

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В КОЖЕ СТОПЫ ПРИ ТЕПЛОВЫХ ПРОБАХ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© 2017 г. М. А. Филина<sup>1, \*</sup>, Е. В. Потапова<sup>1</sup>, И. Н. Маковик<sup>1</sup>, Е. В. Жарких<sup>1</sup>,  
В. В. Дремин<sup>1</sup>, Е. А. Жеребцов<sup>1</sup>, А. В. Дунаев<sup>1</sup>, В. В. Сидоров<sup>2</sup>, А. И. Крупаткин<sup>3</sup>,  
Е. А. Алимичева<sup>4</sup>, Г. И. Масалыгина<sup>4</sup>, В. Ф. Мурадян<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орёл

<sup>2</sup>ООО НПП «ЛАЗМА», Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт  
травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва

<sup>4</sup>БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орёл

\*E-mail: [marya-filina-2015@ya.ru](mailto:marya-filina-2015@ya.ru)

Поступила в редакцию 08.12.2016 г.

В работе показаны возможности применения метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния системы микроциркуляции крови в нижних конечностях пациентов с сахарным диабетом (СД). Проведена серия экспериментальных исследований с участием 76 пациентов с сахарным диабетом и 46 условно здоровых добровольцев. Состояние периферического кровотока оценивали при проведении локальных тепловых проб с разными температурными режимами. Для оценки адаптивных изменений микроциркуляции при проведении температурных проб применялся вейвлет-анализ сигнала, регистрируемого методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)-грамм. На основании полученных данных выявлено, что предложенная методика проведения исследований в виде применения температурных проб и вейвлет-анализа ЛДФ-грамм позволяет оценивать адаптационные изменения в микроциркуляторном русле при тепловом воздействии и выявлять доклинические стадии трофических расстройств.

*Ключевые слова:* неинвазивная диагностика, сахарный диабет, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови, тепловая проба.

DOI: 10.7868/S0131164617060029

Медицинская, социальная и экономическая значимость сахарного диабета (СД) определяется развитием у большинства пациентов инвалидизирующих и снижающих качество жизни осложнений, а также прогрессивным нарастанием частоты заболевания. По данным Международной диабетической федерации (*International Diabetes Federation – IDF*) в 2015 году численность больных СД уже достигла 415 млн человек, а по прогнозам к 2040 году число больных составит 642 млн человек [1]. Одной из основных причин осложнений и смертности пациентов с сахарным диабетом является развитие макро- и микрососудистых нарушений, провоцирующих развитие ретинопатии, нефропатии и приводящих к ускоренному развитию атеросклероза с поражением сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов. У больных с развитием синдрома диабетической стопы, микро и макроциркуляторные расстройства, часто с сопутствующими нарушениями нервной трофики тканей на фоне полинейропатии, спо-

собствуют развитию гнойно-некротических поражений и нарушению репаративных процессов в ранах [2–6].

Все это определяет чрезвычайную актуальность проблемы своевременного выявления изменений патогенетических факторов и диагностики осложнений как при проявлении первичных признаков болезни, когда патологические изменения еще обратимы, так и при наличии уже имеющихся нарушений для предотвращения усугубления течения СД и подбора адекватной коррекции лечения.

Одним из перспективных направлений при исследовании функционального состояния микроциркуляторного русла и выявления сопутствующих осложнений при СД представляет использование метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [7, 8]. Данный метод, основанный на зондировании ткани лазерным излучением и анализе отраженного и рассеянного из-

лучения от движущихся в тканях эритроцитов, позволяет *in vivo* оценить перфузию в микроциркуляторном звене кровеносного русла. Дополнительные возможности в оценке изменений, происходящих в системе микроциркуляции крови, дает проведение спектрального анализа регистрируемого сигнала. Применение данного математического аппарата делает возможным анализ различных механизмов регуляции в широком диапазоне частот (0.0095–1.6 Гц). В настоящее время выделяют несколько основных частотных диапазонов, учитывающих влияние различных механизмов регуляции, а именно, эндотелиальные (0.0095–0.02 Гц), отражающие NO-зависимые влияния [9–11], нейрогенные (0.021–0.046 Гц), отражающие влияние нейрогенной симпатической вазомоторной активности [12–14], общие миогенные (0.047–0.145 Гц), связанные с активностью гладкомышечных клеток сосудов [12, 14, 15], а также пульсовые (0.8–1.6 Гц) и дыхательные (0.2–0.4 Гц), отражающие влияние сердечных сокращений и дыхания [16–18]. В рамках общего миогенного диапазона выделяют колебания сенсорного пептидергического генеза 0.047–0.069 Гц и собственно миогенные 0.07–0.145 Гц.

