

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

П.В. Васильев^{1,2}, Н.П. Ерофеев¹, А.Н. Шишкин¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В работе представлены результаты исследования двух различных методик расчёта спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа (основная группа) и лиц с достоверно исключённым сахарным диабетом (контрольная группа). Расчёт спектральных показателей выполнялся с использованием либо средних, либо максимальных амплитуд частотных диапазонов. При сравнении вклада дыхательных и пульсовых флуксуций с использованием средних амплитуд были получены значимые ($p < 0,05$) различия между основной и контрольной группами, тогда как при использовании максимальных амплитуд значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа вклада дыхательных и пульсовых флуксуций и расчётной скорости клубочковой фильтрации в основной группе были выявлены значимые корреляции при использовании обеих расчётных методик. Данные исследования свидетельствуют о целесообразности использования методики, основанной на анализе средних амплитуд, для повышения специфичности лазерной доплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, сахарный диабет 2 типа, диабетическая микроангиопатия, спектральный анализ, расчёт спектральных показателей.

Для цитирования: Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н. Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 18–25. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-18-24

Контакты: Васильев П.В., e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF DIFFERENT METHODS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY SPECTRAL INDEXES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC MICROANGIOPATHY

Vasilev P.V.^{1,2}, Erofeev N.P.¹, Shishkin A.N.¹

¹St Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

²Saint George City Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

The article contains the results of a study of two different methods for calculating the spectral parameters of laser Doppler flowmetry in patients with diabetic microangiopathy caused by type 2 diabetes mellitus (main group) and those with excluded diabetes mellitus (control group). Spectral indices were calculated using either average or maximum amplitudes of the frequency ranges. When comparing the contribution of respiratory and pulse fluxmotions using average amplitudes, there were significant ($p < 0.05$) differences between the main and control groups. On the contrary, when using the maximum amplitudes, no significant differences were noted ($p > 0.05$). Also, significant correlations were found between the contributions of respiratory and pulse fluxmotions and the estimated glomerular filtration rate in the main group, using both calculation methods. These studies indicate the feasibility of using a technique based on the analysis of average amplitudes to increase the specificity of laser Doppler flowmetry as a method for diagnosing diabetic microangiopathy.

Key words: laser Doppler flowmetry, diabetes mellitus type 2, diabetic microangiopathy, spectral analysis, assessment of spectral indices.

For citations: Vasilev P.V., Erofeev N.P., Shishkin A.N. Diagnostic capabilities of different methods of laser doppler flowmetry spectral indexes assessment in patients with diabetic microangiopathy, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 18–25 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-18-24

Contacts: Vasilev P.V., e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru

Введение

Актуальность развития методов диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) не подлежит сомнению. В 2019 г., по данным международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в мире насчитывалось 463 млн больных СД в возрасте 20–79 лет (9,3% данной возрастной группы), а к 2045 г. прогнозируемая заболеваемость составит 700 млн [1]. Общая численность пациентов с СД в России на 01.01.2019 г. насчитывала 4 584 575 человек (3,12% населения), из которых больные СД 2 типа составили 92,4% (4,24 млн). По данным национального эпидемиологического исследования NATION, доля невыявленных случаев СД 2 типа в России в среднем составляет 54% [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, причиной или фактором отягощения которых становятся сосудистые осложнения СД, являются основной причиной смертности в данной группе пациентов [3,4].

Для диагностики диабетической микроангиопатии интенсивно исследуются возможности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5–8]. Вейвлет-анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала позволяет выявить группы колебаний (гармоники) в определённых диапазонах частот, амплитуды которых дают информацию о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. В частности, с помощью ЛДФ было показано, что инсулинотерапия может оказывать влияние на состояние микроциркуляции даже в краткосрочном периоде [9].

Широкомасштабное применение ЛДФ в диагностике микроциркуляторных расстройств осложняется не только достаточно высокой стоимостью оборудования, но и отсутствием единого алгоритмического подхода к интерпретации полученных данных. В связи с этим актуальной является разработка новых методик и числовых индексов, характеризующих изменения параметров ЛДФ у пациентов на разных стадиях развития диабетической микроангиопатии.

