

УДК 616.16: 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21

Т. И. ВЛАСОВА¹, Т. Д. ВЛАСОВ²

Современные методы оценки микроциркуляции

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия 430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

Статья поступила в редакцию 06.09.24 г.; принята к печати 18.10.24 г.

Резюме

Интерес к изучению микроциркуляции тканей как с позиции исследователя, так и клинического специалиста определяется ролью микроциркуляторных нарушений в формировании и прогрессировании патологии, а также возможностью использования полученных данных для диагностики и контроля лечения заболеваний. Дизрегуляция и нарушения структурно-функциональных характеристик микроциркуляторного русла являются звеном патогенеза большинства известных патологических процессов и состояний. В настоящее время существует большое количество методов, позволяющих исследовать особенности микроциркуляции в норме и патологии. В обзоре приведены сведения о наиболее распространенных современных нерадиологических способах изучения микрогемодинамики. Рассмотрены варианты, основные принципы, достоинства и ограничения отдельных методов, базирующихся на принципах плетизмографии, доплерографии, изменении оптических свойств ткани. Также отмечены основные современные тренды совершенствования подходов к изучению микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, методы, фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная спеклоскопия, ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия, спектроскопия, микроскопия, томография

Для цитирования: Власова Т. И., Власов Т. Д. Современные методы оценки микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(4): 5–21. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.

UDC 616.16: 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21

TATYANA I. VLASOVA¹, TIMUR D. VLASOV²

Current methods for microvascular blood flow research

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia 68, Bol'shevistskaya str., Saransk, Russia, 430000

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

Received 06.09.24; accepted 18.10.24

Summary

Interest in studying tissue microcirculation both from a researcher and a clinical specialist perspective is determined by the role of microcirculatory disorders in the development and progression of pathology and the possibility of using the obtained data to diagnose and control the disease treatment. Disorders of regulation and the structural and functional characteristics of the microcirculatory vessels are a link in the pathogenesis of most known pathological processes and conditions. Currently, there are a large number of methods that allow us to study the features of microvascular blood flow in norm and pathology. The review provides information on the most common modern non-radiological methods for microvascular blood flow research. We discuss the options, basic principles, advantages and limitations of individual methods based on the principles of plethysmography, Dopplerography, and changes in the optical properties of the tissue. Major trends in the improvement of approaches to the study of microcirculation are also noted.

Keywords: microcirculation, methods of investigation, photoplethysmography, laser Doppler flowmetry, laser spectroscopy, ultrasound high-frequency Doppler flowmetry, spectroscopy, microscopy, tomography

For citation: Vlasova T. I., Vlasov T. D. Current methods for microvascular blood flow research. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024; 23(4): 5–21. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.

Сосуды микроциркуляторного русла крови являются наиболее дистальным сегментом сосудистой системы, состоящим из сети микрососудов, расположенных между артериями и венами и определяющих

объем перфузии тканей и особенности обмена между тканью и кровью каждого конкретного региона в соответствии с его физиологической потребностью. В широком понимании микроциркуляция является

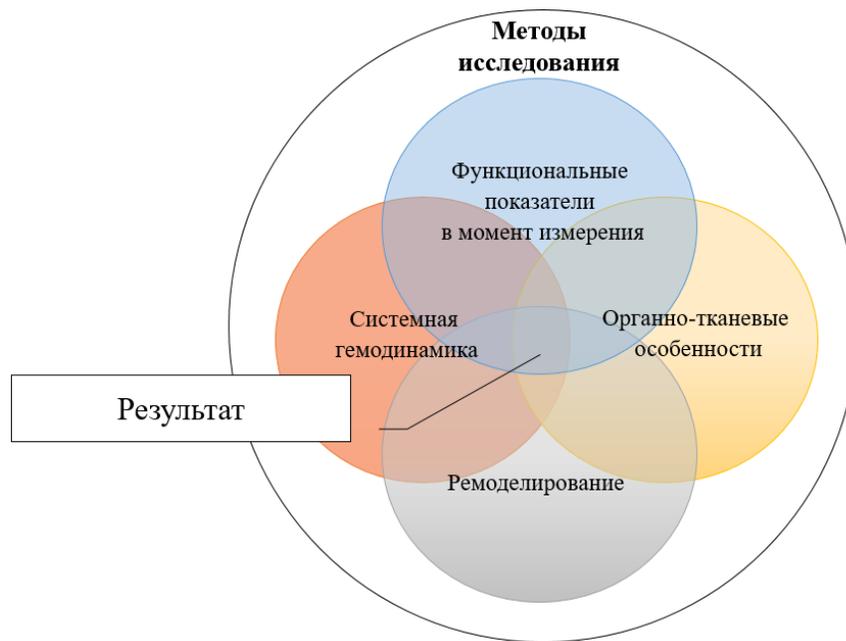


Рис. 1. Факторы, влияющие на показатели, получаемые при исследовании микроциркуляции

Fig. 1. Significant factors affecting the parameters obtained in the study of microcirculation

важнейшим инструментом обеспечения функции, каждого органа и ткани и ее нарушение может быть и следствием и причиной дисфункции. Микроциркуляция выступает связующим звеном между различными уровнями структурно-функциональной организации тканей, являясь одним из интегративных элементов организма как биологической системы [1]. На адекватной микроциркуляции базируются важнейшие физиологические процессы – от кратковременного изменения (усиления/ослабления) функциональной активности органов до обеспечения процессов роста и инволюции тканей в динамике онтогенеза. Дисрегуляция и нарушения структурно-функциональных характеристик микроциркуляторного русла являются звеном патогенеза большинства известных патологических процессов и состояний.

Понимание роли микроциркуляторных нарушений в формировании и прогрессировании патологии, а также возможности терапевтических влияний на данный процесс определяет интерес к изучению микроциркуляции тканей как с позиции исследователя, так и клинического специалиста [2, 3].

Несмотря на известные представления об общих законах функционирования и некоторой универсальности процессов микроциркуляции, определенные трудности в научном поиске подходов к их изучению формируют следующие факторы влияния: индивидуальные особенности организма (возрастные и гендерные характеристики), органотипические особенности микроциркуляторного русла (плотность и микроархитектоника сосудов, гетероформность эндотелия) [4]. Кроме того, показатели микроциркуляции меняются в зависимости от нагрузки или биологической ситуации. А при длительном процессе (хроническое воспаление, изменение системного гидростатического давления и т.д.) может происходить ремоделирование микроциркуляторного русла, что наблюдается, например, при артериальной

гипертензии. К этому необходимо добавить, что индивидуальная картина состояния микроциркуляции изучаемого локуса организма в конкретный момент времени подлежит оценке и интерпретации с учетом особенностей методологического подхода. Последнее, учитывая различия основных физических принципов, на которых базируются конкретные методы исследования микроциркуляции, вносит еще одну вариативную компоненту в финальный результат формирования представления о состоянии микроциркуляции (рис. 1).

