

Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертонией методом лазерной доплеровской флоуметрии

Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр», 625026, ул. Мельникайте 111, Тюмень, Россия
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Реферат

Введение. Изучение периферического кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии нашло широкое применение в клинической медицине. Однако необходимо отметить сложность получения стабильных результатов данным методом исследования кожи и их трактовки у больных артериальной гипертонией.

Целью настоящей работы явилась оценка причин указанного обстоятельства.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании анализа литературных источников и результатов собственных исследований, проведенных ранее, продемонстрирована высокая функциональная динамичность, выраженное индивидуальное своеобразие параметров микроциркуляции (МЦ) и пространственная гетерогенность микрососудистого (МС) русла. В определенной мере затруднения интерпретации результатов исследования, связанные с этими факторами, можно нивелировать. Неверная трактовка показателей МЦ может быть обусловлена игнорированием оценки вариантов центральной гемодинамики и особенностей распределения потоков крови.

Заключение. Учет перечисленных факторов позволит приблизиться к более точной физиологической интерпретации результатов исследования МЦ наиболее доступного объекта в клинических условиях — кожи.

Ключевые слова: микроциркуляция, артериальная гипертония, кожа.

Введение

Биологическую роль капиллярно-тканевой системы как структурно-функциональной основы жизнедеятельности организма трудно переоценить. Динамический характер доставки по микрососудистому (МС) руслу кислорода и нутриентов с кровью к клеткам органов в соответствии с их метаболической активностью и удаление метаболических отходов обеспечивает трофику и адаптацию тканей к меняющимся условиям существования. В результате тонких и сложных регуляторных влияний микроциркуляция (МЦ) рано вовлекается в патофизиологический процесс, отражая как патогенетические, так и саногенетические сдвиги [20], а в ряде случаев нарушения МЦ могут являться первопричиной заболеваний, определяя в дальнейшем их исход [21]. Это обстоятельство представляет периферический кровоток как исключительно важный объект изучения в самых различных областях медицины.

Участие МЦ в развитии и стабилизации артериальной гипертонии (АГ) бесспорно. Достаточно напомнить, что общее периферическое сосудистое сопротивление более чем на 70 % формируется в МС русле, причем большая его часть генерируется на уровне мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров [9, 12, 16]. Это обстоятельство делает изучение терминального сосудистого русла при АГ весьма актуальным.

В последние годы широкое распространение получило исследование МЦ с использованием метода

лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанного на зондировании ткани лазерным лучом и компьютерной обработке отраженного сигнала. Особенностью данного неинвазивного метода является возможность оценки функциональных механизмов регуляции микрогемодинамики в различных сегментах МС русла.

Объектом исследования МЦ методом ЛДФ в клинических условиях, как правило, является кожа. Преимущество данного объекта исследования заключается не только в его доступности для неинвазивной оценки периферического кровотока в условиях клиники, но и в том, что в коже присутствуют практически все механизмы регуляции МЦ (нейрогенные, гуморальные, местные) [6, 16]. Кроме того, будучи тесно связанной со всеми органами посредством нервной системы, крови, лимфы и выполняя важнейшие гомеостатические функции, кожа дает некое общее представление о периферическом кровотоке и является подходящей моделью для исследования [1, 18, 19].

В то же время, говоря о микрокровотоке, необходимо помнить, что, поскольку ткани и органы имеют существенные структурно-функциональные различия в соответствии с их физиологическим предназначением, организация МЦ в них будет также значительно различаться. Поэтому следует понимать, что «просто микроциркуляции» как абстрактного понятия не существует. Есть микроциркуляция

конкретного биологического объекта с присущими ему морфофункциональными особенностями, т. е. микроциркуляция всегда органоспецифична. Тем не менее, несмотря на существенное морфологическое разнообразие и степень активности паренхиматозных органов, МЦ в них имеет некоторые сходные черты, включающие общие принципы построения МС русла, во многом тождественные функции и механизмы регуляции, а также капиллярно-тканевой обмен как основную цель микрогемодикуляции. Именно это обстоятельство позволяет использовать кожу как удобный объект изучения периферического кровотока. В то же время возникает вопрос: насколько результаты исследования МЦ кожи у больных АГ методом ЛДФ отражают истинную картину, могут быть однозначно интерпретированы у различных пациентов и иметь клиническое значение?