Целью данной работы был сравнительный анализ применения двух различных методик расчёта спектральных показателей ЛДФ у пациентов с диабетической микроангиопатией.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия) среди пациентов, получающих лечение на базе 2-го и 4-го хирургических (основная группа) и 1 кардиологического отделений (контрольная группа). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

Основная группа была представлена 40 пациентами. Критериями включения в основную группу являлись: установленный диагноз сахарного диабета 2 типа, наличие манифестных проявлений диабетической микроангиопатии (синдром диабетической стопы) и возраст старше 50 лет. В качестве критериев невключения были выбраны: наличие первично-почечных заболеваний в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, приём нефротоксичных или иммуносупрессорных препаратов, морбидное ожирение, наличие варикозной болезни вен нижних конечностей и посттромбофлебитическая болезнь, последствия острого нарушения мозгового кровообращения в виде спастического нижнего пара- и тетрапареза.

Для контрольной группы были отобраны 30 пациентов старше 50 лет с достоверно исключённым сахарным диабетом, с соблюдением вышеуказанных критериев невключения. Сводная характеристика групп обследованных приведена в таблице.

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили с помощью диагностической системы «BIOFAC LDF 100C» (Biorac, США) с длиной волны зондирующего излучения 830 нм. У каждого пациента выполняли 10-минутную регистрацию ЛДФ-граммы в положении лёжа на спине. Датчик размещали на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневое промежутка.

Для обработки полученных ЛДФ-сигналов использовали спектральный вейвлет-анализ на основе вейвлета Морле. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: медленноволновые флуксуции (LF) – 0,05–0,2 Гц, дыхательные флуксуции (HF) – 0,2–0,4 Гц, пульсовые флуксуции (CF) – 0,8–1,6 Гц. За основу для расчёта показателей использовалась методика, предложенная В.И. Козловым и соавт. [10].

Таблица

Характеристика обследованных пациентов

Table

Characteristics of investigated patients

Параметр Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Количество обследованных Number of examined	n=40 (20 мужчин, 20 женщин) n=40 (20 male, 20 female)	n=30 (20 мужчин, 10 женщин) n=30 (20 male, 10 female)
Возраст, лет (среднее ± ст. отклонение) Age, years (mean ± st. deviation)	67,6 ± 6,7	65,2 ± 6,3
Продолжительность СД, лет Duration of diabetes, years	> 5	не применимо not applicable
Сахароснижающая терапия Hypoglycemic therapy		
Пероральные препараты Oral medications	n=37	не применимо not applicable
Инсулинотерапия Insulin therapy	n=5	
Форма синдрома диабетической стопы Diabetic foot syndrome form		
Нейропатическая Neuropathic	n=14	не применимо not applicable
Нейроишемическая Neuroischemic	n=26	
Гипертоническая болезнь Essential arterial hypertension	n=40	n=30

Вклад соответствующего частотного диапазона (v : v_{LF} , v_{HF} , v_{CF}) определяли как процентное отношение квадрата амплитуды данного диапазона (A) к общей мощности спектра (M), представляющей собой сумму квадратов амплитуд по 3 диапазонам.

$$M = A^2_{LF} + A^2_{HF} + A^2_{CF}$$

$$v = A^2 / M \times 100\%$$

Расчёт данных спектральных показателей выполнялся с применением двух различных методик. В одном случае использовались средние амплитуды соответствующих частотных диапазонов, в другом – максимальные.

Одним из проявлений диабетической микроангиопатии является диабетическая нефропатия, приводящая к развитию хронической болезни почек с прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек. В связи с этим представляло интерес оценить корреляции спектральных показателей ЛДФ с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ). Для определения рСКФ использовалась формула СКД–ЕРІ, на основе концентрации креатинина в сыворотке крови.

Для проведения статистической обработки использовался пакет программ GraphPad Prism 8. Межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использо-

вался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В обеих группах были проанализированы спектральные показатели вклада медленноволновых (v_{LF}), дыхательных флуксуций (v_{HF}) и вклад пульсовых флуксуций (v_{CF}), полученные с использованием средних или максимальных амплитуд соответствующих гармоник.

При сравнении показателей вклада медленноволновых флуксуций у пациентов контрольной и основной групп, рассчитанных с использованием средних и максимальных амплитуд, в обоих случаях значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Также не было выявлено межгрупповых различий индекса флуксуций ($p > 0,05$), при обоих методиках расчёта.