Учитывая тот факт, что микроциркуляция включает в себя комбинацию физических процессов (гидродинамика крови как неньютоновской жидкости, изменения механических параметров кровеносных сосудов, диффузия жидкости в системе «кровь–ткань») и биологических явлений (клеточные реакции на физические и биохимические сигналы), исследование микроциркуляции требует междисциплинарного подхода. Исторически сложилось, что разработкой методологии исследования микрогемодинамики совместно со специалистами медико-биологического профиля занимались физики, инженеры, математики [5–8].

В настоящее время существует большое количество методов, позволяющих исследовать особенности микроциркуляции в норме и патологии (таблица).

Большая часть методических подходов основана на динамической фиксации датчиком проходящего/отраженного/испускаемого физического сигнала (излучение, звук, электро-магнитное поле) в виде цифрового преобразования с последующим математическим анализом его амплитудных и частотных характеристик. В основе формирования динамических изменений используемого физического сигнала чаще всего лежат два феномена. Первый – колебания объема и физических характеристик ткани, основными компонентами которых и являются микрогемодинамика

Наиболее часто используемые нерадиологические методы исследования микроциркуляции
The most commonly used non-radiological methods for studying the microcirculation

Методы	Принцип работы	Достоинства метода	Ограничения	Примеры применения
<i>Без визуализации</i>				
Фотоплетизмография (ФПП)	Математический анализ отраженного светового сигнала	Неинвазивно, простота (накопление большого массива данных благодаря носимым устройствам), экономическая доступность, малая зависимость от оператора, возможность мониторинга	Малый объем исследуемой области	Оценка микроциркуляции кожных покровов при патологии сердечно-сосудистой системы [9, 10], при сахарном диабете [11] и др.
Пневмоплетизмография (EndoPat)	Измерения градиента давлений в камере вокруг измеряемого объекта	Неинвазивно, операторонезависимость	Дорогостоящее оборудование и расходные материалы	Оценка эндотелиальной дисфункции при различной патологии [12, 13]
Электроплетизмография	Математический анализ динамического изменения электрического импеданса тканей	Неинвазивно, экономическая доступность, большая глубина проникновения, простота, возможность мониторинга, различные области исследования	Зависимость от оператора, «зашумленность» сигнала	Оценка кровотока конечностей (реовазография), головного мозга (реоэнцефалография), почек (реоренография), печени (реогепатография) [14]
Лазерная доплеровская флоуметрия	Математический анализ сдвига частот гелий-неонового лазерного излучения, отраженного от форменных элементов крови	Неинвазивно, возможность мониторинга, экономическая доступность, возможность анализа компонентов регуляции микроциркуляции	Малый объем исследуемой области, зависимость от оператора (ниже в поргативных устройствах), зашумленность сигнала, нестандартизированность	Оценка микроциркуляции конъюнктивы [15], кожи в кардиологии [16, 17], дерматовенерологии и косметологии [18, 19], гинекологии [20], хирургии [21–23], слизистой оболочки полости рта [24]
<i>С визуализацией</i>				
Веб-фотоплетизмография (вФПП)	Математический анализ динамических изменений контраста фото и видео-изображений	Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, экономическая доступность, возможность картирования	Малая глубина проникновения, «зашумленность» сигнала	Оценка микроциркуляции кожных покровов в кардиологии [25–27], неврологии [28, 29], серозной оболочке кишечника интраоперационно в хирургии [30]
ЛДФ визуализация (laser Doppler perfusion imaging)	Математический анализ сдвига частот сканирующего гелий-неонового лазерного излучения, отраженного от форменных элементов крови	Неинвазивно, возможность картирования	Временной сдвиг при сканировании (сложности при оценке функциональных проб)	Контроль репарации ожоговых ран [31]
Контрастная лазерная спектроскопия	Математический анализ изменений контрастных лазерных спектров облучаемой поверхности	Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, возможность картирования	Дорогостоящее оборудование, малая глубина проникновения	Оценка перфузии кожных покровов при патологии в ревматологии [32, 33], слизистой оболочки полости рта в стоматологической практике [34], контроль репарации ожоговых ран, перфузии тканей внутренних органов интраоперационно в хирургии [35–37]

Окончание таблицы End of the table					
Методы	Принцип работы	Достоинства метода	Ограничения	Примеры применения	
Ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия, локализационная ультразвуковая микроскопия сверхвысокого разрешения (ЛУМ СР)	Математический анализ сдвига частот эхосигнала, отраженного от форменных элементов крови	Неинвазивно, большая глубина проникновения, абсолютные единицы измерения параметров, звуковой и визуальный контроль получаемого сигнала, возможность определения типа сосуда, высокое разрешение изображения при ЛУМ СР	Зависимость от оператора	Оценка скоростных и объемных параметров кровотока сосудов конечностей, кожных покровов и слизистых оболочек при патологии в кардиологии, эндокринологии, онкологии и др. [38–42]	
Капилляроскопия (оптическая микроскопия)	Формирование изображения на основании динамики поглощения света эритроцитами, технология эпифлуоресценции	Неинвазивно, возможность мониторинга, абсолютные единицы измерения	Дорогостоящее оборудование, ограничение по зонам исследования (ногтевое ложе, конъюнктивы, слизистые оболочки)	Оценка микроциркуляции конъюнктивы в офтальмологической практике [15], кожных покровов при ревматологической патологии [43, 44], при кардиологических заболеваниях [17], слизистой оболочки полости рта в клинике критических состояний [45] и др. [46]	
Микроскопия лазерная: конфокальная, флуоресцентная, двухфотонная	Формирование изображения на основании динамики поглощения сфокусированного света эритроцитами, технология эпифлуоресценции	Неинвазивно, высокое разрешение, абсолютные единицы измерения	Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы	Оценка микроциркуляции конъюнктивы [15]	
Термография	Формирование карты распределения температуры на основании сигнала с термосенсора	Неинвазивно, бесконтактно, возможность мониторинга, возможность картирования, абсолютные единицы измерения	Дорогостоящее оборудование	Оценка микроциркуляции кожных покровов в реабилитации, хирургии, гинекологии, эндокринологии, дерматологии и др. [47–49]	
Оптическая когерентная томография (многолучевая, линейно-полевая)	Динамическая интерферометрия отраженного тканью света	Неинвазивно, возможность картирования, абсолютные единицы измерения, высокое разрешение изображений	Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы	Визуализация микроциркуляции сетчатки [15, 50, 51], рубцовой ткани при заживлении ран [52], ткани опухоли в эксперименте [53]	
Фотоакустическая томография	Реконструкция распределения фотоакустических волн	Неинвазивно, возможность картирования, абсолютные единицы измерения, высокое разрешение изображений, информативность	Дорогостоящее оборудование, сложные протоколы	Оценка микроциркуляции кожных покровов [54], экспериментальные исследования [55–57]	
Спектроскопия: диффузного отражения, флуоресцентная, рамановская	Спектроскопия	Неинвазивно, возможность картирования, экономическая доступность, возможность изучения роли отдельных молекул	Малая глубина проникновения	Оценка микроциркуляции и интенсивности метаболизма конъюнктивы [15], кожных покровов [58, 59]	

и гемотканевой обмен, второй – эффект Допплера, как результат отражения сигнала от движущихся элементов крови (форменные элементы крови).