В этой связи, прежде всего, следует помнить о высокой функциональной динамичности МЦ процессов, обусловленной очень сложной, многофакторной, комплексной системой регуляции МС-тонуса, обеспечивающей тонкие механизмы адаптации микрокровоотока к постоянно меняющимся условиям [10]. Это находит отражение в высокой временной вариабельности МЦ параметров. По нашим данным, коэффициент вариации различных показателей ЛДФ при многократном исследовании кожи предплечья в идентичных условиях одного испытуемого колеблется от 9 до 30–50 %. Невысокая воспроизводимость параметров микрокровоотока требует достаточно большого числа наблюдений, способных обеспечить достоверность выявленных закономерностей.

ЛДФ-граммы, регистрируемые у различных пациентов, могут существенно отличаться в силу индивидуальных особенностей МЦ системы у различных пациентов [11]. Выбор участка кожи с различным содержанием артериоло-веноулярных анастомозов также отражается на показателях ЛДФ, что значительно затрудняет возможность сопоставления данных, полученных разными исследователями.

Большое влияние на результаты исследования оказывает пространственная гетерогенность МС русла [6]. Величина ЛДФ-сигнала тесно связана со случайной установкой световодного датчика на регионы с низкой или высокой плотностью микрососудов. Принимая во внимание ограниченную площадь световодного зонда (1 мм²) и малое расстояние между участками с различной насыщенностью МС [15], мощность отраженного сигнала может существенно меняться при незначительном смещении датчика. При динамическом наблюдении это еще больше усиливает колебания показателей ЛДФ, поскольку очень трудно фиксировать световодный датчик строго в одной и той же точке. В этом случае использование одновременно нескольких световодных зондов на большой площади исследуемой области кожи и анализ усредненного сигнала ЛДФ, вероятно, может нивелировать негативное влияние пространственной гетерогенности МС русла.

Таким образом, функциональная активность МЦ кожи характеризуется значительной изменчивостью, обусловленной сложностью и многофункциональ-

ностью регуляторных процессов, индивидуальным своеобразием структурно-функциональной организации периферического кровотока, пространственной гетерогенностью МС русла.

Анализируя МЦ процессы, необходимо помнить, что микрокровооток — это часть общей гемодинамики и с этих позиций рассматривать изолированно периферическую гемодикуляцию при сердечно-сосудистой патологии, имеющей системный характер, не вполне корректно.

При изучении МЦ кожи у больных АГ обращает на себя внимание то обстоятельство, что, наряду с пациентами, у которых определяются высокие показатели микрососудистого тонуса и внутрисосудистого сопротивления, у определенной части исследуемых при аналогичном АД показатели ЛДФ свидетельствуют о дилатации артериол и прекапилляров. Так, в ранее проведенном нами исследовании [3] было продемонстрировано, что наравне с более низкими значениями амплитуды колебаний в частотных диапазонах активного контроля гемодикуляции (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) по сравнению со среднерупповыми показателями можно выделить группу больных АГ с аналогичным уровнем АД, отличающуюся существенно (в 2–3,5 раза) более высокой величиной флуксуций в тех же частотных диапазонах (таблица). По существующим представлениям, данный факт свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления в исследуемом объекте [5, 6]. Объяснение этому, на первый взгляд парадоксальному явлению может дать анализ общей гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью.

Артериальное давление представляет собой прямую функцию произведения сердечного выброса (СВ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое преимущественно формируется на уровне МС-артериол и прекапиллярных сфинктеров [12]. Непосредственными причинами повышения АД является рост СВ и (или) ОПСС, между которыми существует регуляторная взаимосвязь. Как показали ранее проведенные исследования [7], при прогрессировании АГ и стабилизации АД на высоком уровне доминирующее значение приобретает стойкое увеличение ОПСС на фоне незначительно повышенного, нормального или даже пониженного минутного объема кровообращения.

