

А.В. ДУНАЕВ

## МЕТОД ОЦЕНКИ АДАПТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМАХ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

**Аннотация.** Данная работа направлена на разработку нового метода оценки адаптивных изменений в микроциркуляторно-тканевых системах организма человека при различных нагрузках (например, спортивные нагрузки или физиологические стрессы), основанного на анализе осцилляций микроциркуляторного кровотока и тканевой сатурации, измеренных методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии (ОТО). В исследовании приняли участие восемь здоровых добровольцев в возрасте 21–49 лет. Измерения проводились на ладонной поверхности среднего пальца правой руки и медиальной поверхности нижней части предплечья. Ритмические колебания ЛДФ и ОТО изучали с помощью вейвлет-анализа. Анализ данных выявил резонансные и синхронизированные колебания в сигналах ЛДФ и ОТО в миогенном диапазоне как адаптивное изменение в результате реакции на физическую нагрузку или психоэмоциональный стресс.

**Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия, микроциркуляторно-тканевые системы, вазомоции, потребление кислорода, адаптивные изменения.

### Введение.

Уровень стресса является одним из важных показателей здоровья человека. Хотя известно, что наличие определенных уровней стресса в течение небольшого промежутка времени не несет вреда организму, хронический стресс может приводить к развитию ряда заболеваний. В предыдущих работах было показано, что хронический стресс ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1] и гипертензии [2]. В связи с этим существует потребность в разработке методов эффективного мониторинга стрессовых состояний и реализующих их устройств.

Микроциркуляторно-тканевые системы (МТС) организма человека подвержены постоянной динамической адаптации, регулируемой гемодинамическими и метаболическими стимулами [3] к изменяющимся состояниям организма. Оценивая адаптивные изменения в МТС, можно получать ценную диагностическую информацию в том числе и о стрессовых состояниях. Оптические методы в настоящее время являются наиболее перспективными с точки зрения разработки новых неинвазивных технологий для оценки состояния МТС. Одним из наиболее часто применяемых методов функциональной диагностики МТС является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [4, 5]. Метод ЛДФ основан на зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от тканей излучения [6]. Результаты измерений методом ЛДФ в виде «показателя микроциркуляции крови» ( $I_m$ ), или «перфузии», оцениваются в относительных единицах перфузии (пф.ед.) и представляют собой сложный, непериодический процесс. Переменная составляющая ЛДФ-сигнала содержит информацию о модуляции кровотока. Используя вейвлет-анализ для обработки ЛДФ-сигнала, можно получить информацию о состоянии различных механизмов микрогемодинамической регуляции. В настоящий момент в составе сигнала ЛДФ принято выделять 5 основных факторов регуляции периферического кровотока, каждый из которых находится в определенном частотном диапазоне. К активным факторам относятся: эндотелиальные (0,0095–0,02 Гц) – обуславливаются эндотелиальной активностью [7, 8], нейрогенные (0,021–0,046 Гц) – обуславливаются нейрогенной симпатической адренергической активностью [9, 10], и миогенные (0,047–0,145 Гц) – возникают в результате миогенной активности [11]. К пассивным факторам относятся дыхательные (0,2–0,4 Гц) и сердечные (0,8–1,6 Гц) колебания, которые формируются в результате естественных физиологических процессов – дыхания и сердцебиения [12].

Другим широко применяемым методом для диагностики функционального состояния МТС является оптическая тканевая оксиметрия (ОТО). Метод основан на принципах абсорбционной спектроскопии и позволяет проводить неинвазивный мониторинг микрогемодинамики, а также оценивать транспорт и утилизацию кислорода системой микроциркуляции крови [13]. В отличие от метода пульсоксиметрии, который измеряет лишь сатурацию артериальной крови ( $S_aO_2$ ), метод ОТО предоставляет гораздо больше информации для клинической медицины [14–16]. Посредством данного метода представляется возможным рассчитать относительный объем всех фракций гемоглобина в объеме ткани (объем крови –

$V_b$ , %) и насыщение кислородом микроциркуляторного русла, содержащего как окси-, так и дезоксигемоглобин (тканевая сатурация –  $S_tO_2$ , %). Так как сигнал ОТО в значительной степени зависит от изменений гемодинамики, то, как и в случае ЛДФ-сигнала, вейвлет анализ осцилляций регистрируемых параметров в ОТО может содержать в себе полезную диагностическую информацию о состоянии МТС. Научная литература на данный момент всё ещё не содержит достаточного количества примеров исследований колебаний в составе сигнала, регистрируемого в ОТО [17, 18]. Ранее было показано, что можно отследить когерентность в одновременно зарегистрированных колебаниях ЛДФ- и ОТО-сигналов [19]. Кроме того, было продемонстрировано, что степень когерентности сигналов зависит от многих факторов, включая область исследования и даже расовую принадлежность [20].

Мультипараметрический подход, основанный на одновременном использовании нескольких диагностических методов для получения большей информации о функциональном состоянии различных органов и систем организма, хорошо зарекомендовал себя в различных приложениях клинической медицины, в том числе при диагностике заболеваний, связанных с нарушениями в МТС [21, 22]. Таким образом, используя вейвлет-анализ одновременно зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов, можно получать ценную диагностическую информацию о многих процессах, происходящих в организме, в частности, можно оценивать адаптивные изменения в МТС в условиях физической, физиологической или психоэмоциональной нагрузки. Известны работы, в которых оценивалось влияние небольших физических нагрузок на изменение параметров системы микроциркуляции крови при помощи метода ЛДФ. Так, например, в работе Kvernmo и др. было показано увеличение вклада колебаний с частотой около 0,1 Гц в общий спектр сигнала ЛДФ, вызванное физической нагрузкой в виде упражнений на беговой дорожке [23]. Также ЛДФ часто применяется для анализа адаптации микроциркуляторного кровотока к различным мышечным нагрузкам. Такой анализ может быть полезен при диагностике расстройств микроциркуляции, возникающих в результате патологических нарушений в организме [24]. Изменения колебаний в системе микроциркуляции крови при выполнении упражнений, связанные с изменением гемодинамики и тканевой оксигенации, исследовались также с помощью других методов биофотоники, например – спектроскопии в ближней инфракрасной области [25]. Исследования изменений сигнала ЛДФ под воздействием психоэмоционального стресса также осуществлялись [26-28], хотя и в меньших объемах, возможно, вследствие сложностей в методологии подобных исследований.

Целью данной работы явилось разработать новый подход к оценке адаптационных процессов при оказании на организм различных нагрузок (спортивные и физиологические стрессы), основанный на анализе колебаний микроциркуляторного кровотока и тканевой сатурации, зарегистрированных одновременно методами ЛДФ и ОТО.

#### Материалы и методы исследования.

Исследования проводились с использованием многофункционального лазерного неинвазивного диагностического комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА»), включающего каналы, реализующие методы ЛДФ и ОТО на длинах волн ближнего инфракрасного (1064 нм), красного (640 нм) и зеленого (532 нм) диапазонов, и позволяющего одновременно регистрировать параметры  $I_m$ ,  $S_tO_2$  и  $V_b$  в объеме ткани примерно 3–5 мм<sup>3</sup> (с расстоянием между волокнами источника и детектора около 1 мм) [29].