Последние десятилетия активно совершенствуются подходы, позволяющие визуализировать микроциркуляцию тканей, в том числе и на основании компьютерной обработки видеосигнала по динамической оценке контрастности получаемого изображения.

Учитывая достоинства и ограничения каждого из методов, важными моментами в выборе последнего являются задачи исследователя, особенности изучаемой области, клиническая ситуация, а также необходимость применения функциональных проб [59–62]. Большой интерес представляют комбинированные методы исследования микроциркуляции, когда сочетание различных принципов измерения и анализа добавляет системе свойство эмерджентности.

Плетизмография

Методы исследования, в основе которых лежат изменение объема и физических характеристик ткани в зависимости от ее кровенаполнения, получили название плетизмографии. На основании природы используемого физического агента для оценки изменений характеристик ткани выделяют электроплетизмографию, пневмоплетизмографию и фотоплетизмографию (ФПГ). В литературе встречается упоминание об использовании водяных плетизмографов, но широкого применения данный метод не получил [63, 64].

Наиболее распространенным в клинической практике с середины прошлого века электрофизиологическим методом исследования кровенаполнения тканей является электроплетизмография (реография, rheos – поток). Метод базируется на динамическом измерении электрического сопротивления (импеданса) тканей в области прохождения высокочастотного зондирующего тока. Данный подход широко используется как метод функциональной диагностики нарушений кровоснабжения различных зон организма, но по точности и информативности уступает ультразвуковым способам оценки гемодинамики органов и тканей. К тому же он не является избирательным для оценки гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла, определяя кровенаполнение ткани с учетом сосудов более крупного калибра [14].

Пневмоплетизмография основана на записи колебаний давления в манжете, охватывающей исследуемую область тела. В настоящее время применяется для оценки эндотелиальной функции при функциональной пробе с потокзависимой вазодилатацией по методике периферической артериальной тонометрии в модификации ЭндоПАТ-2000 [65]. Данный метод позиционируется производителем оборудования как единственный неинвазивный стандартизированный тест для оценки дисфункции эндотелия. Преимуществом является полная автоматизация и независимость от оператора, к недостаткам можно отнести высокую стоимость оборудования и одноразовых чипированных датчиков [12, 13, 66].

В последние годы наблюдается рост интереса исследователей и клинических специалистов к ФПГ,

что обусловлено достаточной простотой, портативностью и экономической доступностью метода, а также распространенностью технологии как в широком спектре коммерчески доступных медицинских приборов для комбинированного измерения различных параметров (включая показатели кровенаполнения органов). ФПГ – это неинвазивный оптический метод изучения изменений объема крови в микрососудистом русле ткани, базирующийся на динамическом измерении интенсивности света, отраженного от исследуемой ткани, с последующим математическим анализом получаемого сигнала. Для освещения ткани чаще используется свет в ближнем инфракрасном и красном (635–770 нм) диапазоне. Природа изменений интенсивности света еще не полностью изучена, но основными факторами влияния являются: смещение направления эритроцитов в разные фазы сердечного цикла, движение стенки сосуда и изменение объема крови в тканях. Они определяются результирующим взаимодействием сердечно-сосудистой, дыхательной, вегетативной нервной систем и также зависят от интенсивности метаболических процессов в исследуемой ткани [67–69].

Пульсоксиметрия. Оптические свойства крови определили возможность использования данного метода для измерения насыщения крови кислородом – пульсоксиметрии [70]. В начале 2000-х годов были предложены подходы для оценки вазомоторной функции эндотелия методом ФПГ с использованием пробы с реактивной гиперемией и оценкой индекса отражения на третьей минуте постокклюзионного кровотока [71–73].

В 2019 г. впервые было показано успешное применение двумерной ФПГ для получения данных о реакции периферического кровотока нижних конечностей на венозную окклюзию [74].

В настоящее время активное совершенствование технологии получения и обработки ФПГ-сигнала связано с активной разработкой портативных smart-устройств, а также с развитием технологий фотоплетизмографической визуализации [75].

Одной из перспективных модификаций метода ФПГ является вФПГ (ФПГ-визуализация, дистантная ФПГ). В основе оценки кровенаполнения тканей и характеристик сердечно-сосудистой системы (ССС) лежит динамическое измерение контрастности пикселей с последующей сравнительной оценкой изображений, полученных при анализе видеозаписи кожного покрова. Первоначально было показано, что наибольшая эффективность этого метода достигается при использовании источника света в зеленом спектре и монохромной камеры, но в последующем совершенствование анализа изображений позволило использовать данный метод и в условиях обычной освещенности и стандартных видеокамер портативных устройств [76].

Последнее условие существенно расширило возможности метода и перспективу его использования в качестве скринингового для оценки функции и выявления патологии ССС (определение артериального давления, выявление нарушений ритма, ишемической болезни сердца), что связано с изменением микро-

