
31. Greene, M.A. Circulatory dynamics during the cold pressor test / Greene, M.A., Boltax, A.J., Lustig, G.A., Rogow, E. // *Am J Cardiol.* – 1965. – 16. – P. 54-60.
32. Cui, J. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans / Cui, J., Wilson, T.E., Crandall, C.G. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – 282(5). – P. H1717-1723.
33. Mouro, L. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects / Mouro, L., Bouhaddi, M., Regnard, J. // *Physiol Res.* – 2009. – 58(1). – P. 83-91.
34. Victor, R.G. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans / Victor, R.G., Leimbach, W.N.J., Seals, D.R., Wallin, B.G., Mark, A.L. // *Hypertension.* – 1987. – 9(5). – P. 429-436.
35. Lafleche, A.B. Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension / Lafleche, A.B., Pannier, B.M., Laloux, B., Safar, M.E. // *Am J Physiol.* – 1998. – 275. – P. H409-415.
36. Gordon, R.D. Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man / Gordon, R.D., Küchel, O., Liddle, G.W., Island, D.P. // *J Clin Invest.* – 1967. – 46(4). – P. 599-605.
37. Hines, E.A. The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects / Hines, E.A., Brown, G.E. // *American Heart Journal.* – 1936. – 11. – P. 1-9.
38. Somers, V.K. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans / Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M. // *J Clin Invest.* – 1991. – 87(6). – P. 1953-1957.
39. Velasco, M. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects / Velasco, M., Gómez, J., Blanco, M., Rodriguez, I. // *Am J Ther.* – 1997. – 4(1). – P. 34-38.
40. Pascualy, M. Hypothalamic pituitary adrenocortical and sympathetic nervous system responses to the cold pressor test in Alzheimers disease / Pascualy, M., Petrie, E.C., Brodtkin, K., Peskind, E.R., Wilkinson, C.W., Raskind, M.A. // *Biol Psychiatry.* – 2000. – 48(3). – P. 247-254.
41. Gherghel, D. Abnormal systemic and ocular vascular response to temperature provocation in primary open-angle glaucoma patients: a case for autonomic failure? / Gherghel, D., Hosking, S.L., Cunliffe, I.A. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – 45(10). – P. 3546-3554.
42. Nitenberg, A., Chemla, D., Antony, I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor / Nitenberg, A., Chemla, D., Antony, I. // *Atherosclerosis.* – 2004. – 173(1). – P. 115-123.
43. Flaa, A. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study / Flaa, A., Aksnes, T.A., Kjeldsen, S.E., Eide, I., Rostrup, M. // *Metabolism.* – 2008. – 57(10). – P. 1422-1427.
44. Harada, N. Cold-stress tests involving finger skin temperature measurement for evaluation of vascular disorders in hand-arm vibration syndrome: review of the literature / Harada, N. // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2002. – 75(1-2). – P. 14-19.
45. Zamora, M.R. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynauds phenomenon. / Zamora, M.R., OBrien, R.F., Rutherford, R.B., Weil, J.V. // *Lancet.* – 1990. – 336. – P. 1144-1147.
46. Tankanag, A.V. Application of the adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin / Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Phys. Med. Biol.* – 2008. – 53(21). – P. 5967-5976.
47. Tankanag, A.V. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions / Tankanag, A.V., Chemeris, N.K. // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – 54(19). – P. 5935-5948.
48. Krupatkin, A.I. Neinvazivnaya otsenka tkanevogo dykhaniya u cheloveka s ispolzovaniyem veyvlet-analiza kolebaniy saturatsii krovi kislorodom i krovotoka v mikrososudakh kozhi / Krupatkin, A.I. // *Fiziologiya cheloveka.* – 2012. – 38(4). – S. 67-73.
49. Dunaev, A.V. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms / Dunaev, A.V., Sidorov, V.V., Krupatkin, A.I., Rafailov, I.E., Palmer, S.G., Stewart, N.A., Sokolovski, S.G., Rafailov, E.U. // *Physiol Meas.* – 2014. – 35(4). – P. 607-621.
50. Novikova, I.N. Otsenka vliyaniya kholodovoy pressornoj funktsionalnoy proby na izmeneniye parametrov mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem / Novikova, I.N., Dunayev, A.V., Krupatkin, A.I. // *Fundamentalnyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii.* – 2014. – 3 (305). – S. 132-141.

**Makovik Irina Nikolaevna**

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Postgraduate student degree of the Department «Instrumentation, metrology and certification»

of Institute of instrumentation, automation and information technologies,

engineer-researcher of scientific-educational center «Biomedical Engineering»

Tel.: +7-4862-41-98-76

E-mail: irina.makovik@gmail.com