Известно [13, 17], что основной вклад в формирование ОПСС при АГ вносят МС брюшной системы — региона характеризующегося максимальным по сравнению с другими органами объемом кровотока. Констрикция сосудов брюшной полости, ограничивая объем протекающей крови в данном регионе, сопровождается перераспределением потоков крови, часть которых направляется в кожу, являющейся мощным депо. Объем этого потока обусловлен соотношением величины СВ и уровня ОПСС. При достаточно высоком минутном объеме сердца в сосуды кожи направляется большой поток крови. Это и находит отражение в показателях ЛДФ у больных АГ, демонстрирующих высокие значения амплитуды колебаний микрокровоотока в частотном диапазоне

активных механизмов регуляции, скорости кровотока в МС и увеличение тканевой гемоперфузии (пациенты 1-й и 2-й группы в таблице) [3, 4].

У 80 % больных со сформировавшейся гипертонической болезнью, характеризующейся стабильно повышенным уровнем АД, преобладающим является высокое ОПСС на фоне нормального или сниженного СВ [7]. В данном случае увеличение ОПСС обусловлено, по-видимому, генерализованной констрикцией резистивных сосудов, включая и МС кожи. У этого контингента больных показатели ЛДФ демонстрируют высокий уровень внутрисосудистого сопротивления и снижение тканевой гемоперфузии (пациенты 2-й группы в таблице) [2, 3].

С данными представлениями согласуются исследования В. Ф. Лукьянова и др., показавшие активную роль распределения кровотока при АГ, в котором принимают участие как центральные, так и периферические механизмы регуляции потоков крови. Выделенные при этом различные гемодинамические варианты гипертонической болезни имеют клинико-прогностические отличия [8].

В определенной степени подтверждением представленной концепции может служить динамика МЦ параметров под воздействием гипотензивного препарата с выраженным вазолитическим эффектом — коринфара. При идентичном снижении АД у больных с различной исходной МЦ картиной кожи по данным ЛДФ коринфар вызывал разнонаправленные сдвиги в МЦ параметрах. У пациентов с исходно низким (нормальным) уровнем внутрисосудистого сопротивления МС кожи наблюдались изменения, которые, по существующим представлениям [5, 6], следует квалифицировать как рост МС тонуса: уменьшение амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне тонусформирующих механизмов

контроля МЦ (1-я группа больных в таблице) [3, 4]. Это, вероятно, можно объяснить дилатацией сосудов под влиянием коринфара в регионах с максимальной вазоконстрикцией и восстановлением в них первоначального объема кровотока в результате уменьшения депонирования крови в МС кожи. У больных с исходно высокими значениями внутрисосудистого тонуса кожи коринфар вызывал вазодилатирующий эффект (2-я группа больных в таблице).

Таким образом, независимо от исходных параметров ЛДФ, отличающихся у больных АГ большим разнообразием, гипотензивный эффект коринфара сопровождался формированием сходной МЦ картины. Этот факт можно трактовать как проявление сбалансированности распределения минутного объема крови при снижении ОПСС и нормализации АД. Важно подчеркнуть, что закономерности МЦ сдвигов при снижении АД не зависят от механизма действия гипотензивных препаратов. В ранее проведенных нами исследованиях [4] анализ изменения МЦ картины при одинаковом снижении АД у больных АГ под влиянием однократного приема препаратов с различным механизмом гипотензивного действия (конкор, коринфар, капотен) показал в основном идентичные сдвиги изучаемых параметров и сходные с теми, что продемонстрированы в таблице. Следовательно, есть все основания полагать, что динамика показателей МЦ кожи в процессе антигипертензивной терапии преимущественно отражает особенности распределения потоков крови в различных гемодинамических ситуациях и не дает подлинного представления о фармакологических свойствах лекарственных средств.