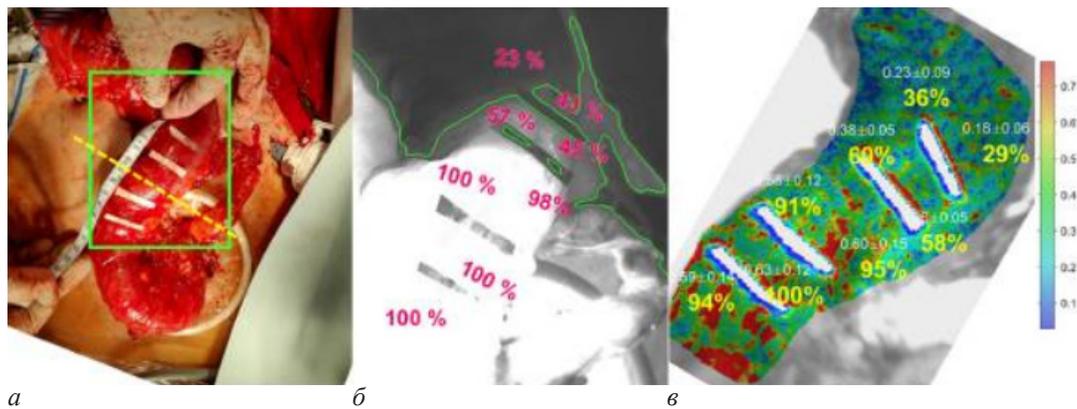


Рис. 2. Веб-фотоплетизмография. Изображения тканей пациента с раком сигмовидной кишки: *a* – фотография толстой кишки; *б* – визуализация перфузии с помощью флуоресцентной ангиографии; *в* – вФПГ
 Fig. 2. Web photoplethysmography. Tissue images of a patient with sigmoid colon cancer: *a* – photograph of the colon; *б* – perfusion imaging with fluorescein angiography; *в* – webPPG

циркуляции кожных покровов при изменении уровня артериального давления, нарушении системной гемодинамики при возникновении аритмии, усилении симпатических влияний в момент болевого приступа [25–27, 77–82].

В настоящее время вФПГ активно изучается, как метод, позволяющий давать дополнительную информацию о состоянии пациента, что используется как помощь в диагностике и дает возможность оценить динамику заболевания. Так, предлагается использование данных вФПГ в системе для раннего выявления сепсиса [83], рассматривается возможность оценки чувствительности кожных покровов с помощью вФПГ [28], а также использования метода интраоперационно в абдоминальной хирургии для уточнения зоны резекции (рис. 2).

Имеются исследования по использованию вФПГ в качестве простого неинвазивного метода определения реологических характеристик крови для быстрой оценки эффективности антикоагулянтной и дезагрегантной терапии [29].

Для дальнейшего расширения возможностей применения этого метода оценки микроциркуляции в настоящее время активно продолжается совершенствование методов анализа ФПГ-сигнала [84]. В частности, для дальнейшей автономизации этого процесса внедряются технологии машинного обучения с использованием возможностей искусственного интеллекта [85].

Важным направлением является исследование микроциркуляции крови во время движения испытуемого, что расширяет возможности применения данного метода [86] с учетом индивидуальных характеристик кожи объекта исследования [87].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

Одним из наиболее изученных и распространенных методов исследования микроциркуляции является использование лазерных технологий (лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), ЛДФ-визуализация, спеклоскопия).

Лазерная доплеровская флоуметрия использовалась для измерения скорости кровотока на протяжении почти пятидесяти лет. Ранние работы были посвящены кровотоку сетчатки [88], но вскоре были

дополнены изучением микроциркуляции других тканей [89].

Принцип метода основан на измерении доплеровского сдвига частот при отражении низкоинтенсивного, как правило, гелий-неонового лазерного света движущимися объектами (форменные элементы крови). При ЛДФ глубина проникновения лазерного излучения в ткани не превышает 1,0–1,2 мм, что позволяет при использовании алгоритма усреднения (по причине разной скорости движения эритроцитов в сосудах разного типа и диаметра) получить данные об объемном кровотоке в 1 мм³ исследуемой ткани. Использование в последующем математического преобразования сигнала позволяет выделить и оценить различные компоненты регуляции колебаний кровенаполнения ткани [90].

ЛДФ традиционно используется для оценки микроциркуляции кожных покровов и слизистых оболочек различных зон, внутренних органов интраоперационно при открытых и эндоскопических хирургических манипуляциях [91, 92]. Переменными компонентами, определяющими возможности данного метода, являются длина волны используемого лазера, расстояния от источника излучения до измеряемого объекта, биофизические и анатомические характеристики ткани, влияющие на ее свойства обратного рассеяния (плотность и диаметр сосудов в данном объеме ткани, количество клеток крови, плотность и пигментация кожи и др.). Учитывая существенные вариации последнего компонента одноточечная ЛДФ имеет существенные трудности с воспроизводимостью и стандартизацией метода и широким применением в клинической практике [93–95].

Несмотря на наличие хорошо отработанных подходов к анализу сигнала (выделение отдельных его периодических составляющих), аperiodические компоненты остаются достаточно трудными для анализа и интерпретации [96]. В настоящее время метод в связи с экономической доступностью широко применяется в исследовательских целях в различных областях экспериментальной и клинической медицины.

Активно развиваются подходы к использованию сочетания ЛДФ со спектрофотометрией, что позволяет дополнительно к микроциркуляции оценивать