Повышению информативности диагностики способствует применение совместно с методом ЛДФ различных функциональных нагрузочных проб [19]. Это позволяет расширить диагностические возможности предложенного метода и дает возможность оценивать не только общее функциональное состояние микроциркуляторного русла, но и его резервные и адаптивные возможности. Дополнительные возможности в оценке функционального состояния микроциркуляторного русла при СД и выявлении факторов, способствующих развитию осложнений, дает применение локальной тепловой пробы, поскольку вазодилатация при ней связана с активацией немиелинизированных ноцицептивных С-волокон (при умеренном нагреве до 34–35°C) и выделением NO из эндотелия при дальнейшем нагреве до 41–42°C [8, 20, 21]. Функционирование этих механизмов регуляции микроциркуляции крови существенно нарушается при СД.

В работе [21] оценивалась NO-зависимая вазодилатация под влиянием физической нагрузки, кожа стопы нагревалась локально до 44°C, исследование влияния ступенчатого нагрева на изменение перфузии не проводилось. В данной работе предложено последовательное применение локальных температурных проб с различными режимами – при 25°C, 35°C и 42°C. Последовательная локальная температурная стимуляция позволяет дифференцированно изучить сосудистые реакции в связи с различными регуляторными механизмами кровотока и оценить разные механизмы тепловой вазодилатации при сахарном диабете, что определяет новизну работы.

Целью настоящего исследования было проведение анализа изменений показателей микроциркуляции крови при различных режимах локального нагрева кожи стоп у пациентов с СД.

## МЕТОДИКА

В исследованиях приняли участие 70 пациентов эндокринологического отделения БУЗ Орловской области “Орловская областная клиническая больница” (г. Орёл, Россия) с диагнозом сахарный диабет. В исследовании не принимали участия пациенты с синдромом диабетической стопы в анамнезе. В исследование не включались пациенты в остром периоде заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови, которые могли оказывать влияние на диагностический результат. Исключались пациенты с анамнестическими сведениями об алкоголизме, наркомании. Основные клинико-лабораторные показатели были измерены в соответствии со стандартными лабораторными процедурами. Измерение артериального давления производилось после 5 минутного отдыха пациента в сидячем положении. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов эндокринологического профиля приведены в табл. 1.

Контрольную группу составили 47 условно здоровых добровольцев (22 женщины, 25 мужчин) со средним возрастом  $46.6 \pm 13$  лет, не имеющие по данным опроса диагностированных заболеваний системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с разработанным протоколом исследования, утвержденным на заседании этического комитета при ФГБОУ ВО “Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева” от 03.11.2015 (протокол заседания № 7). Все участники экспериментальных исследований были ознакомлены с содержанием исследования и подписывали форму информированного согласия с указанием их готовности к участию в измерениях.

Исследования гемодинамических параметров осуществлялись с использованием канала ЛДФ-комплекса “ЛАЗМА МЦ” (ООО НПП “ЛАЗМА”, г. Москва) [22]. В используемом ЛДФ-канале зондирование биоткани осуществляется на длине волны 1064 нм, в среднем диагностический объем составляет 1–3 мм<sup>3</sup>. Тепловые пробы осуществлялись при помощи аппарата “ЛАЗМА-ТЕСТ” (ООО НПП “ЛАЗМА”, г. Москва) [22]. В процессе экспериментальных исследований оптический зонд устанавливался на дорсальной поверхности стопы в точке, расположенной на плато между 1-й и 2-й плюсневыми костями.

Расположение оптического зонда комплекса “ЛАЗМА МЦ” и теплового пробника “ЛАЗМА-ТЕСТ” во время проведения экспериментальных исследований представлено на рис. 1, А.

Для частотного анализа различных механизмов регуляции: пассивных, формирующихся вне микроциркуляторного русла и попадающих в микрососуды с потоком крови, и активных, образующихся в микроциркуляторном русле и отражающих динамические изменения тонус-формирующих механизмов, применялась программа LDF3.0.2.384 (ООО НПП “ЛАЗМА”). Программа реализует непрерывное вейвлет-преобразование с использованием в качестве анализирующего вейвлета комплекснозначный вейвлет Морле [17, 23] [15].

Каждое исследование включало в себя 4 этапа: базовый тест в течение 4 мин, охлаждение до 25°C – 4 мин и локальные тепловые пробы с температурами 35°C и 42°C в течение 4 и 10 мин соответственно. Таким образом, общая длительность измерения на одной стопе составляла 22 мин, исследовались обе стопы (схема проведения исследования приведена на рис. 1, Б). Применение охлаждения до 25°C было обусловлено различиями исходной температуры в исследуемой зоне и необходимостью приведения температуры кожи в зоне обследования у всех испытуемых к одинаковым начальным условиям.