Понимание функционального своеобразия изучаемого биологического объекта и методологических возможностей применяемого метода получения информации способно гарантировать верную интерпре-

Распределение по величине амплитуд колебаний кровотока в различных частотных диапазонах у больных АГ и их динамика после приема коринфара

Таблица				
Показатель до и после приема коринфара, перф. ед		1-я группа (показатели выше среднегрупповых значений Me [ДИ])	2-я группа (показатели ниже среднегрупповых значений Me [ДИ])	P
Аэ 0,15 (0,07–0,42)	исходно	0,31 [0,24–0,47] (45 %)	0,11 [0,09–0,15] (55 %)	<0,01
	коринфар	0,15 [0,14–0,27]**	0,20 [0,15–0,38]**	Нд
Ан 0,15 (0,07–0,42)	исходно	0,25 [0,22–0,52] (45 %)	0,09 [0,08–0,18] (55 %)	<0,01
	коринфар	0,15 [0,13–0,23]**	0,21 [0,16–0,35]**	Нд
Ам 0,15 (0,07–0,42)	исходно	0,32 [0,24–0,57] (43 %)	0,07 [0,05–0,12] (57 %)	<0,001
	коринфар	0,12 [0,09–0,25]**	0,12 [0,11–0,19]**	Нд

Примечание: результаты представлены в виде медианы и доверительного интервала Me [ДИ]. Анализ данных в независимых выборках проводился с использованием U-критерия Манна–Уитни. Анализ данных в зависимых выборках проводился с использованием критерия Вилкоксона. Звездочками помечено достоверное различие показателей после приема лекарственных препаратов по сравнению с исходными данными: * — p<0,05; ** — p<0,01; Аэ, Ан и Ам — амплитудные показатели колебаний микрокровотока в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном частотных диапазонах. В первом столбце представлены среднегрупповые значения соответствующих показателей [3].

тацию результатов исследования. ЛДФ, используемая для изучения периферического кровотока, имеет достаточно надежную теоретическую базу и многолетнюю проверку в многочисленных исследованиях.

Однако на трактовку результатов исследования могут оказать влияние особенности изучаемого объекта (МЦ) и органа, используемого для проведения ЛДФ (кожа). В их числе следует назвать высокую функциональную динамичность и индивидуальное своеобразие параметров периферического кровотока, обуславливающих временную вариабельность МЦ картины, пространственную гетерогенность МС русла, а также выбор региона кожи с различной структурной организацией микрососудистой системы (в частности, с различной плотностью артериоло-венулярных анастомозов). В определенной мере уменьшить негативное влияние этих факторов

можно, строго соблюдая стандартные условия проведения исследования, за счет включения в исследование достаточно большого числа наблюдений, совершенствования технических приемов исследования (например, разработка датчика-матрицы с большим числом световодных зондов). К неправильной интерпретации полученных данных может привести изолированная оценка параметров МЦ, игнорирование особенностей центральной гемодинамики, т. к. без учета распределительных процессов кровотока трудно дать подлинную трактовку МЦ картины кожи.

К сказанному следует добавить, что истинное представление о динамических преобразованиях в МС русле можно получить лишь при раздельном анализе показателей в группах с различными вариантами гемодинамики, поскольку сдвиги могут иметь противоположные тенденции.