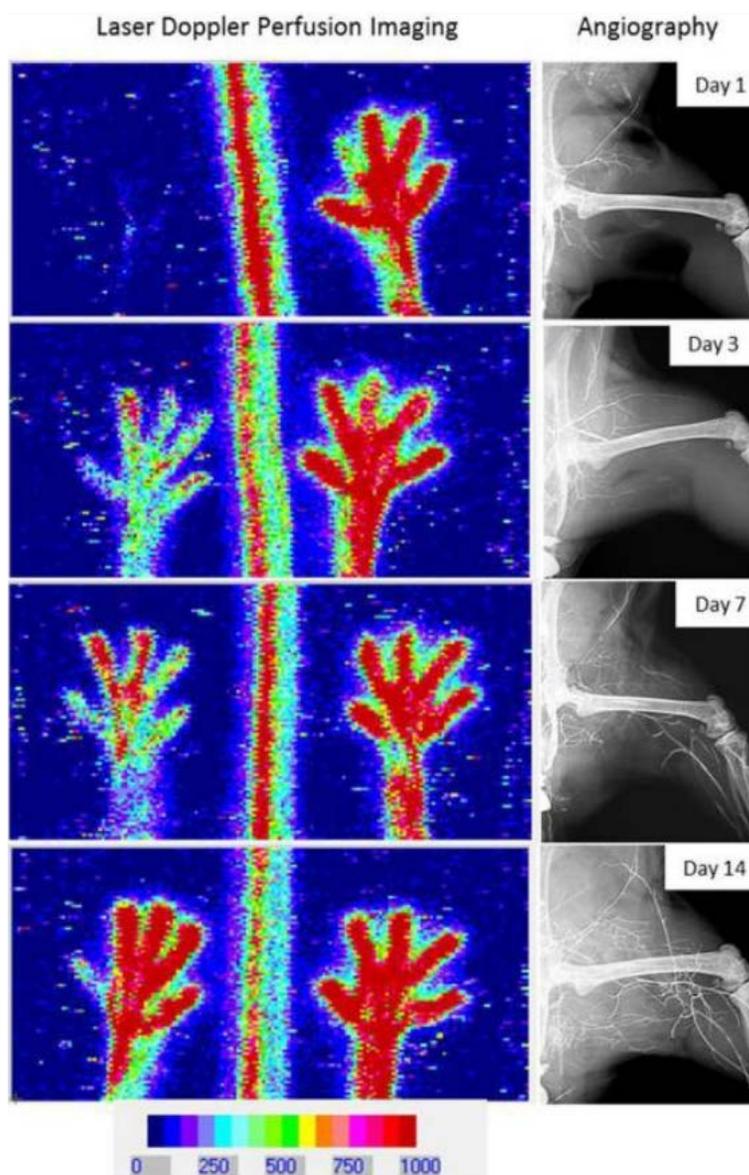


Рис. 3. Лазерная доплеровская перфузионная визуализация и ангиография кровотока. Анализ восстановления кровотока во времени с помощью лазерной доплеровской перфузионной визуализации (левые панели) и ангиографии (правые панели) [98]

Fig. 3. Laser Doppler perfusion imaging and angiography of blood flow. Analysis of blood flow recovery over time using laser Doppler perfusion imaging (left panels) and angiography (right panels) [98]

интенсивность окислительного метаболизма, что расширяет информативные возможности метода [97, 58].

ЛДФ-визуализация (laser Doppler perfusion imaging) – отдельное направление в методике ЛДФ, которое в определенном смысле снимает проблему ограничения малого объема исследуемой ткани. При данном методе источник излучения находится в движении относительно объекта и производится сканирование ткани, что позволяет измерять кровенаполнение ткани на большей площади и создавать подробную карту перфузии. При этом характеристики и принцип метода, основанного на оценке доплеровского сдвига частот отраженного и рассеянного излучения, аналогичны ЛДФ.

Карта перфузии, полученная путем сканирования определенной области, показывает отдельные зоны с различной интенсивностью сигнала, которая соответствует уровню перфузии (рис. 3).

Существенным недостатком метода является наличие сдвига по времени при построении карты перфузии. При движении датчика, необходимом для сканирования поверхности, затрачивается определенное время, за которое возможны изменения перфузии конкретного региона, которые в данный момент времени отражены не будут. Утрата этой ценной информации ограничивает применение метода при оценке функциональных проб, например фармакологических, когда скорость развития эффектов вводимого препарата выше скорости сканирования ткани.

В то же время при других задачах исследования метод успешно применим. Возможности ЛДФ-визуализации продемонстрированы в эксперименте на мелких лабораторных животных, где благодаря ЛДФ-визуализации оценена не только микро-, но и макрогемодинамика конечностей [99].

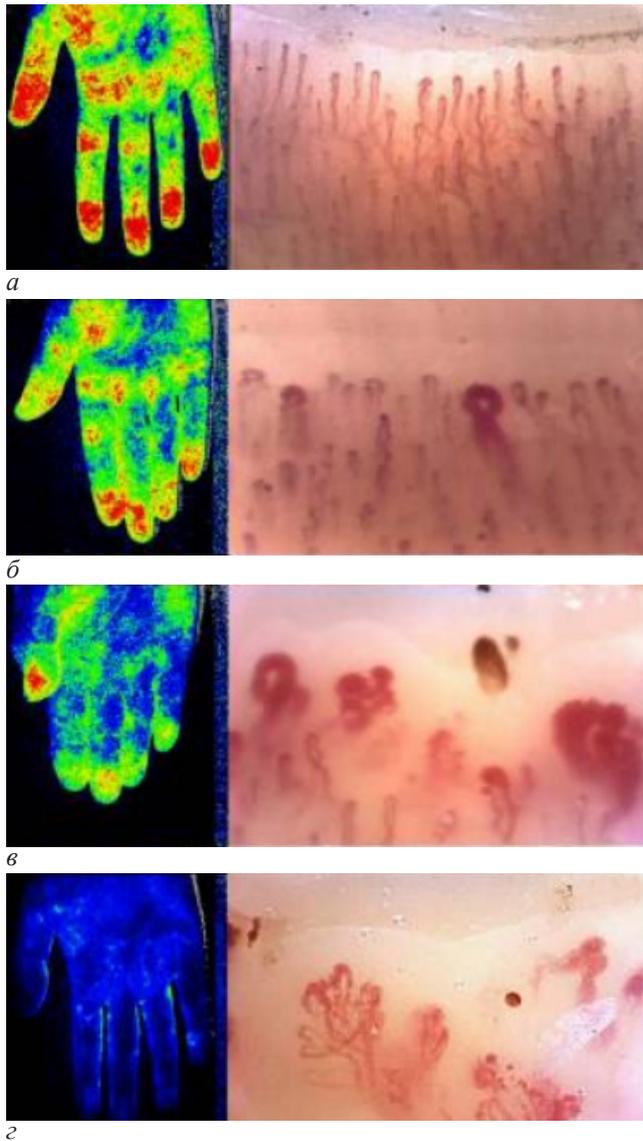


Рис. 4. Спектроскопия (слева) и капилляроскопия (справа) ногтевого ложа у здорового добровольца (а) и пациентов со склеродермией (б, в, г) [33]

Fig.4. Spectroscopy (left) and capillaroscopy (right) of the nail bed in a healthy volunteer (a) and patients with scleroderma (б, в, г) [33]

В клинике данный метод активно применяется для создания карт перфузии, в частности при контроле репаративных процессов при заживлении ожоговых ран [48].

Решение вопроса создания карты перфузии исследуемой области в режиме реального времени получили при развитии лазерной спекл-контрастной визуализации. Данный метод исследования микроциркуляции позволяет создавать карту динамических изменений кровотока в достаточно большом поле зрения в реальном времени (рис. 4).

Лазерный спекл – это случайный интерференционный эффект, который придает зернистый вид объектам, освещенным лазерным светом. Если объект состоит из отдельных движущихся элементов, рассеивающих свет (например, форменных элементов крови), рисунок спеклов колеблется. Эти флуктуации предоставляют информацию о распределении скоростей рассеивающих и отражающих свет элементов.

В начале 1960-х гг. при активном исследовании свойств лазера был выявлен интересный эффект при

попадании лазерного света на неоднородную поверхность – появления высококонтрастного зернистого узора, на котором было трудно сфокусироваться. Первоначально данное явление назвали «зернистость» [100], но вскоре термин «спекл» стал более популярным.