Все исследования проводились в положении лежа, через 2 ч после приема пищи, в условиях физического и психического покоя, с предвари-

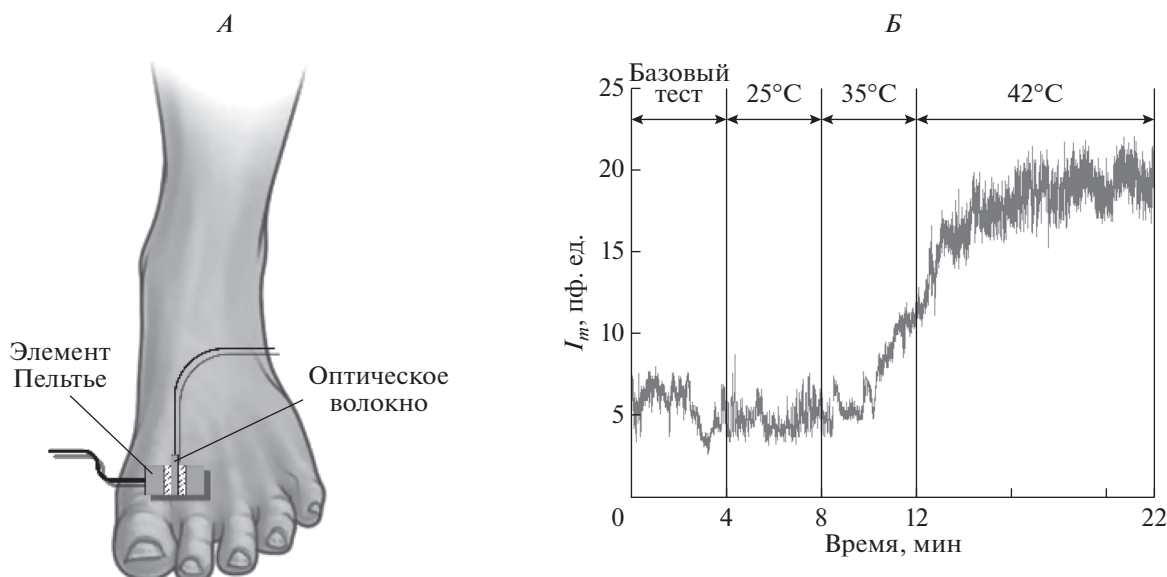
**Таблица 1.** Основные клиничко-лабораторные показатели обследованных больных с СД

№ п/п	Наименование показателя	Значение
1	Пол (М/Ж)	22/48
2	Возраст, лет	53.1 ± 12.9
3	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31.9 ± 6.4*
4	Тип диабета, 1/2	16/54
5	Длительность заболевания, лет	12.9 ± 8.7
6	Систолическое давление, мм рт. ст.	138.1 ± 17.7
7	Диастолическое давление, мм рт. ст.	83.4 ± 7.9
8	Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	9.0 ± 4.5*
9	Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	8.6 ± 1.4*
10	Общий холестерин, мкмоль/л	5.0 ± 1.2
11	АЛТ, Ед/л	33.2 ± 20.0
12	АСТ, Ед/л	29.8 ± 23.3
13	Мочевина, ммоль/л	7.5 ± 6.1
14	Креатинин, мкмоль/л	81.2 ± 26.7

*Примечание:* референсные значения параметров: индекс массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>; HbA1c 4.0–6.0%; общий холестерин 3.5–5.0 ммоль/л; АЛТ 10–38 Ед/л; АСТ 10–40 Ед/л; мочевины на 2.5–7.5 ммоль/л; креатинин 70–110 мкмоль/л. \* – отмечены величины, превышающие референсные значения.

тельной адаптацией испытуемых к температуре помещения 21–24°C в течение не менее 10 мин.

В процессе проведения экспериментальных исследований в течение всех этапов производилась регистрация показателя микроциркуляции



**Рис. 1.** Схемы расположения оптического зонда на стопе пациента во время проведения экспериментальных исследований (А) и проведения экспериментальных исследований на примере записи ЛДФ-граммы условно здорового добровольца (Б).