В канале ЛДФ реализована стандартная двухканальная схема регистрации, при которой показатель микроциркуляции крови измеряется в соответствии со следующим уравнением [4, 30]:

$$I_m = \frac{k \int f \cdot V(f) df}{\int V(f) df}, \quad (1)$$

где  $k$  – коэффициент устройства (калибровочный коэффициент),  
 $f$  – значение доплеровской частоты, а  $V(f)$  – амплитуда доплеровского сигнала.

Канал ОТО комплекса «ЛАКК-М» рассчитывает параметры  $S_tO_2$  и  $V_b$  в соответствии со следующей методологией. Тканевая сатурация определяется как процентный состав оксигемоглобина в сумме только двух фракций гемоглобина – оксигемоглобина и дезоксигемоглобина [31]:

$$S_tO_2 = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hb}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где молярная концентрация  $HbO_2$  в крови обозначена как  $C_{HbO_2}$ , а общая молярная концентрация всех фракций гемоглобина в крови, включая  $HbO_2$ , обозначена как сумма  $C_{HbO_2}$  и  $C_{Hb}$ .

Тогда можно рассчитать параметр  $V_b$  следующим образом:

$$V_b = \frac{C_{Hb} + C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hb} + C_{other}} \cdot 100\%, \quad (3)$$

где  $C_{other}$  – молярная концентрация всех вторичных клеточных структур в исследуемом объеме ткани.

Значение молярной концентрации определяется поглощением биологической тканью излучения на разных длинах волн. На основе известного закона Бера–Ламберта и с учетом многокомпонентности биоткани коэффициент поглощения рассчитывается по следующей формуле:

$$\mu_a(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \cdot C_i, \quad (4)$$

где  $\varepsilon_i(\lambda)$  – молярный коэффициент экстинкции для компонента биохимической среды  $i$ , а  $C_i$  – молярная концентрация компонента  $i$  в исследуемой области.

Во время реализации функции ОТО этого устройства используются две длины волны (640 и 532 нм). Принимая во внимание определенные ограничения, молярные концентрации фракций гемоглобина, жизненно важные для расчета  $S_tO_2$  и  $V_b$ , могут быть рассчитаны с использованием следующих уравнений [32, 33]:

$$\begin{aligned} \mu_a(\lambda_1) &= \varepsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \cdot C_{HbO_2} + \varepsilon_{other}(\lambda_1) \cdot C_{other}, \\ \mu_a(\lambda_2) &= \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) \cdot C_{HbO_2} + \varepsilon_{other}(\lambda_2) \cdot C_{other}, \end{aligned} \quad (5)$$

где  $\varepsilon_{other}(\lambda_j)$  – суммарный молярный коэффициент поглощения света на разных длинах волн для всех других структур кожи.

В экспериментальных исследованиях приняли участие 8 добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических заболеваний в анамнезе в возрасте 21–49 лет. Характеристики исследуемой группы приведены в таблице 1. Исследования включали одновременную регистрацию параметров ЛДФ ( $I_m$ ), ОТО ( $S_tO_2$ ) и пульсоксиметрии ( $S_aO_2$ ) в течение базового теста (БТ) длительностью 3 мин. Исследование проводилось примерно в одно и то же время суток (около 12:00), чтобы избежать влияния циркадных ритмов на кровообращение, при комнатной температуре окружающей среды в положении сидя после 30-минутного периода отдыха. Предварительно у исследуемых добровольцев измеряли температуру в области интереса при помощи инфракрасного термометра. Все зарегистрированные температуры находились в диапазоне нормальных значений 34–36 °С. Измерения проводились на внутренней (ладонной) поверхности правого среднего пальца. Эта область была выбрана потому, что она богата артериовенозными анастомозами (АВА) и вариабельность сигнала ЛДФ меньше, чем в ткани с меньшим количеством шунтов [34]. Следует подчеркнуть, что эта область регулируется почти исключительно вегетативной нервной системой и очень чувствительна к адаптивным изменениям. Кроме того, исследования проводились в области, почти полностью лишенной АВА – на медиальной поверхности нижней части предплечья (кожа без АВА), характеризующейся более высоким нутритивным кровотоком.

Таблица 1 – Характеристики исследуемой группы и количество исследований.

№	Возраст, лет	Пол	Длительность исследования, месяцев	Количество БТ		Количество БТ после спорта
				с АВА	без АВА	
1	36	М	6	80	41	20
2	29	Ж	1	19	–	–
3	49	М	2	23	5	–
4	20	М	1	18	14	–
5	23	М	2	27	25	–
6	29	Ж	4	34	31	–
7	24	Ж	2	22	21	–
8	23	М	3	25	17	–
Всего:	29±9,5	–	–	248	154	20
Итого:						402

Для разностороннего изучения адаптивных изменений МТС в стрессовых условиях часть добровольцев изучалась в течение более длительного периода времени и при разных физических нагрузках.

Таким образом, участник мужского пола в возрасте 36 лет (волонтер № 1) был изучен в течение 6 месяцев, сделав в общей сложности 100 записей на коже с АВА ( $n = 100$ ): 60 БТ и 20 записей «до и после» для мониторинга последствий физических упражнений, в данном случае плавания (500 м) с температурой воды в бассейне около 25–27 °С, что можно рассматривать как форму стресса для изучения адаптационных изменений. Показания снимались через 20–30 мин после тренировки, при этом температура кожи регистрировалась в диапазоне 34–35 °С. В дополнение к контрольным тестам, записанным до плавания, дополнительные записи БТ производились в течение около часа после каждого сеанса (с интервалами около 10 мин). Таким образом, эксперименты, основанные на спортивной нагрузке, насчитывают 183 записи БТ. Однако, поскольку адаптивные изменения под спортивной нагрузкой были зарегистрированы на добровольце без предварительной спортивной тренировки, только данные из 20 базовых тестов ( $n = 20$ ), зарегистрированных в первые две недели тренировки, использовались для анализа и расчета скорости потребления кислорода. Исследования данного добровольца также проводились на коже без АВА ( $n = 41$ ).

Другой участник (волонтер № 2) изучался в течение одного месяца, с результатом всего 19 исследований только на коже с АВА. Для остальных добровольцев (№ 3–8) были проведены только БТ в обеих точках интереса (кожа с АВА и без), и они не подвергались дополнительным физическим или физиологическим нагрузкам. Исследования этих добровольцев проводились 5 раз в неделю (когда это было возможно) примерно в одно и то же время суток и всегда следовали методике, описанной выше. Измерения проводились в условиях физиологического и психологического покоя. Все добровольцы были опрошены об их психоэмоциональном состоянии до начала тестирования.

Для оценки колебательной составляющей  $I_m$  и  $S_tO_2$  использовался спектральный вейвлет-анализ колебаний (программное обеспечение 3.0.2.384, LAZMA, Россия). В этой программе используется непрерывное вейвлет-преобразование, а в качестве вейвлета-анализа используется комплекснозначный вейвлет Морле [35, 36].

Особый интерес представляет анализ и сравнение скорости потребления кислорода в ткани при нормальных условиях и при адаптационных изменениях, сопровождающихся симпатическим вазомоторным рефлексом (синхронизация и резонанс миогенных колебаний в перфузии и тканевой сатурации). Это особенно интересно, поскольку ранее была выявлена связь между активацией вазомоций и потреблением кислорода [37]. В соответствии с методологией, подробно изложенной в статье [38], и, используя данные спектрального вейвлет-анализа  $I_m$ - и  $S_tO_2$ -графиков, для всех 8 добровольцев рассчитывались: нутритивный кровоток ( $I_{mn}$ ) и другие показатели микроциркуляторного русла (амплитуды осцилляций, показатель шунтирования) и параметры тканевого дыхания – показатель экстракции ( $OE$ ) и потребления кислорода ( $OC$ ) в тканях.