Литература

1. Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Дарчия С. Н. и др. Кожа как орган иммунной системы // *Педиатрия*. 2010. № 2. С. 10–18.
2. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. и др. Вариабельность реакции микрососудистого русла у больных с артериальной гипертензией на медикаментозную вазодилатацию // *Клин. мед.* 2012. № 12. С. 37–42.
3. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Интерпретация результатов исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией в процессе лечения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013. Т. 12. № 2. С. 9–14.
4. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Реакция микрососудистого русла кожи на острый гипотензивный эффект лекарственных препаратов с различным механизмом действия у больных артериальной гипертензией // *Росс. кардиолог. журн.* 2013. Т. 101. № 3. С. 56–61.
5. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей. М.: Росс. ун-т дружбы народов; ГНЦ лазерной медицины, 2012. 32 с.
6. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. М.: Либроком, 2013. 496 с.
7. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): причины, механизмы, клиника, лечение. 5-е изд., доп., перераб. СПб.: Фолиант, 2002. 416 с.
8. Лукьянов В. Ф., Лукьянова С. Ф. Распределение кровотока при гипертензивной болезни // *Росс. кардиолог. журн.* 2002. Т. 37. № 5. С. 33–37.
9. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В. И. Маколкина. М.: Визарт, 2004. 136 с.
10. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008. Т. 7. № 1. С. 5–19.
11. Сидоров В. В., Ронкин М. А., Максименко И. М. и др. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике // *Биомед. технологии и радиоэлектроника*. 2003. № 12. С. 26–35.
12. Физиология человека: в 3 т. Т. 2 / под ред. П. Шмидта и Г. Тевса; пер. с англ. 3-е изд. М.: Мир, 2007, 314 с.
13. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976. 466 с.
14. Arck P. C., Slominski A., Theoharides T. C. et al. Neuroimmunology of Stress: Skin takes center stage // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. P. 1697–1704.
15. Braverman I. M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns underlying microvascular // *J. Invest. Dermatol.* 1990. Vol. 95. P. 283.
16. Feihl F., Liaudet L., Levy B. I., Waeber B. Hypertension and microvascular remodeling // *Cardiovasc Res.* 2008. Vol. 78. P. 274–285.
17. Guyton A. S. *Textbook of Medical Physiology*. W. B. Sauder Co., Philadelphia, 1991. 1014 p.
18. Holowatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. Commentary on Viewpoint: The humancutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // *J Appl Physiol.* 2008. Vol. 105 (1). P. 389.
19. Roustit M., Cracouski J. I. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods // *Microcirculation*. 2012. Vol. 19. P. 47–64.
20. Serne E. N. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. № 1. P. 204–211.
21. Wiernsperger N. Microcirculation and the metabolic syndrome // *Microcirculation*. 2007. Vol. 14. № 4–5. P. 403–438.

UDK [612.79:612.135]:616.12–008.331.1–07:615.849.19

Vasilev A. P., Streltsova N. N.

Opportunities and limitations of laser Doppler flowmetry in the assessment of skin microcirculation in patients with arterial hypertension

Tyumen Cardiology Center, Branch of Institute of Cardiology, 625026, Melnikaite str. 111, Tyumen, Russia
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Abstract

Introduction. Assessment of microcirculation by laser Doppler flowmetry (LDF) is widely applied in clinical medicine. Though, it is important to highlight the difficulty of getting stable results of LDF in the skin microvessels and their interpretation in patients with arterial hypertension (AH). This study was undertaken to address this issue.

Results and discussion. Based on both available literature and our data, high functional dynamics and individual characteristics of microcirculation (MC) parameters and spatial heterogeneity of microvascular (MV) channel was demonstrated. Interpretation difficulties of research results, connected to these factors, can be eliminated using certain methodology. Incorrect interpretation of MC parameters can be caused by ignorance of central hemodynamics features, with no estimation of bloodstream distribution.

Conclusion. Consideration of the listed factors will allow to receive more accurate physiological interpretation of MC parameters in the skin — the most reachable object in clinical conditions.

Keywords: microcirculation, arterial hypertension, skin.