крови ( $I_m$ , пф. ед.), а далее проводился анализ амплитудно-частотного спектра зарегистрированных ЛДФ-грамм по известной методике [24], а именно — амплитуд колебаний эндотелиального ( $A_э$ , пф. ед.), нейрогенного ( $A_н$ , пф. ед.), миогенного ( $A_м$ , пф. ед.), дыхательного ( $A_д$ , пф. ед.) и сердечного ( $A_с$ , пф. ед.) генеза. Помимо перечисленных параметров был произведен анализ вклада амплитуды колебаний определенного частотного диапазона относительно средней модуляции кровотока для эндотелиального ( $A_э/\sigma$ , пф. ед.), нейрогенного ( $A_н/\sigma$ , отн. ед.) и миогенного ( $A_м/\sigma$  отн. ед.) тонус-формирующих диапазонов.

Для оценки вклада различных путей кровотока в общий кровоток по методике, основанной на анализе амплитудно-частотного спектра [25] с учетом преимущественно отсутствия артериоло-венулярных анастомозов в коже тыльной стороны стоп, производился расчет показателя шунтирования (ПШ, отн. ед.) и величины нутритивного кровотока ( $I_{mn}$ , пф. ед.).

Показатель шунтирования рассчитывался следующим образом:

$$\text{ПШ}(I_m) = \text{ПШ}(I_m)_1 + \text{ПШ}(I_m)_2. \quad (1)$$

$\text{ПШ}(I_m)_1$  рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ПШ}(I_m)_1 = A(I_m)_{\text{акт}}/A(I_m)_m, \quad (2)$$

где  $A(I_m)_{\text{акт}}$  — максимальная амплитуда колебаний кровотока, связанная с активными механизмами регуляции (осцилляции эндотелиального, нейрогенного и миогенного генеза)  $A(I_m)_m$  — амплитуда колебаний кровотока в миогенном диапазоне.

$\text{ПШ}(I_m)_2$  рассчитывался следующим образом:

$$\text{ПШ}(I_m)_2 = A(I_m)_{\text{пасс}}/A(I_m)_m, \quad (3)$$

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

$\text{ПШ}(I_m)_2$  учитывался при расчете показателя шунтирования, если  $\text{ПШ}(I_m)_2 \geq 1$  [26].

Нутритивный кровоток рассчитывался по следующей формуле:

$$I_{mn} = I_m/\text{ПШ}(I_m). \quad (4)$$

Проводился статистический анализ экспериментальных данных. Все полученные данные были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова—Смирнова и гомогенность дисперсий с использованием теста Левена. Значимость статистических различий выборок была оценена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*One-way ANOVA*). Статистически значимой считалась вероятность  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных экспериментальных данных было выявлено, что оказание теплового воздействия приводит к существенному изменению гемодинамических показателей микроциркуляторного русла. На рис. 2 показаны типовые примеры зарегистрированных ЛДФ-грамм пациента (*A*) и условно здорового добровольца (*B*), а также их амплитудно-частотные спектры до (*B*, *Г* — для пациента и здорового добровольца соответственно) и после (*Д*, *Е*) локального нагрева до  $35^\circ\text{C}$ .