При сравнении вклада дыхательных флуксуций при использовании средних амплитуд показатель был значимо выше в основной группе ($p < 0,05$) (рис. 1), тогда как при использовании максимальных амплитуд значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$) (рис. 2).

Вклад пульсовых флуксуций при использовании средних амплитуд, напротив, был значимо выше в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 3), тогда как при использовании максимальных амплитуд различий выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 4).

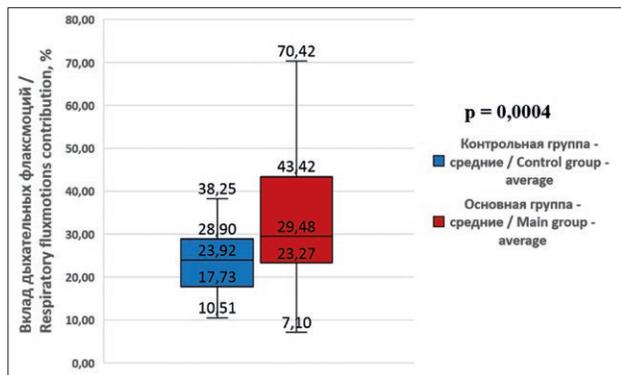


Рис. 1. Вклад дыхательных флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании средних амплитуд
Fig. 1. The contribution of respiratory fluxmotions in the main and control groups when using average amplitudes

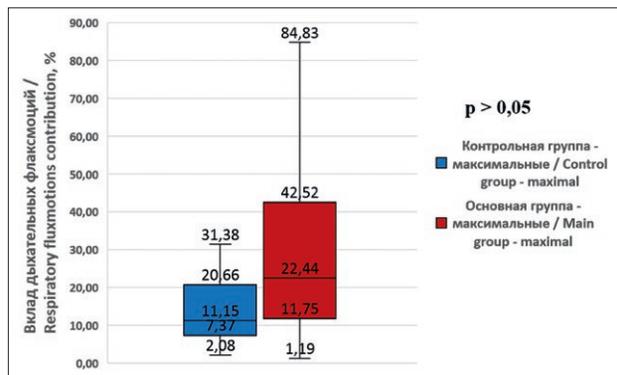


Рис. 2. Вклад дыхательных флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании максимальных амплитуд
Fig. 2. The contribution of respiratory fluxmotions in the main and control groups when using maximum amplitudes

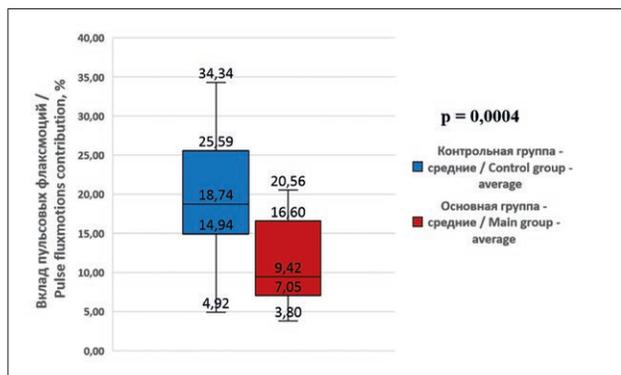


Рис. 3. Вклад пульсовых флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании средних амплитуд
Fig. 3. The contribution of pulse fluxmotions in the main and control groups when using average amplitudes

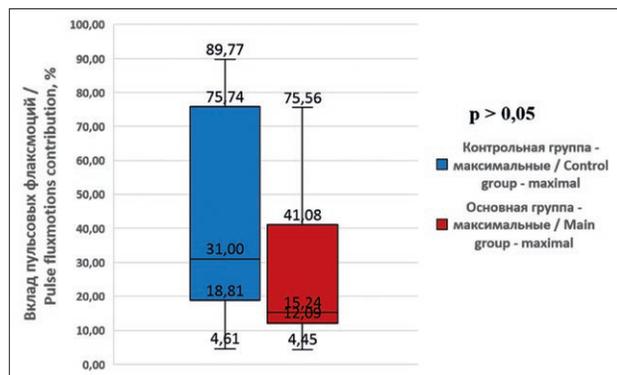


Рис. 4. Вклад пульсовых флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании максимальных амплитуд
Fig. 4. The contribution of pulse fluxmotions in the main and control groups when using the maximum amplitudes