### Результаты и обсуждение.

Анализ полученных данных продемонстрировал появление синхронизации и резонанса вазомоций в ЛДФ- и ОТО-сигналах в диапазоне миогенных колебаний при адаптационных изменениях – например, стрессовых ситуациях или в качестве реакции на спортивную нагрузку. Типичная форма графиков перфузии и тканевой сатурации, а также результаты вейвлет-анализа этих сигналов при адаптивных изменениях в коже с АВА представлены на рисунке 1.

Для добровольца №1 с самой большой выборкой зарегистрированных данных на рисунке 2 для участка на коже с АВА приведены результаты анализа нормированных на СКО амплитуд миогенных колебаний для перфузии  $(\delta I_m)'_m$  и тканевой сатурации  $(\delta S_tO_2)'_m$  (соответственно рисунки а и б), а также значения нутритивного кровотока и показателя потребления кислорода (рисунки в и г соответственно).

Данные, полученные для добровольца №1, представляли 41 случай (20 из которых были после физической нагрузки) синхронизации и резонанса вазомоций в микрососудистом кровотоке и тканевой сатурации из общего количества 100 зарегистрированных измерений кожи, содержащей АВА.

В общей выборке (по всем 8 добровольцам) было обнаружено, что в 60 из 248 измерений с кожи, содержащей АВА, и 26 из 154 измерений в коже без АВА наблюдались случаи синхронизации колебаний в миогенном диапазоне. На рисунке 3 для общей выборки

представлены значения нутритивного кровотока (а и б) и показателя потребления кислорода (в и г) для 2-х областей кожи (с АВА и без) соответственно.

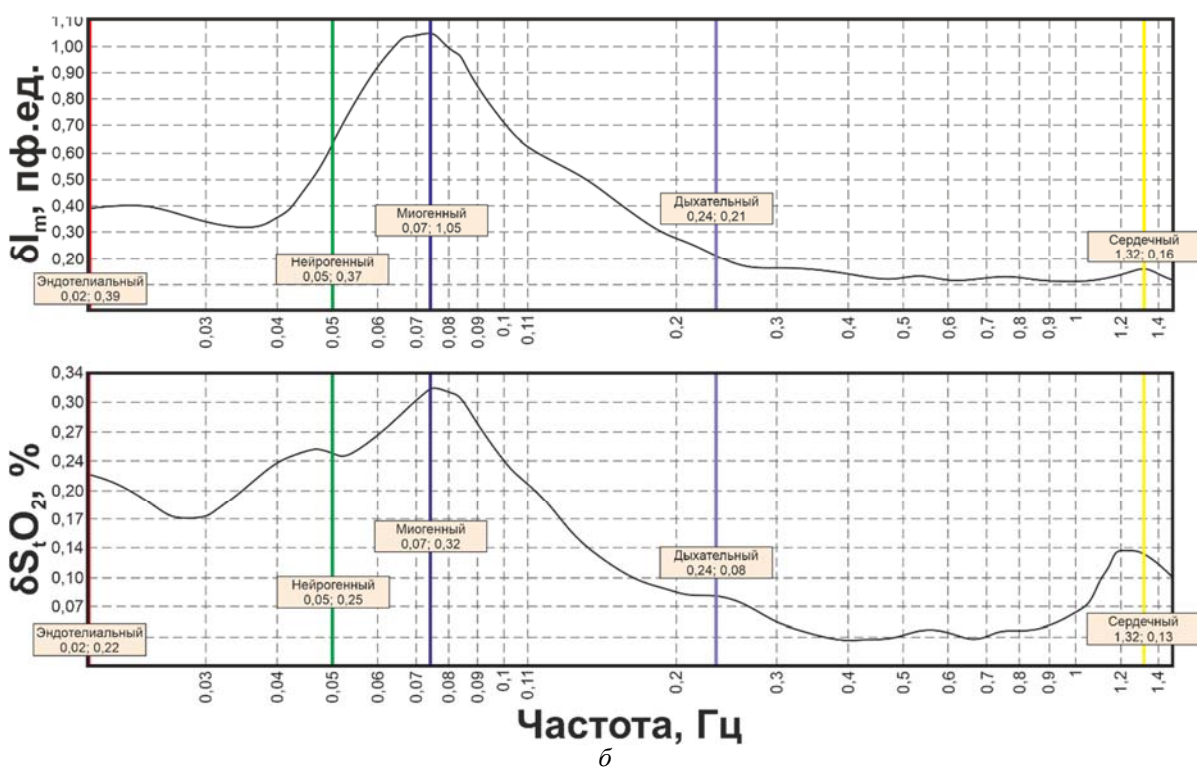
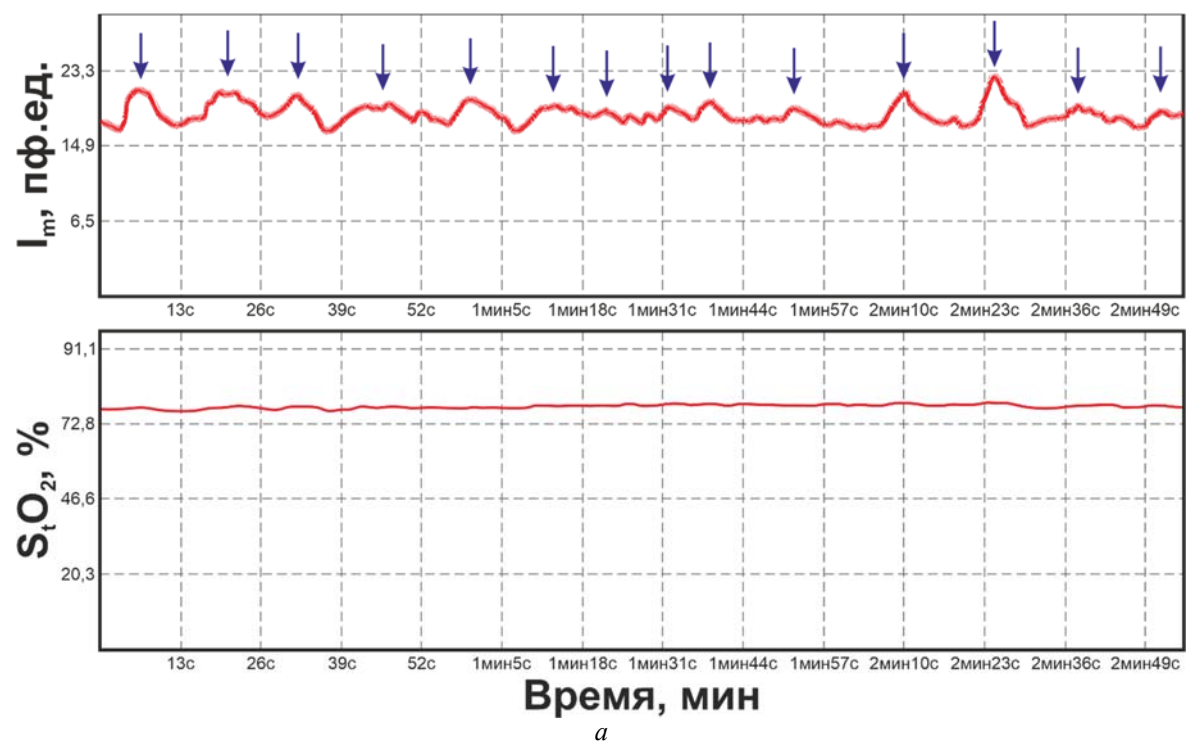
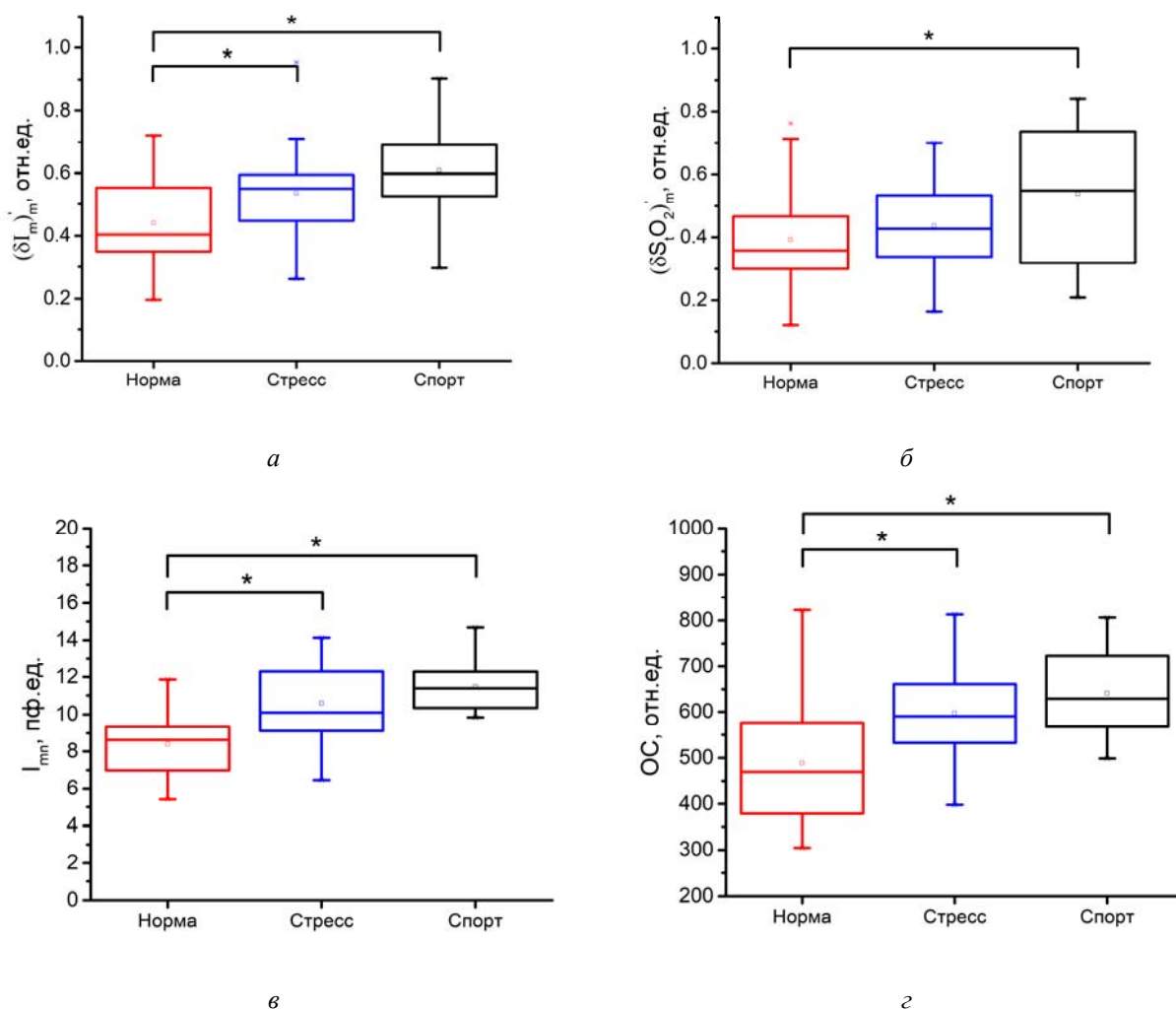