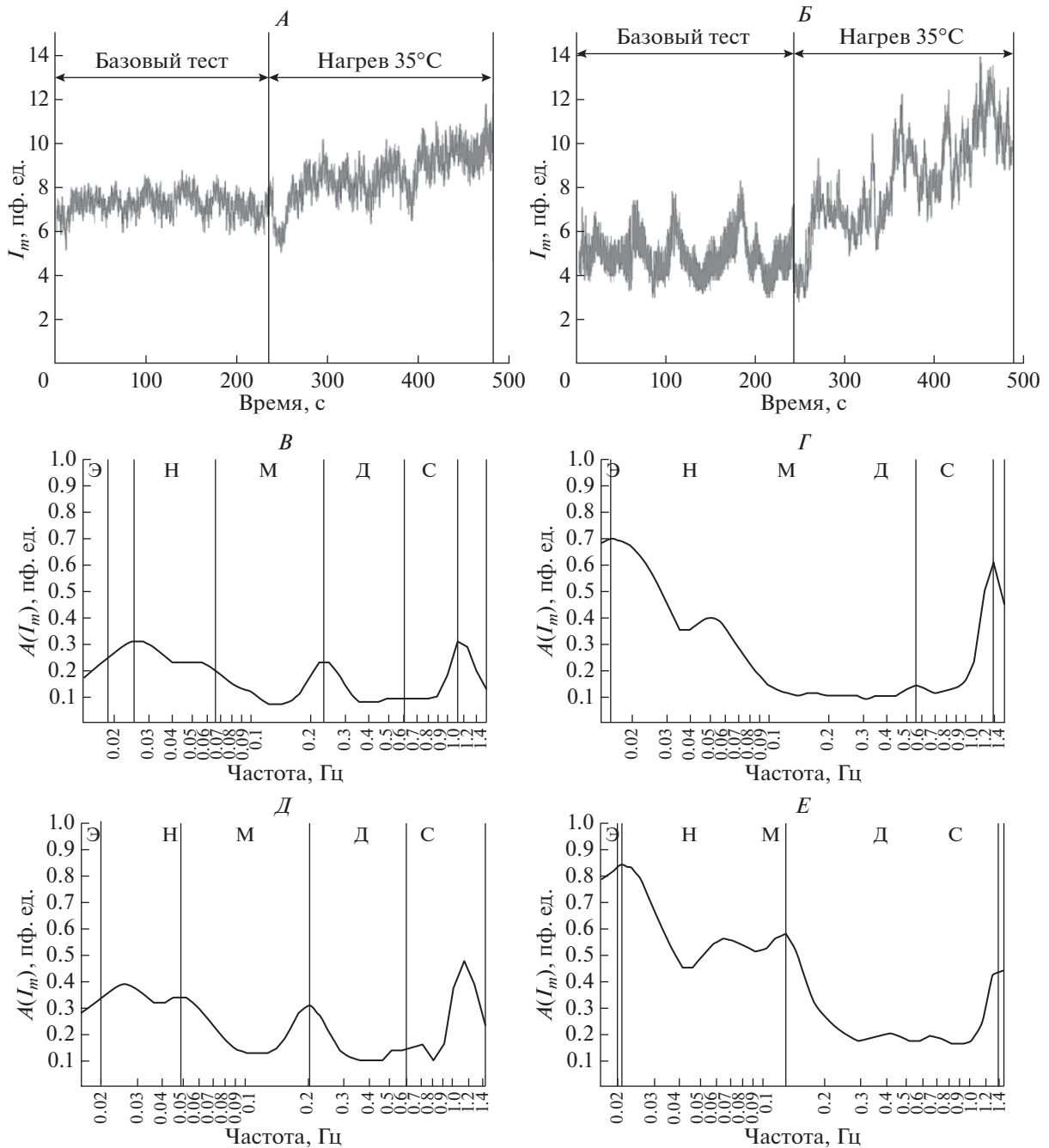
Как видно из рис. 2, адаптационные изменения микроциркуляции при тепловой пробе различны для здорового добровольца и пациента. При нагреве ткани до  $35^\circ\text{C}$  у добровольца происходит перегруппировка осцилляций в активном диапазоне и увеличение пика в области 0.06 Гц и появление пика на частоте 0.12 Гц, что связано с активацией сенсорно-пептидергических волокон и высвобождению из их окончаний нейропептидов при первоначальной вазодилатации (около 0.06 Гц) и влиянием миогенных колебаний (около 0.12 Гц).

Для пациента с сахарным диабетом наблюдаются другие процессы. При локальном нагреве до  $35^\circ\text{C}$  не происходит изменений осцилляций в активном диапазоне частот, при этом наблюдается увеличение амплитуды дыхательных (0.2–0.4 Гц) и сердечных (0.8–1.6 Гц) колебаний. Такая реакция свидетельствует об отсутствии ответа на нагрев со стороны сенсорных нервных волокон и включения процессов артериальной и веноулярной гиперемии.

В табл. 2 представлены результаты расчета основных гемодинамических показателей для всех этапов исследования и их статистический анализ, приведены расчетные значения среднего и среднеквадратического отклонения исследуемых показателей.

На рис. 3 представлены результаты статистической обработки данных в виде диаграмм размаха для нутритивного кровотока (*A*), и миогенных ритмов (*B*). На диаграммах центральная линия является медианой, края бокса — нижний и верхний квартили (25-й и 75-й).

Как видно из полученных данных, при локальной тепловой стимуляции у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой наблюдаются различия в некоторых рассчитываемых параметрах (величина показателя шунтирования и нутритивного кровотока). Поскольку при нагреве изменялись в основном параметры перфузии более крупных сосудов, чем микроциркуляторное рус-



**Рис. 2.** Пример типовых ЛДФ-грамм пациента (А) и условно здорового добровольца (Б), а также их амплитудно-частотные спектры до (В, Г) – для пациента и здорового добровольца соответственно и после (Д, Е) локального нагрева до 35°C.

При использовании вейвлет-анализа ЛДФ-грамм при тепловых пробах оценивались фрагменты записей без участков с переходными процессами, вызванными локальным нагревом биоткани.

ло (А<sub>с</sub> и А<sub>д</sub>), а также соотношения шунтового и нутритивного путей кровотока, то следует отметить, что у исследованных испытуемых без симптомов диабетической стопы отмечена относительная сохранность регуляции микрососудов, за

исключением дефицита миогенных механизмов при высокой температуре нагрева.