References

1. Borovik T.Je., Makarova S.G., Darchija S.N. et al. *Kozha kak organ immunoj sistemy [Skin as organ of immunogenesis] // Pediatrija [Pediatrics]. 2010. N2. P. 10-18. [In Russian].*
2. Vasil'ev A.P. Strel'cova N.N., Sekisova M.A. et al. *Variabel'nost' reakcii mikrososudistogo rusla u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej na medikamentoznuju vazodilataciju [Variability of microvessel reaction at patients with an arterial hypertension on a medicamentous vasodilatation] // Klinicheskaja medicina [Clinical medicine]. 2012. N12. P. 37-42. [In Russian].*
3. Vasil'ev A.P. Strel'cova N.N. *Interpretacija rezul'tatov issledovanija mikrocirkuljacii kozhi u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v processe lechenija [Interpretation of skin microcirculation research results at patients with arterial hypertension in the course of treatment] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2013. V.12. N2. P. 9-14. [In Russian].*
4. Vasil'ev A.P. Strel'cova N.N. *Reakcija mikrososudistogo rusla kozhi na ostryj gipotenzivnyj jeffekt lekarstvennyh preparatov s razlichnym mehanizmom dejstviya u bol'nyh arterial'noj gipertoniej [Skin microvessels reaction on acute hypotensive effect of drug therapy with different mechanisms of action at patients with arterial hypertension] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. [Russian cardiological journal]. 2013. V.101. N3. P. 56-61. [In Russian].*
5. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A. et al. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija v ocenke sostojanija i rasstrojstv mikrocirkuljacii krovi [Laser Doppler flowmetry at assessment of microcirculation disorders] // Metodicheskoe posobie dlja vrachej [methodical manual for doctors]. Moscow: Rossijskij universitet družby narodov, GNC lazernoj mediciny. 2012. 32 p. [In Russian].*
6. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevykh sistem: Kolebanija, informacija, nelinejnost' [Functional diagnostics of microcirculation state: fluctuations, information, nonlinearity] // Rukovodstvo dlja vrachej [Manual for doctors] Moscow: Knizhnyj dom «Librokom». 2013. 496 p. [In Russian].*
7. Kushakovskij M.S. *Jessencial'naja gipertenzija (gipertonicheskaja bolezni): Prichiny, mehanizmy, klinika, lechenie [Essential hypertension: causes, mechanisms, clinics, therapy] // Izdanie pjatoe dopolnennoe i pererabotannoe [The edition fifth added and processed] 2002. 416 p. [In Russian].*
8. Luk'janov V.F., Luk'janova S.F. *Raspreделение krovotoka pri gipertonicheskoi bolezni [Blood flow distribution at arterial hypertension] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian cardiological journal] 2002. V.37. N5. P. 33-37. [In Russian].*
9. *Mikrocirkuljacija v kardiologii. [Microcirculation in cardiology] // Pod redakciej V.I. Makolkina [Under the editorship of V. I. Makolkin] Moscow: Vizart. 2004. 136p. [In Russian].*
10. Polenov S.A. *Osnovy mikrocirkuljacii [Basics of microcirculation] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation] 2008. V.7. N1. P. 5-19. [In Russian].*
11. Sidorov V.V., Ronkin M.A., Maksimenko I.M., Shherbanina V.Ju., Ukolov I.A. *Fizicheskie osnovy metoda lazernoj dopplerovskoj floumetrii i ego primenenie v nevrogicheskoi praktike [Physical bases of laser Doppler flowmetry method and its application in neurologic practice] // Biomedicinskie tehnologii i radioelektronika [Biomedical technologies and radio electronics]. 2003. N12. P. 26-35. [In Russian].*
12. *Fiziologija cheloveka [Human physiology]: V 3-h tomah. T. 2. Pod redakciej R. Shmidta i G. Tevsa. Perevod s anglijskogo 3-e izd. [Under R. Schmidt and G. Tevs's edition]. Moscow: Mir. 2007. 314p. [In Russian].*
13. Folkov B., Nil'Je. *Krovoobrashhenie [Blood circulation]. Moscow, 1976. 466 p. [In Russian].*
14. Arck P. C., Slominski A., Theoharides T.C., Peters, E. M. J., Paus, R. *Neuroimmunology of Stress: Skin takes center stage // J. Invest. Dermatol. 2006. V. 126. P. 1697-1704.*
15. Braverman I.M., Keh A. and Goldminz D. *Correlation of laser Doppler wave patterns underlying microvascular // J. Invest. Dermatol. 1990. V. 95. P. 283.*
16. Feihl F., Liaudet L., Levy B.I., Waeber B. *Hypertension and microvascular remodeling // Cardiovasc Res. 2008. V. 78. P. 274-285.*
17. Guyton A.S. *Textbook of Medical Physiology. W.B. Sauder Co., Philadelphia. 1991. 1014 p.*
18. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. *Commentary on Viewpoint: The humancutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // J Appl Physiol. 2008. V. 105(1). p. 389.*
19. Roustit M., Cracouski J.I. *Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods // Microcirculation. 2012. V. 19. P. 47-64.*
20. Serne E.N. *Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome // Hypertension. 2007. V. 50. N1. P.204-211.*
21. Wiernsperger N. *Microcirculation and the metabolic syndrome // Microcirculation. 2007. V. 14. N 4-5. P. 403-438*