Рисунок 1 – (а) Графики перфузии и тканевой сатурации в случаях миогенных колебаний, представленные на ЛДФ-грамме с помощью ↓ и (б) типичный пример резонанса и синхронизированных ритмов ( $f_m=0,074$  Гц) перфузии  $(\delta I_m)_m=1,05$  пф.ед. и тканевой сатурации  $(\delta S_tO_2)_m=0,32\%$  в диапазоне миогенных частот при адаптивных изменениях

Полученные различия в результатах измерений с разных участков кожи можно объяснить их отличающимися морфологическими свойствами и механизмами регуляции микрососудистого кровотока. Зоны с АВА функционально связаны с реализацией терморегуляторного гомеостаза и почти исключительно регулируются симпатической адренергической нервной системой [39]. Широко известно, что значения перфузии и

внутрисосудистого давления микрососудов кожи обычно выше в областях, содержащих АВА. Зоны кожи без АВА характеризуются более низким кровотоком в микрососудах и более высоким вкладом венозного компонента.

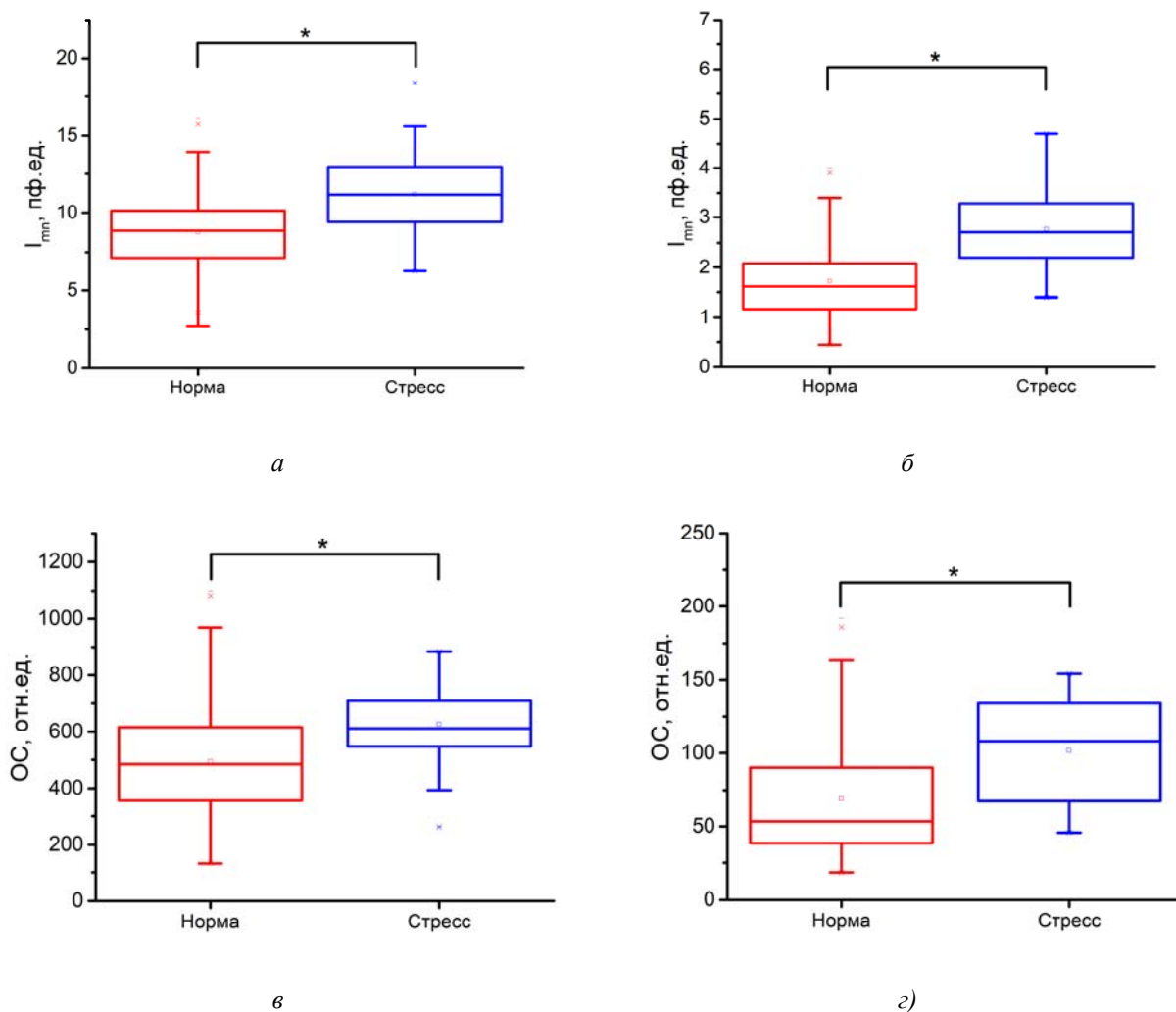


\* статистически значимые отличия параметров ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормальным состоянием, вычисленные по тесту Манна-Уитни (для всех показателей, кроме  $I_{mn}$ , для которого отличия получены по t-тесту)

Рисунок 2 – Результаты анализа нормированных амплитуд миогенных колебаний для перфузии  $(\delta I_m)'_m$  и тканевой сатурации  $(\delta S_t O_2)'_m$  (а и б соответственно) и значения нутритивного кровотока (в) и показателя потребления кислорода (г) для добровольца №1

Согласно полученным данным (рисунки 2 и 3), при адаптивных изменениях наблюдается значительное увеличение нутритивного кровотока ( $I_{mn}$ ) в зонах с АВА. Показатель экстракции кислорода не изменялся как в зонах с АВА, так и в зонах без АВА. Следовательно, увеличение скорости потребления кислорода было связано с увеличением перфузии, а не с увеличением  $OE$ . Можно предположить, что адаптивные изменения естественным образом приводят к усилению потребления кислорода в зонах с АВА. Случаи синхронизации миогенных ритмов ЛДФ- и ОТО-сигналов значительно чаще наблюдались в зонах с АВА, что скорее всего обусловлено большим количеством вегетативных нервов в этих зонах, которые очень чувствительны к адаптивным изменениям. Кроме того, адаптивные изменения, вызванные спортом, проявлялись более отчетливо на ранних стадиях физической подготовки (первые 2-3 недели). Так, например, на рисунке 4 представлены типовые графики изменений  $I_{mn}$  до и после сеанса плавания для добровольца №1 в начале периода тренировок (1 месяц), в середине (2 месяц) и ближе к концу периода исследований (3 месяц). После сеанса плавания записи сигнала ЛДФ (БТ длительностью 3 мин) производились примерно в течение 40-60 мин с интервалом 10 мин между БТ. Соответственно, первое измерение после окончания

сеанса плавания обозначено БТ1, следующие – БТ2 и БТ3. Полученный оценочный результат демонстрирует процесс адаптации МТС к физическим нагрузкам на организм.



\* статистически значимые отличия параметров ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормальным состоянием (для  $I_{mn}$  получены по t-тесту, для OC – по тесту Манна-Уитни)

Рисунок 3 – Значения nutritивного кровотока (а и б) и показателя потребления кислорода (в и г) для 2-х областей кожи (с АВА и без) соответственно для всех 8 добровольцев

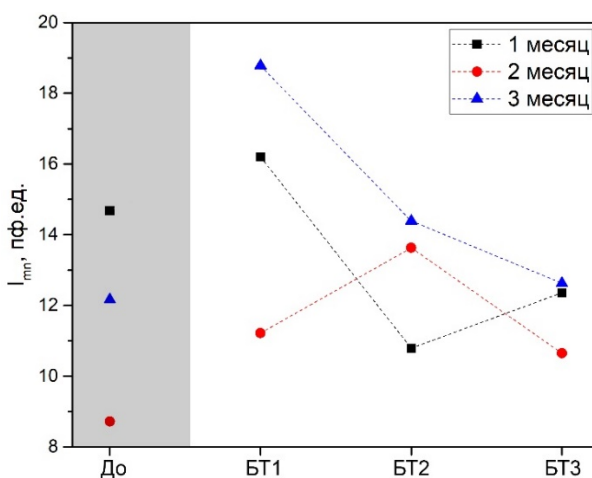


Рисунок 4 – Графики изменения nutritивного кровотока до и после сеанса плавания

Результаты проведенных исследований по оценке адаптивных изменений, вызванных стрессом и/или физическими нагрузками, подтверждают выдвинутую ранее гипотезу о том,



что во время резонанса и синхронизации колебаний кровотока и тканевой сатурации в миогенном диапазоне потребление кислорода тканями повышается по сравнению с нормальными условиями. Во всех случаях показатель шунтирования снижался в условиях стресса и физических нагрузок, тем самым подтверждая снижение роли АВА в кровообращении как один здоровый физиологический ответ на стресс. В связи с этим предлагается использовать амплитуду миогенных колебаний в качестве маркера адаптивных изменений (с указанием стрессовых условий). Увеличение амплитуды миогенного ритма отражает модуляцию гидростатического давления в капиллярах, что приводит к увеличению диффузии кислорода в ткани и, следовательно, к изменениям тканевой сатурации. На рисунке 5 представлена упрощенная схема алгоритма выявления наличия адаптивных изменений в МТС организма человека (без расчёта комплексных параметров тканевого дыхания согласно [38]).