При открытии спеклы считались просто помехой: они сильно влияли на разрешение при использовании лазерного света, например в голографии, и много усилий было направлено на уменьшение спеклов в изображениях, сформированных в лазерном свете. Однако вскоре ученые выявили возможности практического применения лазеров. Одно из наиболее важных потенциальных приложений, впервые опубликованное в работе Stern, – использование лазерных спеклов для изучения микроциркуляции [101].

Таким образом, подходы с анализом спеклов и частотных доплеровских сдвигов – это разные способы рассмотрения одного и того же явления [102].

Лазерная спеклконтрастная визуализация и ЛДФ визуализация, несмотря на перспективу развития данных методов, имеют некоторые ограничения для широкого применения, связанные с необходимостью сложных протоколов измерений и высокой стоимостью аппаратного и программного обеспечения [103, 104].

Ультразвуковая высокочастотная доплеровская флоуметрия (УЗВЧДФ)

УЗВЧДФ использует для изучения микроциркуляции сдвиг частот, вызванный отражением ультразвукового сигнала от форменных элементов крови. Ультразвук обладает большей проникающей способностью по сравнению с лазерным излучением (глубина зондирования составляет от 0,5 см и более, в зависимости от частоты используемых датчиков). Данный метод позволяет на основании математической обработки сигнала получить цветной спектр кровенаполнения с учетом преобладающего отдела микроциркуляторного русла (артериолярного, капиллярного, веноулярного, шунтирующего) [105–107]. К особенностям метода следует отнести возможность исследования кровотока как в микроциркуляторном русле, так и в сосудах большего диаметра, а также определения типа сосуда и прицельной регистрации скоростных и объемных параметров микро- и макрокровотока, что удобно при интраоперационном применении. В настоящее время ряд инструментальных решений (Минимакс-доплер-К, ООО «С Минимакс», Санкт-Петербург) позволяет применять специальные датчики для конкретных областей исследования, что расширяет возможности данного метода в клинической практике. Важным преимуществом метода является возможность получения абсолютных значений скорости и объема тканевого кровотока.

Современные технологии визуализации позволяют регистрировать сверхтонкие, низкоэнергетические паттерны потока в сосудистой системе с диаметром <1 мм и скоростью потока <2 см/с [108]. Также в последнее время наблюдается активная работа по созданию портативных ультразвуковых диагностических устройств для использования данного метода с целью мониторинга микрокровоотока [109, 110].

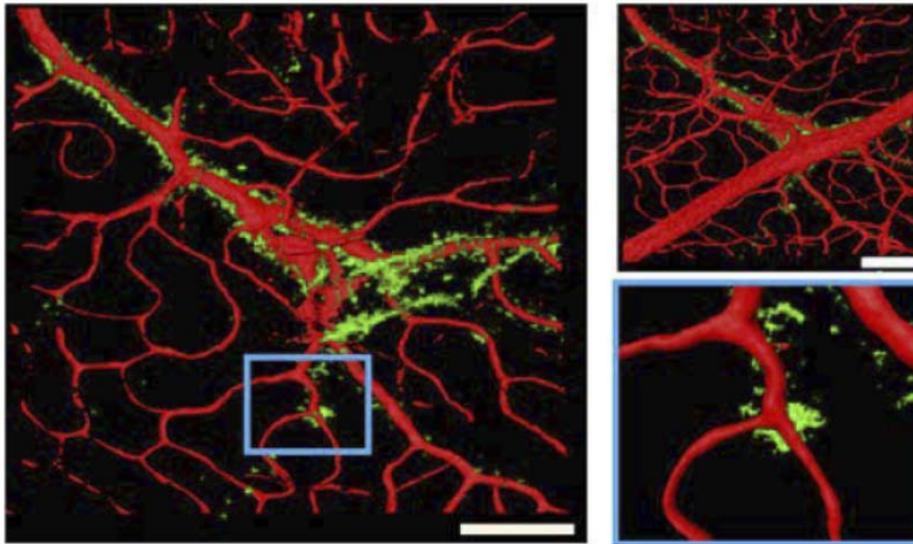


Рис. 5. Трехмерная (3D) реконструкция изображений экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудистых аномалиях сетчатки при диабетической ретинопатии, полученных с помощью конфокального флуоресцентного микроскопа. 3D-вид области поражения со связыванием зонда с поверхностью сосуда. Верхнее правое изображение является противоположным видом левого изображения. Нижнее правое изображение является увеличенным изображением синего поля (линия=50 мкм) [119]

Fig. 5. Three-dimensional (3D) reconstruction of VEGF images in retinal vascular abnormalities in diabetic retinopathy obtained with a confocal fluorescence microscope. 3D view of the lesion area with probe binding to the vessel surface. The upper right image is the opposite view of the left image. The lower right image is a magnified view of the blue field (line=50 μm) [119]

Изобретение локализационной ультразвуковой микроскопии сверхвысокого разрешения (ultrasound localization microscopy) позволило существенно улучшить пространственное разрешение изображения при визуализации микрососудов [111, 112].

Оптические методы

Видеокапилляроскопия – метод оптической визуализации, в основном используемый для изучения морфологии поверхностных капиллярных структур поверхности кожи, слизистой оболочки, ногтевого ложа, конъюнктивы. Метод базируется на отражении белого/зеленого света от исследуемой ткани, который собирается объективом с высокой числовой апертурой с последующим формированием изображения за счет разности спектров поглощения дезокси- и оксигемоглобина. Также используется технология эпифлуоресценции, которая создает высококонтрастные изображения с повышенной четкостью клеток крови. Видеокапилляроскопия достаточно давно применяется в ревматологической практике для изучения микроангиопатии при феномене Рейно, системной склеродермии и других заболеваниях соединительной ткани [43, 44].

В настоящее время данный метод применяется достаточно широко для оценки эндотелиальной дисфункции и состояния микрососудов при различной патологии [17, 46, 112–116].