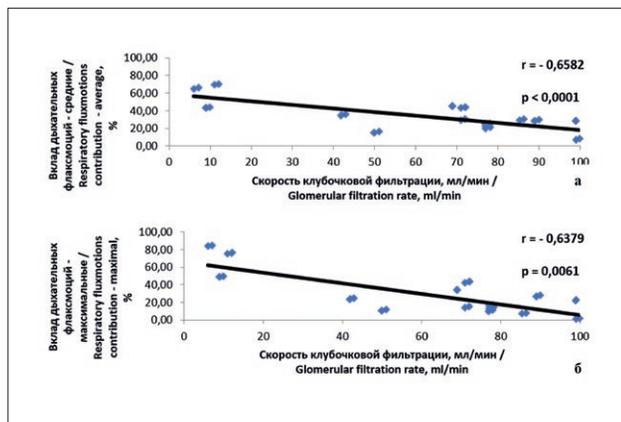


Рис. 5. Корреляции вклада дыхательных флуксмоций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации при использовании средних (а) и максимальных (б) амплитуд
Fig. 5. Correlations of the contribution of respiratory fluxmotions with the estimated glomerular filtration rate using the mean (a) and maximum (b) amplitudes

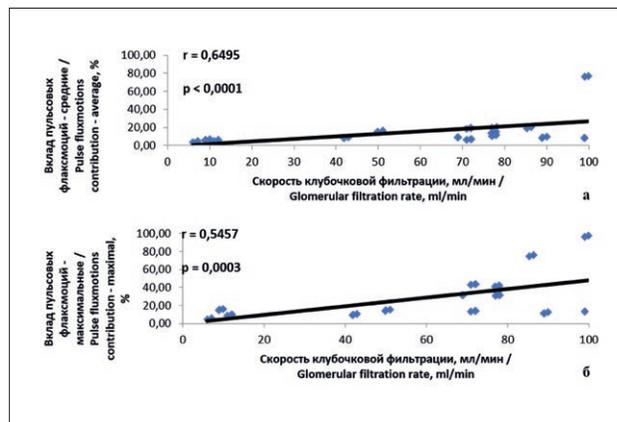


Рис. 6. Корреляции вклада пульсовых флуксмоций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации при использовании средних (а) и максимальных (б) амплитуд
Fig. 6. Correlations of the contribution of pulse fluxmotions with the calculated glomerular filtration rate using the mean (a) and maximum (b) amplitudes

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые корреляции вклада дыхательных и пульсовых флуксуций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации в основной группе при обеих методиках расчёта ($p < 0,05$). Для вклада дыхательных флуксуций отмечалась отрицательная корреляция (рис. 5), тогда как для вклада пульсовых флуксуций – положительная (рис. 6). В контрольной группе значимой корреляции показателей ЛДФ и расчётной скорости клубочковой фильтрации выявлено не было ($p > 0,05$).

Полученные данные могут быть интерпретированы следующим образом. По данным наших предыдущих исследований [11], снижение вклада медленно-волновых флуксуций и индекса флуксуций отмечалось при различных патологиях микроциркуляции, в том числе не связанных с сахарным диабетом. Причина этого кроется в интеграции на уровне микроциркуляторного русла кровеносного, лимфатического и интерстициального компартментов внутренней среды организма. Изменения микроциркуляторного кровотока могут быть вызваны патологическим процессом как на уровне самих микрососудов, так и нарушениями артериального притока или венозного оттока [13]. Баланс факторов модуляции микроциркуляторного кровотока в случае снижения роли местных факторов смещается в сторону факторов системных, таких как присасывающее действие грудной клетки и пропульсивная активность левого желудочка.

Как было показано ранее [11], именно характер взаимоотношений системных факторов модуляции микроциркуляции, отображаемый показателями вклада дыхательных и пульсовых флуксуций, является критерием дифференцировки патогенетических вариантов микроциркуляторной дисфункции.