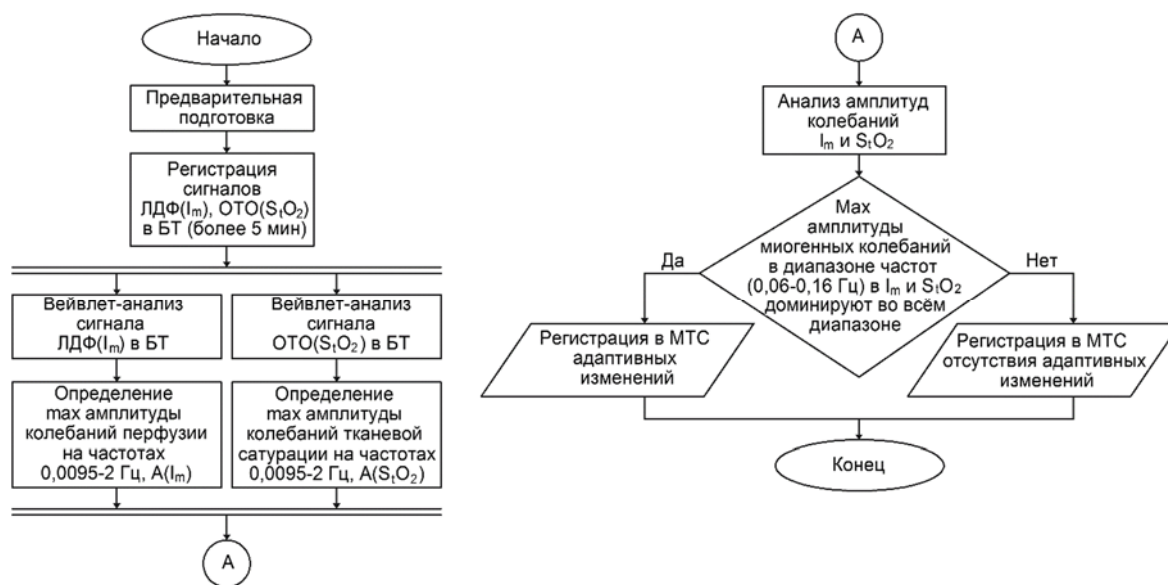


Рисунок 5 – Схема алгоритма выявления наличия адаптивных изменений в МТС

Таким образом, анализ записанных временных фрагментов в нормальных условиях, во время стресса и при осуществлении спортивных нагрузок показал отчетливые различия в частоте миогенных колебаний в графиках перфузии и тканевой сатурации. Как показывают полученные данные, частота сигнала тканевой сатурации, соответствующая колебаниям кровотока в миогенном диапазоне, и вазомоции в ЛДФ-сигнале увеличиваются при адаптивных изменениях (в направлении так называемой центральной частоты миогенных колебаний – 0,1 Гц), что особенно выражено в случае реакции на спортивную нагрузку. Причиной тому могут являться более высокие уровни адаптивных изменений, вызывающие более интенсивную и четкую синхронизацию вазомоций.

### Выводы.

Анализ полученных данных продемонстрировал увеличение резонанса и синхронизации колебаний ЛДФ- и ОТО-сигналов в миогенном диапазоне как реакцию адаптации к физической нагрузке и, возможно, психоэмоциональному стрессу. Обычно все системы организма (включая кровообращение, дыхание, обмен веществ и т.д.) работают в разных фазах и частотах, демонстрируя нелинейность и независимость. Синхронизация миогенных ритмов во время адаптационных изменений может способствовать увеличению поступления и потребления кислорода в результате увеличения скорости микрососудистого кровотока. Рассчитанные данные тканевого дыхания демонстрируют, что адаптивные изменения приводят к интенсификации потребления кислорода в зонах с АВА в связи с повышенной перфузией. Кроме того, поскольку эти зоны обладают богатой вегетативной иннервацией, они очень чувствительны к адаптивным изменениям, что приводит к более высокой частоте синхронизации миогенного ритма микрососудистого кровотока и насыщения кислородом. Во время адаптационных изменений синхронизация увеличивается, тем самым уменьшается свобода регуляции микрососудистого кровотока.

Предложенный в настоящей работе метод оценки тканевого дыхания и микроциркуляции крови при адаптивных изменениях, основанный на использовании



синхронизации ритмов кровотока и тканевой сатурации, наблюдаемых в данных ЛДФ и ОТО, показал себя весьма информативным для исследования ответа МТС организма человека на различные физические и физиологические нагрузки. Изученные параметры регуляции МТС, особенно при стрессах и адаптационных изменениях, могут быть применены в клинике различных заболеваний, связанных с нарушениями сосудистой функции, а также для оценки неврологических расстройств. Стоит также отметить, что предлагаемый подход перспективен как в медицине труда, например, для оценки стресс-устойчивости операторов и работников с повышенной психоэмоциональной нагрузкой, так и в спортивной медицине для оценки резервных возможностей организма и индивидуализации тренировочного процесса. Хочется особо подчеркнуть, что данный метод может найти широкое применение в ПО носимых устройств (например, [40]), особенно в период карантинных мероприятий во время пандемий различных инфекций.

*Часть работы выполнена при финансовой поддержке проектов – Минобрнауки РФ (базовая часть государственного задания № 310, проект ГЗ-14/9) и FP7 EU IAPP (MEDILASE, №251531).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pickering T. G. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease // *Current hypertension reports*. 2001. Vol. 3, № 3. – P. 249-254.
2. Esler M. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress / M. Esler, N. Eikelis, M. Schlaich, G. Lambert, M. Alvarenga, T. Dawood, D. Kaye, D. Barton, C. Pier, L. Guo, C. Brenchley, G. Jennings, E. Lambert // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008. Vol. 35, № 4. P. 498-502.
3. Pries A. R., Secomb T. W. Modeling structural adaptation of microcirculation // *Microcirculation*. 2008. Vol. 15, № 8. P. 753-764.
4. Leahy M. J., Nilsson G. E. Laser Doppler flowmetry for assessment of tissue microcirculation: 30 years to clinical acceptance // *Proc. SPIE*. 2010. Vol. 7563. P. 75630E.
5. Daly S. M., Leahy M. J. “Go with the flow”: a review of methods and advancements in blood flow imaging // *Journal of biophotonics*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 217-255.
6. Козлов В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин // *Методическое пособие для врачей*. М. 2012. 32 с.
7. Kvernmo H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvascular research*. 1999. Vol. 57, № 3. P. 298-309.
8. Kvandal P. Impaired cerebrovascular reactivity after acute traumatic brain injury can be detected by wavelet phase coherence analysis of the intracranial and arterial blood pressure signals / P. Kvandal, L. Sheppard, S. A. Landsverk, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen // *Journal of clinical monitoring and computing*. 2013. Vol. 27, № 4. P. 375-383.
9. Söderström T. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / T. Söderström, A. Stefanovska, M. Veber, H. Svensson // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003. Vol. 284, № 5. P. H1638-H1646.
10. Крупаткин А. Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи // *Физиология человека*. 2006. Т. 32, № 5. С. 95-104.
11. Крупаткин А. Колебания кровотока частотой около 0.1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса // *Физиология человека*. 2009. Т. 35, № 2. С. 60-69.
12. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999. Vol. 46, № 10. P. 1230-1239.
13. Рогаткин, Д.А. Физические основы оптической оксиметрии // *Медицинская физика*. 2012. Т. 2. С. 97-114.
14. Amzina M. Combined medical diagnostic system with separated laser-Doppler and reflectance oximeter channels / M. V. Amzina, A. A. Mischev, D. A. Rogatkin, V. V. Sidorov // *Proc. SPIE*. 2006. Vol. 6163. P. 616317.
15. Colquhoun D.A. Non-invasive estimation of jugular venous oxygen saturation: a comparison between near infrared spectroscopy and transcutaneous venous oximetry / D. A. Colquhoun, J. M. Tucker-Schwartz, M. E. Durieux, R. H. Thiele // *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012. Vol. 26, № 2. P. 91-98.
16. Quaresima V., Ferrari M., Fantini S. Accuracy of oxygen desaturation of hemoglobin in muscle by near-infrared oximeters [corrected] // *Medicine and science in sports and exercise*. 2013. Vol. 45, № 6. P. 1217.
17. Thorn C. E., Shore A. C., Matcher S. J. Combined optical and near infrared reflectance measurements of vasomotion in both skin and underlying muscle // *Proc. SPIE*. 2007. Vol. 6434. P. 643421.
18. Thorn C.E. An association between vasomotion and oxygen extraction / C. E. Thorn, H. Kyte, D. W. Slaff, A. C. Shore // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011. Vol. 301, № 2. P. H442-H449.
19. Bernjak A. Coherence between fluctuations in blood flow and oxygen saturation / A. Bernjak, A. Stefanovska, P. V. McClintock, P. J. Owen-Lynch, P. B. Clarkson // *Fluctuation and Noise Letters*. 2012. Vol. 11, № 01. P. 1240013.