У больных сахарным диабетом исходно наблюдалась низкая эндотелиальная активность и снижение притока крови в микрососуды (по кар-

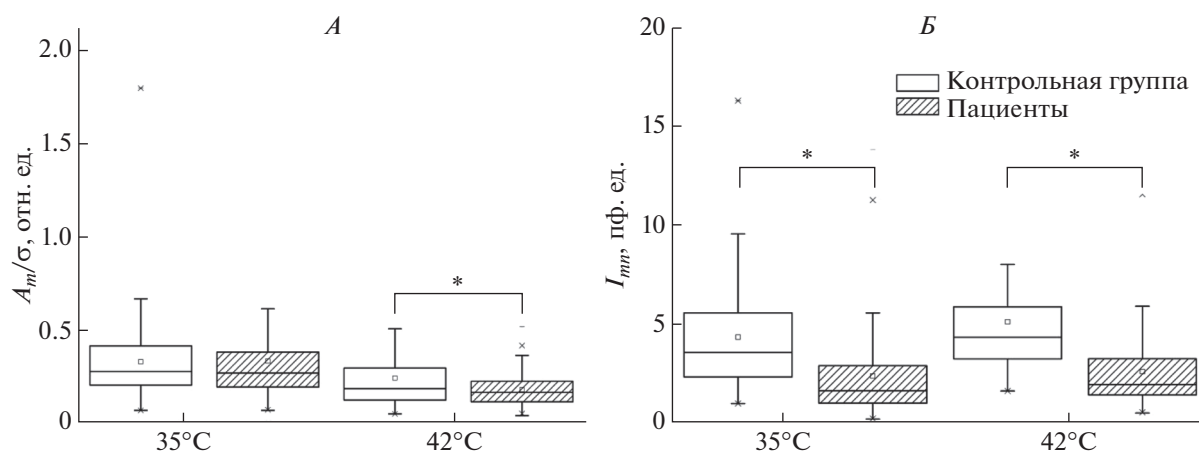
**Таблица 2.** Результаты расчета основных гемодинамических показателей

Параметр	1 этап базовый тест		2 этап охлаждение до 25°C		3 этап нагрев до 35°C		4 этап нагрев до 42°C	
	4 мин		4 мин		4 мин		10 мин	
	здоровые	пациенты	здоровые	пациенты	здоровые	пациенты	здоровые	пациенты
$I_m$ , пф. ед.	5.28 ± 1.91	5.05 ± 1.97	4.76 ± 1.79	4.73 ± 2.08	9.44 ± 3.28	6.74 ± 2.70*	20.12 ± 4.35	11.89 ± 3.71*
$A_3$ , пф. ед.	0.49 ± 0.41	0.27 ± 0.16*	0.45 ± 0.36	0.32 ± 0.17*	0.60 ± 0.31	1.00 ± 0.48*	0.63 ± 0.42	0.46 ± 0.29*
$A_H$ , пф. ед.	0.54 ± 0.42	0.37 ± 0.19*	0.49 ± 0.37	0.39 ± 0.23*	0.61 ± 0.33	0.40 ± 0.24*	0.51 ± 0.46	0.36 ± 0.18*
$A_M$ , пф. ед.	0.31 ± 0.26	0.23 ± 0.13*	0.27 ± 0.19	0.20 ± 0.12*	0.50 ± 0.24	0.38 ± 0.17*	0.46 ± 0.34	0.26 ± 0.16*
$A_D$ , пф. ед.	0.18 ± 0.13	0.19 ± 0.08	0.19 ± 0.16	0.20 ± 0.09	0.24 ± 0.15	0.29 ± 0.17	0.34 ± 0.15	0.24 ± 0.20*
$A_C$ , пф. ед.	0.56 ± 0.24	0.48 ± 0.21*	0.50 ± 0.22	0.48 ± 0.23	0.65 ± 0.22	0.54 ± 0.26*	1.18 ± 0.47	0.86 ± 0.41*
$A_3/\sigma$ , отн. ед.	0.48 ± 0.30	0.34 ± 0.14*	0.46 ± 0.14	0.44 ± 0.37	0.41 ± 0.25	0.46 ± 0.37	0.33 ± 0.28	0.30 ± 0.14
$A_H/\sigma$ , отн. ед.	0.54 ± 0.37	0.46 ± 0.19	0.49 ± 0.15	0.54 ± 0.36	0.40 ± 0.26	0.43 ± 0.26	0.27 ± 0.30	0.25 ± 0.10
$A_M/\sigma$ , отн. ед.	0.33 ± 0.26	0.30 ± 0.15	0.28 ± 0.12	0.28 ± 0.21	0.34 ± 0.22	0.33 ± 0.32	0.24 ± 0.22	0.18 ± 0.08*
ПШ, отн. ед.	3.54 ± 2.78	3.68 ± 3.00	3.66 ± 3.30	4.35 ± 2.79*	2.52 ± 1.25	4.05 ± 2.83*	3.92 ± 2.09	5.06 ± 3.56*
$I_{mn}$ , пф. ед.	1.49 ± 1.50	1.37 ± 1.79*	1.3 ± 1.15	1.08 ± 0.97*	3.74 ± 3.00	1.66 ± 2.16*	5.13 ± 3.19	2.34 ± 2.06*