В настоящем исследовании расчёт с использованием максимальных амплитуд гармоник не позволил выявить значимых различий микроциркуляторной дисфункции у пациентов основной и контрольной групп, несмотря на принципиально различные механизмы её развития. Провести дифференцировку между недостаточностью микроциркуляции, вызванной диабетической микроангиопатией и иными причинами было возможно только при применении алгоритма расчёта, основанного на средних амплитудах.

При этом вклад дыхательных флуксуций был значимо выше у пациентов основной группы (с диабетической микроангиопатией), в то время как в контрольной группе были выше показатели вклада пульсовых флуксуций. Этот феномен может быть объяснён формированием стойких нарушений венозного оттока с явлениями стаза [10, 12]. Обратная ситуация у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и исключённым сахарным диабетом может быть обусловлена ремоделингом стенки артериол с

уменьшением числа миоцитов в среднем слое стенки сосуда (tunica media), снижением податливости сосудистой стенки и повышением её жёсткости.

Стоит обратить внимание на тот факт, что у пациентов основной группы также отмечалась эссенциальная артериальная гипертензия, соответственно, стенка артериол у них также с высокой вероятностью подвергалась ремоделированию. Более того, по имеющимся данным [13], изменения артериол, вызванные диабетической микроангиопатией, по своим морфомеханическим свойствам схожи с таковыми, обусловленными первичной артериальной гипертензией: в обоих случаях отмечаются явления гиалиноза и склероза, в связи с чем морфологическая идентификация того или иного типа поражения часто затруднена. Сахарный диабет 2 типа сам по себе является фактором риска развития первичной артериальной гипертензии, в связи с чем у пациентов основной группы ремоделирование стенок артериол может иметь двойственный патогенез (вследствие диабетической микроангиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии) [4]. С нашей точки зрения, более низкие значения вклада пульсовых флуксуций в основной группе обусловлены тем, что поражение артериол отходит как бы на второй план под влиянием поражения венозного звена, вызывающего нарастание вклада дыхательных флуксуций.

Дополнительным фактором снижения вклада пульсовых флуксуций у пациентов с СД 2 типа является атеросклеротическое поражение крупных артериальных сосудов. При этом трансляция пульсовой волны на периферию затрудняется или становится полностью невозможной. Это объясняет снижение величины вклада пульсовых флуксуций в общую мощность амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала у данных пациентов при регистрации ЛДФ в бассейне вышеуказанных артерий.

Выявленные корреляции в основной группе могут быть объяснены в рамках патогенеза диабетической микроангиопатии. Как было показано ранее [7, 11], при диабетической микроангиопатии отмечается прогрессирующая дисфункция местных механизмов микроциркуляции, вызванная снижением числа пейсмекерных миоцитов в t. media артериол, явлениями нейропатии и эндотелиальной дисфункции. При этом компенсаторно возрастает роль системных факторов модуляции микроциркуляторного кровотока, таких как пульсовая волна и присасывающее действие грудной клетки.

Повышение вклада дыхательных флуксуций ассоциировано с усилением явлений венозного застоя [5]. Венозный застой с последующим формированием микроциркуляторного стаза является закономерным компонентом прогрессирования диабетической микроангиопатии [13]. Повышение вклада сердечных

флаксмоций, по всей видимости, является следствием ремоделирования стенки кровеносных сосудов, в первую очередь артериол. Известно, что при диабетической микроангиопатии происходит уменьшение количества гладких миоцитов в *t. media* артериол, склерозирование и гиалиноз [13, 14]. В результате повышается ригидность стенки артериол, что затрудняет трансляцию пульсовой волны на периферию и уменьшает амплитуду колебаний микроциркуляторного кровотока под действием пульсовой волны. Диабетическая нефропатия является частным вариантом диабетической микроангиопатии и одновременно фактором её прогрессирования за счёт усиления активации локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем [14]. В связи с этим можно предположить, что выраженность вышеуказанных процессов: ремоделирование стенки артериол и прогрессирование венозного застоя, будет коррелировать с расчётной скоростью клубочковой фильтрации как показателем прогрессирования диабетической нефропатии, что подтверждается полученными данными.

Заключение

В связи с полученными результатами, по нашему мнению, для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии целесообразно использовать методику, позволяющую получить более высокие значения вклада дыхательных и более низкие – пульсовых флаксмоций. Такому требованию в большей степени отвечает методика с использованием сред-

них амплитуд гармоник. Данная особенность может повысить специфичность лазерной доплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии.