20. Abdulhameed Y. A., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Race-specific differences in the phase coherence between blood flow and oxygenation: A simultaneous NIRS, white light spectroscopy and LDF study // *Journal of Biophotonics*. 2020. Vol. 13, № 4. P. e201960131.
21. Новикова И.Н. Возможности применения вейвлет-анализа осцилляций параметров микроциркуляторно-тканевых систем при проведении холодовой прессорной пробы на пальцах рук / И.Н. Новикова, В.В. Дремин, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // *Биотехносфера*. 2015. Т. 42, № 6. С. 26-30.
22. Филина М.А. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом / М.А. Филина, Е.В. Потапова, И.Н. Маковик, Е.В. Жарких, В.В. Дремин, Е.А. Жеребцов, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, Е.А. Алимичева, Г.И. Масальгина, В.Ф. Мурадян // *Физиология человека*. 2017. Т. 43, № 6. С. 95-102.
23. Kvernmo H.D. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise / H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, M. Bracic, K. A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvascular research*. 1998. Vol. 56, № 3. P. 173-182.
24. Low B.-H. Impaired Microvascular Response to Muscle Stretching in Chronic Smokers With Type 2 Diabetes / B.-H. Low, Y.-D. Lin, B.-W. Huang, T. Chia, J.-G. Bau, H.-Y. Huang // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. P. 602.
25. Tan Q. Exercise-Induced Hemodynamic Changes in Muscle Tissue: Implication of Muscle Fatigue Exercise-Induced / Q. Tan, Y. Wang, T. L. W. Chen, D. W. C. Wong, F. Yan, Z. Li, M. Zhang // *Applied Sciences*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 3512.
26. Lemne C., Fagrell B. Mental stress induces different reactions in nutritional and thermoregulatory human skin microcirculation: a study in borderline hypertensives and normotensives // *Journal of human hypertension*. 1994. Vol. 8, № 8. P. 559-563.
27. Roustit M. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry / M. Roustit, S. Blaise, C. Millet, J. L. Cracowski // *Microvascular research*. 2010. Vol. 79, № 2. P. 102-108.
28. Fine I., Kaminsky A. V., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations // *Proc. SPIE*. 2016. Vol. 9707. P. 970705.
29. Dunaev A.V. Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood microcirculation / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE*. 2013. Vol. 8572. P. 857205.
30. Obeid A. In vitro comparison of different signal processing algorithms used in laser Doppler flowmetry // *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1993. Vol. 31, № 1. P. 43-52.
31. Крупаткин, А.И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // *Физиология человека*. 2007. Т. 33, № 5. С. 93-101.
32. Heusmann H., Koelzer J.G., Mitic G. Characterization of female breasts in vivo by time-resolved and spectroscopic measurements in the near infrared spectroscopy // *Journal of biomedical optics*. 1996. Vol. 1, № 4. P. 425-435.
33. Khalil, O.S. Metabolites, noninvasive optical measurements of // *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006.
34. Salerud E. Rhythmical variations in human skin blood flow / E. G. Salerud, T. Tenland, G. E. Nilsson, P. A. Oberg // *International journal of microcirculation, clinical and experimental*. 1983. Vol. 2, № 2. P. 91.
35. Tankanag A., Chemeris N. Application of the adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Physics in Medicine & Biology*. 2008. Vol. 53, № 21. P. 5967.
36. Tankanag A. V., Chemeris N. K. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Physics in Medicine & Biology*. 2009. Vol. 54, № 19. P. 5935.
37. Kislukhin V.V. Regulation of oxygen consumption by vasomotion // *Mathematical Biosciences*. 2004. Vol. 191, № 1. P. 101-108.
38. Dunaev A.V. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Physiological Measurement*. 2014. Vol. 35, № 4. P. 607-621.
39. Johnson J. M., Kellogg Jr D. L. Local thermal control of the human cutaneous circulation // *Journal of applied physiology*. 2010. Vol. 109, № 4. P. 1229-1238.
40. Zherebtsov E.A. Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, Y.I. Loktionova, A.I. Zherebtsova, I.E. Rafailov, S.G. Sokolovski, V.V. Sidorov, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE*. 2019. Vol. 11079. P. 1107962.

**Дунаев Андрей Валерьевич**

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

Кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-технологического центра биомедицинской фотоники

302020, г. Орел, Наугорское шоссе, 29

Тел.: +7-4862-41-98-06

E-mail: dunaev@bmccenter.ru

## THE METHOD FOR EVALUATING ADAPTIVE CHANGES IN HUMAN MICROCIRCULATORY-TISSUE SYSTEMS

**Abstract.** *The work is aimed at developing a new approach to assessing adaptive changes in microcirculatory tissue systems when various loads are exerted on the body (sports or physiological stresses), based on the analysis of oscillations in microcirculatory blood flow and tissue oxygen saturation, measured by laser Doppler flowmetry (LDF) and tissue reflectance oximetry (TRO). The study involved eight healthy volunteers aged 21–49 years. Measurements were taken on the palmar surface of the middle finger of the right hand and the medial surface of the lower part of the forearm. The rhythmic oscillations of LDF and TRO were studied using wavelet analysis. Data analysis revealed resonant and synchronized oscillations in the LDF and TRO signals in the myogenic range as an adaptive change as a result of a reaction to physical activity and psychoemotional stress.*

**Keywords:** *laser Doppler flowmetry, tissue reflectance oximetry, microcirculatory tissue systems, vasomotion, oxygen consumption, adaptive changes.*