Конфокальная микроскопия и двухфотонная микроскопия (рис. 5). Конфокальная микроскопия – это метод высококонтрастной, высокоразрешающей 3D-визуализации, который позволяет получать изображения микроциркуляции *in vivo* с глубиной зондирования исследуемой ткани до 200 мкм. Прин-

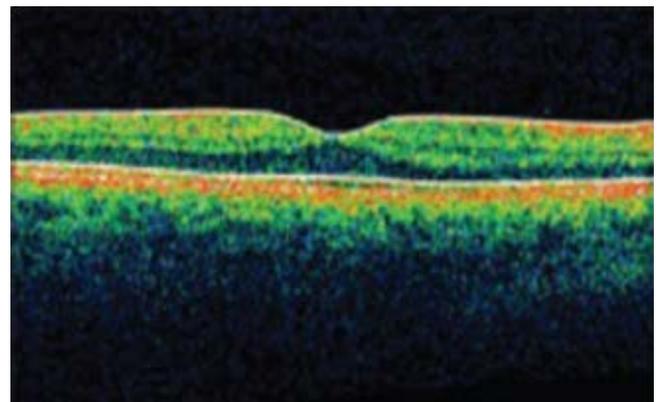


Рис. 6. Оптическая когерентная томография. Линейное сканирование в области нормальной макулы сетчатки [129]

Fig. 6. Optical coherence tomography. Linear scanning in the area of the normal macula of the retina [129]

цип конфокальной визуализации заключается в том, что небольшой участок ткани освещается сильно сфокусированным лучом света. Однако, в отличие от обычной микроскопии, отраженный свет от фокального пятна внутри ткани проецируется на объектив через точечное отверстие, что позволяет проходить только сфокусированному свету и полностью устраняет эффект рассеяния. Конфокальная микроскопия для визуализации использует отраженный или флуоресцентный свет. Для создания двумерного изображения участок ткани сканируется по поверхности [117]. Флуоресцентная конфокальная микроскопия имеет лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с отражательной конфокальной микроскопией [118].

Двухфотонная микроскопия обеспечивает глубину зондирования тканей (до 1 мм) *in vivo*. Она

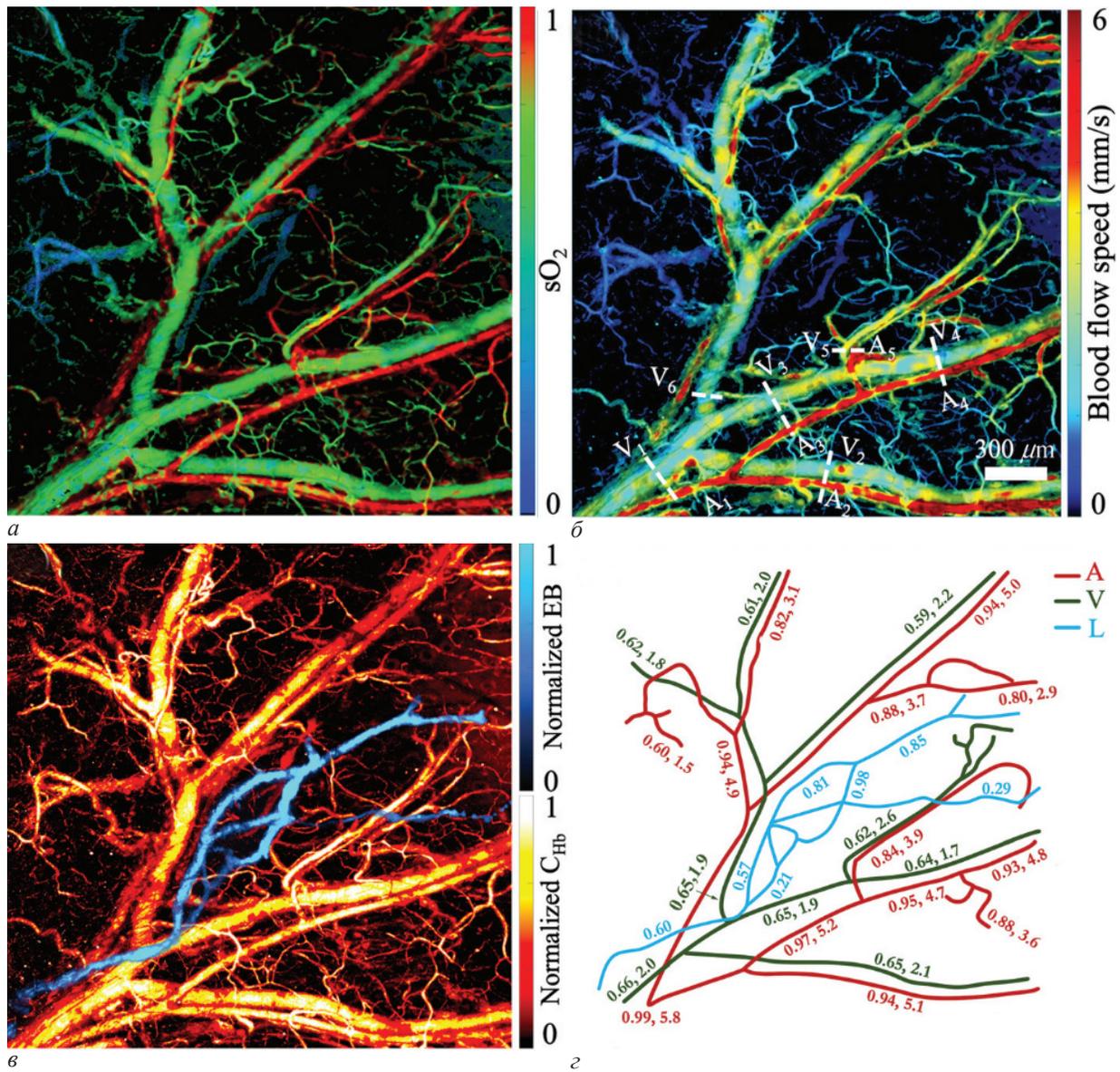


Рис. 7. Пятиволновая фотоакустическая томография кровеносных и лимфатических сосудов в ухе мыши. Область визуализации составляет $2,5 \times 2,5$ мм. *a* – компенсированное насыщение кислородом; *б* – скорость кровотока, определенная методом двойного импульса. Профили пяти артерий и шести вен обозначены белыми пунктирными линиями; *в* – фотоакустическая визуализация кровеносных и лимфатических сосудов; *г* – изменение насыщения кислородом, скорости кровотока и относительной концентрации лимфы от корня до кончика уха мыши. А – артерии; V – вены; L – лимфатические сосуды

Fig. 7. Five-wavelength photoacoustic tomography of blood and lymphatic vessels in the mouse ear. The imaging area is 2.5×2.5 mm. *a* – compensated oxygen saturation; *б* – blood flow velocity determined by the dual-pulse method. The profiles of five arteries and six veins are indicated by white dotted lines; *в* – photoacoustic imaging of blood and lymphatic vessels; *г* – change in oxygen saturation, blood flow velocity, and relative lymph concentration from the root to the tip of the mouse ear. A – arteries; V – veins; L – lymphatic vessels [132]

основана на почти одновременном поглощении двух фотонов инфракрасного света флуорофором ткани, что приводит к флуоресценции последнего. Технология требует использования лазеров с большой частотой излучения импульсов (80 МГц), что определяет более глубокое зондирование ткани и меньшую фототоксичность по сравнению с конфокальной микроскопией [120–122].