Примечание: \* – статистическая значимость различий значений подтверждена с  $p < 0.05$  с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*One-way ANOVA*).

диоритму) в покое до пробы. При нагреве до 35°C более низкой была только амплитуда кардиоритма (приток крови) у больных сахарным диабетом, остальные значения спектра не отличались. При нагреве до 42°C наблюдались низкие параметры давления притока и оттока крови (по кардио- и дыхательному ритмам), и, как следствие, достоверно низкая миогенная активность.

Сниженный прирост перфузии в обеих стадиях нагрева (3 и 4 этапы соответственно) у пациентов по сравнению с контрольной группой свидетельствует о недостаточной регуляции системы микроциркуляции крови механизмами, обеспечивающими вазодилатацию. В частности, сниженные значения перфузии у пациентов при 35°C могут рассматриваться как критерий дисфункции сенсорных нервных волокон, и это может косвенно



**Рис. 3.** Диаграммы размаха параметров для нормированных миогенных ритмов (А) и nutritивного кровотока (Б).

\* – статистическая значимость различий значений подтверждена с  $p < 0.05$  с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*One-way ANOVA*).

но указывать на наличие осложнений в форме полинейропатий. Меньший прирост перфузии при 42°C свидетельствует о дефиците эндотелий-зависимой вазодилатации в результате сдвига баланса синтеза эндотелием вазодилататоров (оксида азота, NO) и вазоконстрикторов (эндотелина-1), в сторону доминирования последнего и развития эндотелиальной дисфункции. Данная реакция со стороны микроциркуляторного русла возникает в условиях взаимодействия множества патологических факторов, а именно гипергликемии, инсулинорезистентности, окислительного стресса, дислипидемии, при этом как показано в [27–29], ключевую роль в подавлении синтеза NO в эндотелиальных клетках при сахарном диабете играет развитие гипергликемии и накопление конечных продуктов гликирования.

Кроме того, наблюдалось снижение амплитуд дыхательных и сердечных колебаний в группе пациентов при нагреве до 42°C относительно контрольной группы за счет уменьшения микроциркуляторного давления и уменьшения перфузии.

Наблюдаемое более низкое значение амплитуд миогенных осцилляций, нормированных на  $\sigma$ , при нагреве до 42°C у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой указывает на уменьшение вазомоторной активности прекапиллярных сфинктеров, увеличение их тонуса, что влечет за собой уменьшение нутритивного кровотока.

Сниженные значения нутритивного кровотока у пациентов в обеих стадиях нагрева по сравнению с контрольной группой, а также увеличенные значения показателя шунтирования говорит о перераспределении кровотока в сторону шунтовой составляющей и уменьшении капиллярной перфузии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение лазерной доплеровской флоуметрии с вейвлет-анализом колебаний кровотока микроциркуляторного русла дает возможность проанализировать нарушения перфузии, механизмов регуляции кровотока в микрососудах на ранних стадиях СД, позволяют оценить нутритивный кровоток. У пациентов с СД выявлены нарушения механизмов регуляции микроциркуляторного русла эндотелиального, миогенного генеза, страдает функция тонких немиелинизированных симпатических и сенсорных пептидергических нервных волокон. Это приводит к снижению резервов кровотока при тепловой пробе, расстройству функционирования прекапиллярных сфинктеров, к перераспределению потоков крови в микрососудах с доминировани-

ем шунтовой составляющей и снижению нутритивной перфузии. Выявленные функциональные изменения микроциркуляторного русла могут служить одной из причин гипоксии тканей при СД, снижения их жизнеспособности вплоть до развития трофических язв.