### BIBLIOGRAPHY

1. Pickering T.G. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease // *Current hypertension reports*. 2001. Vol. 3, № 3. – P. 249-254.
2. Esler M. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress / M. Esler, N. Eikelis, M. Schlaich, G. Lambert, M. Alvarenga, T. Dawood, D. Kaye, D. Barton, C. Pier, L. Guo, C. Brenchley, G. Jennings, E. Lambert // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008. Vol. 35, № 4. P. 498-502.
3. Pries A.R., Secomb T.W. Modeling structural adaptation of microcirculation // *Microcirculation*. 2008. Vol. 15, № 8. P. 753-764.
4. Leahy M.J., Nilsson G. E. Laser Doppler flowmetry for assessment of tissue microcirculation: 30 years to clinical acceptance // *Proc. SPIE*. 2010. Vol. 7563. P. 75630E.
5. Daly S.M., Leahy M.J. “Go with the flow”: a review of methods and advancements in blood flow imaging // *Journal of biophotonics*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 217-255.
6. Kozlov V.I. Laser Doppler flowmetry in assessing the state and disorders of blood microcirculation / V.I. Kozlov, G. A. Azizov, O. A. Gurova, F. B. Litvin // *Methodical manual for doctors*. M. 2012. Vol. 32. (In Russ).
7. Kvernmo H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvascular research*. 1999. Vol. 57, № 3. P. 298-309.
8. Kvandal P. Impaired cerebrovascular reactivity after acute traumatic brain injury can be detected by wavelet phase coherence analysis of the intracranial and arterial blood pressure signals / P. Kvandal, L. Sheppard, S. A. Landsverk, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen // *Journal of clinical monitoring and computing*. 2013. Vol. 27, № 4. P. 375-383.
9. Söderström T. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / T. Söderström, A. Stefanovska, M. Veber, H. Svensson // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003. Vol. 284, № 5. P. H1638-H1646.
10. Krupatkin A.I. The Influence of the Sympathetic Innervation on the Skin Microvascular Tone and Blood Flow Oscillations // *Human Physiology*. 2006. Vol. 32, № 5. P. 584-592.
11. Krupatkin A.I. Blood Flow Oscillations at a Frequency of about 0.1 Hz in Skin Microvessels Do Not Reflect the Sympathetic Regulation of Their Tone // *Human Physiology*. 2009. Vol. 35, № 2. P. 183-191.
12. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999. Vol. 46, № 10. P. 1230-1239.
13. Rogatkin D.A. Physical fundamentals of in vivo laser clinical fluorescence spectroscopy // *Medical physics*. 2014. Vol. 4, № 64. P. 78–96. (In Russ).
14. Amzina M. Combined medical diagnostic system with separated laser-Doppler and reflectance oximeter channels / M.V. Amzina, A.A. Micheev, D.A. Rogatkin, V.V. Sidorov // *Proc. SPIE*. 2006. Vol. 6163. P. 616317.
15. Colquhoun D.A. Non-invasive estimation of jugular venous oxygen saturation: a comparison between near infrared spectroscopy and transcutaneous venous oximetry / D.A. Colquhoun, J.M. Tucker-Schwartz, M.E. Durieux, R.H. Thiele // *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012. Vol. 26, № 2. P. 91-98.
16. Quaresima V., Ferrari M., Fantini S. Accuracy of oxygen desaturation of hemoglobin in muscle by near-infrared oximeters [corrected] // *Medicine and science in sports and exercise*. 2013. Vol. 45, № 6. P. 1217.
17. Thorn C.E., Shore A.C., Matcher S.J. Combined optical and near infrared reflectance measurements of vasomotion in both skin and underlying muscle // *Proc. SPIE*. 2007. Vol. 6434. P. 643421.
18. Thorn C.E. An association between vasomotion and oxygen extraction / C.E. Thorn, H. Kyte, D.W. Slaff, A.C. Shore // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011. Vol. 301, № 2. P. H442-H449.
19. Bernjak A. Coherence between fluctuations in blood flow and oxygen saturation / A. Bernjak, A. Stefanovska, P.V. McClintock, P.J. Owen-Lynch, P.B. Clarkson // *Fluctuation and Noise Letters*. 2012. Vol. 11, № 01. P. 1240013.
20. Abdulhameed Y.A., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Race-specific differences in the phase coherence between blood flow and oxygenation: A simultaneous NIRS, white light spectroscopy and LDF study // *Journal of Biophotonics*. 2020. Vol. 13, № 4. P. e201960131.

21. Novikova I.N. Possibilities of applying wavelet analysis of oscillations of microcirculatory-tissue systems parameters during cold pressor testing on the fingers / I.N. Novikova, V.V. Dremin, A.V. Dunaev, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov // *Biotechnosphere*. 2015. Vol. 42, No. 6. P. 26-30. (In Russ).
22. Filina M.A. Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus / M.A. Filina, E.V. Potapova, I.N. Makovik, E.V. Zharkih, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, E.A. Alimicheva, G.I. Masalygina and V.F. Muradyan // *Human physiology*. 2017. Vol. 43, № 6. P. 693-699.
23. Kvernmo H.D. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise / H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, M. Bracic, K. A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvascular research*. 1998. Vol. 56, № 3. P. 173-182.
24. Low B.-H. Impaired Microvascular Response to Muscle Stretching in Chronic Smokers With Type 2 Diabetes / B.-H. Low, Y.-D. Lin, B.-W. Huang, T. Chia, J.-G. Bau, H.-Y. Huang // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. P. 602.
25. Tan Q. Exercise-Induced Hemodynamic Changes in Muscle Tissue: Implication of Muscle Fatigue Exercise-Induced / Q. Tan, Y. Wang, T. L. W. Chen, D. W. C. Wong, F. Yan, Z. Li, M. Zhang // *Applied Sciences*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 3512.
26. Lemne C., Fagrell B. Mental stress induces different reactions in nutritional and thermoregulatory human skin microcirculation: a study in borderline hypertensives and normotensives // *Journal of human hypertension*. 1994. Vol. 8, № 8. P. 559-563.
27. Roustit M. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry / M. Roustit, S. Blaise, C. Millet, J. L. Cracowski // *Microvascular research*. 2010. Vol. 79, № 2. P. 102-108.
28. Fine I., Kaminsky A. V., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations // *Proc. SPIE*. 2016. Vol. 9707. P. 970705.
29. Dunaev A.V. Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood microcirculation / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE*. 2013. Vol. 8572. P. 857205.
30. Obeid A. In vitro comparison of different signal processing algorithms used in laser Doppler flowmetry // *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1993. Vol. 31, № 1. P. 43-52.
31. Krupatkin A.I. Dynamic Oscillatory Circuit of Regulation of Capillary Hemodynamics // *Human Physiology*. 2007. Vol. 33, № 5. P. 595-602.
32. Heusmann H., Koelzer J. G., Mitic G. Characterization of female breasts in vivo by time-resolved and spectroscopic measurements in the near infrared spectroscopy // *Journal of biomedical optics*. 1996. Vol. 1, № 4. P. 425-435.
33. Khalil, O.S. Metabolites, noninvasive optical measurements of // *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006.
34. Salerud E. Rhythmical variations in human skin blood flow / E. G. Salerud, T. Tenland, G. E. Nilsson, P. A. Oberg // *International journal of microcirculation, clinical and experimental*. 1983. Vol. 2, № 2. P. 91.
35. Tankanag A., Chemeris N. Application of the adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Physics in Medicine & Biology*. 2008. Vol. 53, № 21. P. 5967.
36. Tankanag A. V., Chemeris N. K. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Physics in Medicine & Biology*. 2009. Vol. 54, № 19. P. 5935.
37. Kislukhin V.V. Regulation of oxygen consumption by vasomotion // *Mathematical Biosciences*. 2004. Vol. 191, № 1. P. 101-108.
38. Dunaev A.V. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Physiological Measurement*. 2014. Vol. 35, № 4. P. 607-621.
39. Johnson J.M., Kellogg Jr D.L. Local thermal control of the human cutaneous circulation // *Journal of applied physiology*. 2010. Vol. 109, № 4. P. 1229-1238.
40. Zherebtsov E.A. Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, Y.I. Loktionova, A.I. Zherebtsova, I.E. Rafailov, S.G. Sokolovski, V.V. Sidorov, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE*. 2019. Vol. 11079. P. 1107962.

**Dunaev Andrey Valerievich**

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia  
 Ph.D., Leading Researcher of Research and Development Center of Biomedical Photonics  
 302020, Orel, Naugorskoe Shosse, 29  
 Phone: +7-4862-41-98-06  
 E-mail: dunaev@bmccenter.ru