Выявленные корреляции: отрицательная вклада дыхательных флаксмоций и положительная вклада пульсовых флаксмоций, свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования хронической болезни почек отмечается прогрессирование вышеописанных изменений характера модуляции микроциркуляции. Следовательно, данные лазерной доплеровской флоуметрии согласуются с представлениями о патогенезе диабетической микроангиопатии. Таким образом, лазерная доплеровская флоуметрия позволяет выявить прогрессирующий характер диабетической микроангиопатии.

На основании вышесказанного можно заключить, что лазерная доплеровская флоуметрия может рассматриваться как потенциальный метод динамического мониторинга микроциркуляции, в частности у пациентов с диабетической микроангиопатией. Совершенствование методик обработки результатов спектрального анализа может существенно расширить диагностические возможности метода и его ценность для практической медицины.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–315–90080.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition // Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. – 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–14. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск (дополненный) // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22(1). – С. 1–212. doi: 10.14341/DM221S1
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: издательская группа URSS. – 2014. – С. 498.
6. Clough G.F., Kuliga K.Z., Chipperfield A.J. Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/insu-

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019.
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharny diabet*, 2016, Vol. 19(2), pp. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17 (in Russian)
3. Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? *Terapevticheskij arhiv*, 2019, Vol. 91(10), pp. 4–14. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian)
4. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. / Ed. Dedova I. I., Shestakov M. V., Mayorova A. Yu. The 9th issue (supplemented). *Sakharny diabet*, 2019, Vol. 22 (1), pp. 1–212. doi: 10.14341/DM221S1 (in Russian)
5. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Funkcionalnaja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevyh sistem: Kolebanija, informacija, nelinejnost. Rukovodstvo dlja vrachej* [Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity. Manual for doctors]. M.: publishing group URSS, 2014, pp. 498. (in Russian)
6. Clough G.F., Kuliga K.Z., Chipperfield A.J. Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/

- lin resistance // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24. – P. 12331. doi: 10.1111/micc.12331
7. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27. – P. 121–128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
 8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // *Microvascular Research*. – 2018. – Vol. 115. – P. 1–7. doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004
 9. Fysekidis M., Cosson E., Takbou K. et al. Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients // *Microvascular Research*. – 2018. – Vol. 116. – P. 6–14. doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005
 10. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови // (Протокол № 10, 2011 г.) – 2012. – С. 32.
 11. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П., Бубнова Н.А., Пчелин И.Ю. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – №4. – С. 28–33.
 12. Петров С.В., Козлов В.И., Азизов Г.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в комплексном обследовании больных хронической венозной недостаточностью // *Лазерная медицина*. – 2008. – Т. 12, №2. – С. 36–41.
 13. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, –2002. – С. 240.
 14. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 480.
- insulin resistance. *Microcirculation*, 2017, Vol. 24, pp. 12331. doi: 10.1111/micc.12331
 7. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2017, Vol. 27, pp. 121–128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
 8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvascular Research*, 2018, Vol. 115, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004
 9. Fysekidis M., Cosson E., Takbou K. et al. Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients. *Microvascular Research*, 2018, Vol. 116, pp. 6–14. doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005
 10. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A., Litvin F. B. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation. (Protocol No. 10, 2011), 2012, pp. 32. (in Russian)
 11. Vasiliev P. V., Shishkin A. N., Erofeev N. P., Bubnova N. A., Pchelin I. Yu. Noninvasive assessment of microcirculation in patients with late complications of type 2 diabetes mellitus. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*, 2015, Vol. 4, pp. 28–33. (in Russian)
 12. Petrov S. V., Kozlov V. I., Azizov G. A. Laser Doppler flowmetry in complex examination of patients with chronic venous insufficiency. *Lazernaja medicina*, 2008, Vol. 12(2), pp. 36–41. (in Russian)
 13. Saltykov B. B., Paukov V. S. Diabetic microangiopathy. *Medicina*, 2002, pp. 240. (in Russian)
 14. *Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija* [Diabetes mellitus: acute and chronic complications] / Ed. by I. I. Dedov, M. V. Shestakova. ООО «Izdatelstvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011, pp. 480. (in Russian)