Внедрение оценки функционального состояния микроциркуляторного русла при СД может способствовать ранней доклинической диагностике трофических осложнений, способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-7168.2016.8, а также при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-41-590560.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diabetes Atlas. 7th edition. International Diabetes Federation; 2015. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. *Bornfeldt K.E.* Uncomplicating the macrovascular complications of diabetes: the 2014 Edwin Bierman Award Lecture // *Diabetes*. 2015. V. 64. № 8. P. 2689.
3. *Коненков В.И., Климонтов В.В.* Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. 2012. № 4. С. 17.
4. *Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В.* Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014. Т. 69. № 5–6. С. 107.
5. *Хачаянц Н.Ю.* Диабетическая полинейропатия // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 3. С. 87.
6. *Bowling F.L., Rashid S.T., Boulton A.J.M.* Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. V. 11. № 10. P. 606.
7. *Lal C., Unni S.N.* Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2015. V. 53. № 6. P. 557.
8. *Глазков А.А., Куликов Д.А., Древаль А.В.* Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 31. С. 7.
9. *Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernbo K.* Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* 1999. V. 57. № 3. P. 298.
10. *Kvandal P., Sheppard L., Landsverk S.A. et al.* Impaired cerebrovascular reactivity after acute traumatic brain injury can be detected by wavelet phase coherence analysis of the intracranial and arterial blood pressure sig-

- nals // Journal of Clinical Monitoring and Computing 2013. V. 27. № 4. P. 375.
11. *Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al.* Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines // *Microvasc. Res.* 2003. V. 65. № 3. P. 160.
  12. *Schmid-Schönbein H., Ziege S., Greb R. et al.* Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // *Int. J. Microcirc.* 1997. Clin. Exp. V. 17. № 6. P. 346.
  13. *Söderström T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H.* Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 284. № 5. P. H1638.
  14. *Крупаткин А.И.* Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи // *Физиология человека.* 2006. Т. 32. № 5. С. 95.
  15. *Крупаткин А.И.* Колебания кровотока частотой около 0.1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 2. С. 60.
  16. *Mück-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hage D. et al.* Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin // *Microvasc. Res.* 1996. V. 52. № 1. P. 69.
  17. *Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D.* Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999. V. 46. № 10. P. 1230.
  18. *Крупаткин А.И.* Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека // *Физиология человека.* 2008. Т. 34. № 3. С. 70.
  19. *Новикова И.Н., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И.* Функциональное состояние микроциркуляторно-тканевых систем при холодной прессорной пробе // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 6. С. 95.
  20. *Johnson J.M., Minson S.T., Kellogg Jr. D.L.* Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation // *Comprehensive Physiology.* 2014. V. 4. № 1. P. 33.
  21. *Colberg S.R., Parson H.K., Nunnold T. et al.* Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes // *Microvasc. Res.* 2006. V. 71. № 2. P. 121.
  22. URL: <http://www.lazma.ru/rus/catalog/index.php?rubrid=1>.
  23. *Tankanag A.V., Chemeris N.K.* A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* 2009. V. 54. № 19. P. 5935.
  24. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. 496 с.
  25. *Dunaev A.V., Sidorov V.V., Krupatkin A.I. et al.* Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms // *Physiological Measurement.* 2014. V. 35. № 4. P. 607.
  26. *Segal S.* Regulation of Blood Flow in the Microcirculation // *Microcirculation.* 2005. V. 12. № 1. P. 33.
  27. *Bucala R., Tracey K.J., Cerami A.* Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes // *J. Clin. Invest.* 1991. V. 87. № 2. P. 432.
  28. *Funk S.D., Yurdagul A., Orr A.W.* Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes // *International Journal of Vascular Medicine.* 2012. V. 2012. P. 569654.
  29. *Chakravarthy U., Hayes R.G., Stitt A.W. et al.* Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products // *Diabetes.* 1998. V. 47. № 6. P. 945.

## Functional Changes of Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes

**M. A. Filina\*, E. V. Potapova, I. N. Makovik, E. V. Zharkih, V. V. Dremine, E. A. Zherebtsov, A. V. Dunaev, V. V. Sidorov, A. I. Krupatkin, E. A. Alimicheva, G. I. Masalygina, V. F. Muradyan**

\*E-mail: [marya-filina-2015@ya.ru](mailto:marya-filina-2015@ya.ru)

The paper shows the possibility of using laser Doppler flowmetry method for the assessment of system of blood microcirculation in the lower limbs of patients with diabetes mellitus. A series of experimental studies involving 76 patients with diabetes and 46 healthy volunteers was carried out. The state of peripheral blood flow was assessed during the local heating tests with different temperature regimes. The wavelet analysis of LDF-grams was used to evaluate the adaptive changes of microcirculation during the temperature tests. Based on the obtained data, it is revealed that the proposed methodology in form of the application of heating tests and use of the wavelet transform in the analysis of LDF-grams allows us to evaluate adaptation processes in the microcirculatory bed during thermal tests and also to detect pre-clinical stage of trophic disorders.

**Keywords:** non-invasive diagnostics, diabetes mellitus, laser Doppler flowmetry, blood microcirculation, heating test.