К перспективным методам исследования микроциркуляции относят различные варианты оптической спектроскопии (флуоресцентная, спектроскопия диффузного отражения, рамановская спектроскопия и др.), которые достаточно разнообразны по своим протоколам и техническому обеспечению, но также дают возможность построения карты перфузии ткани и изучения интенсивности окислительного метаболизма [123–127].

Томография. Важной возможностью исследования микроциркуляции *in vivo* являются методы 3D-томографической визуализации (оптическая когерентная томография, фотоакустическая томография (ФАТ) и др.), которые обеспечивают высокое пространственное и осевое разрешение (мкм) на глубине нескольких миллиметров (1–3 мм) для визуализации *in vivo*. В 2023 г. оптическая когерентная томография (ОКТ) стала одним из самых быстрых и успешно внедренных методов визуализации со значительным клиническим и экономическим эффектом и признанием [128]. Формирование объемного изображения при ОКТ происходит путем поперечного сканирования профилей рассеивания света тканью посредством (спектральной) низкокогерентной интерферометрии. Одним из основных преимуществ ОКТ является формирование как морфологической

(особенности структуры микроциркуляторного русла), так и функциональной (динамика кровенаполнения) картины ткани [117] (рис. 6).

Фотоакустическая томография (визуализация) (ФАТ) основана на свойстве объекта поглощать импульсный свет и генерировать тепловую энергию, что вызывает форсирование ультразвуковой волны (также называемой фотоакустической волной). Используя ультразвуковой преобразователь для детекции сгенерированной ультразвуковой волны, можно реконструировать фотоакустическое изображение, которое отражает оптическое поглощение ткани (рис. 7) [130, 131].

Данный метод является мощным инструментом визуализации для мониторинга микрогемодинамики не только из-за высокой контрастности изображений, но и из-за его способности к многофункциональной визуализации (широкий ряд измеряемых параметров активно используется в дерматологической практике и экспериментальных исследованиях) [55, 57].

Заключение

Следует отметить, что обнаруженная еще в позапрошлом веке способность движущихся элементов биологической ткани отражать физические агенты различной природы в настоящее время является основой для разработки высокоинформативных способов изучения морфологических и функциональных характеристик микроциркуляторного русла отдельных тканей. На данном этапе междисциплинарного взаимодействия биофизики и биомедицины отмечается два основных вектора перспективного развития методов изучения микроциркуляции. **Первый основан на расширении возможностей визуализации** или получения другой информации о микрообъектах (микрососудах) *in vivo*. Это возможно путем повышения контрастности и четкости получаемых изображений, увеличения глубины зондирования ткани, снижения количества артефактов оптического сканирования, но сопряжено с использованием дорогостоящих технологий. **Второй вектор заключается в разработке подходов использования визуализирующих методов как скрининговых и экономически доступных**, что связано с применением веб-технологий анализа фото- и видео-изображений, получаемых обычными камерами персональных устройств.

При большом разнообразии методов исследования микроциркуляции многие из описанных мало доступны для широкого круга исследователей, что нередко связано с высокой стоимостью оборудования. Кроме стоимости имеются и другие проблемы широкого применения изучения микроциркуляции. Одной из самых сложных проблем является **зависимость от оператора**. Это затрудняет сравнение результатов, полученных различными исследователями. Второй проблемой можно назвать **высокую вариабельность** получаемой информации, даже у здоровых людей, что осложняет понимание степени нарушений при исследовании этих показателей при патологии. Поэтому наиболее информативными становятся методы и технологии, позволяющие оценивать микроциркуляцию до и после воздействия (функциональной про-

бы) или в процессе заживления раны. От поставленных перед исследователем задач и должен зависеть выбор метода для оценки микроциркуляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Secomb TW, Pries AR. The microcirculation: physiology at the mesoscale. *J Physiol*. 2011;589(5):1047-1052. Doi: 10.1113/jphysiol.2010.201541.
2. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11-26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
3. Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, Legrand M, Harrois A, Ince C. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023;27(1):190. Doi: 10.1186/s13054-023-04474-x.
4. Sakai T, Hosoyamada Y. Are the precapillary sphincters and metarterioles universal components of the microcirculation? An historical review. *J Physiol Sci*. 2013;63(5):319-331. Doi: 10.1007/s12576-013-0274-7.
5. Heuter C. Die Cheilo Angioskopie, eine neue Untersuchungsmethode zu physiologischen. *Zentralbl Med Wiss*. 1879;(17):225-230.
6. Krogh A. The number and the distribution of capillaries in muscle with the calculation of the oxygen pressure necessary for supplying the tissue. *J Physiol*. 1919;52(6):409-515. Doi: 10.1113/jphysiol.1919.sp001839.
7. Hertzman AB. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. *Am J Physiol*. 1938;124(2):328-340. Doi: 10.1152/ajplegacy.1938.124.2.328.
8. Stern MD, Lappe DL, Bowman PD, Chimosky JE, Holloway GA Jr, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol*. 1977;232(4):H441-H448. Doi: 10.1152/ajpheart.1977.232.4.H441.
9. Hu Y, Hu A, Song S. Photoplethysmography for Assessing Microcirculation in Hypertensive Patients After Taking Antihypertensive Drugs: A Review. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:263-274. Doi: 10.2147/JMDH.S441440.
10. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю и др. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 6–15. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Chashchin MG, Dadaeva VA, Mikhailova MA, Omelyanenko KV, Strelkova AV, Drapkina OM. Photoplethysmography factors associated with the presence of undetected arterial hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovasc Ther Prevention*. 2023;22(7):6-15. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2023-3649.
11. Воробьев Л.В. Возможности фотоплетизмографии в ранней диагностике диабетической ангиопатии нижних конечностей // МЭЖ. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 208–214. [Vorobiev LV. Possibilities of photoplethysmography in early diagnostics of diabetic angiopathy of the lower extremities. *MEJ*. 2017;13(3):208-214. (In Russ.)].

12. Cimino G, Vizzardi E, Calvi E, Pancaldi E, Pascariello G, Bernardi N, Cersosimo A, Amore L, Inciardi RM, Raddino R, Metra M. Endothelial dysfunction in COVID-19 patients assessed with Endo-PAT2000. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4). Doi: 10.4081/monaldi.2022.2213.
13. Norimatsu K, Gondo K, Kusumoto T, Motozato K, Suematsu Y, Fukuda Y, Kuwano T, Miura SI. Association between lipid profile and endothelial dysfunction as assessed by the reactive hyperemia index. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(2):125-130. Doi: 10.1080/10641963.2020.1825725.
14. Опыт клинического применения модифицированных методов полигенатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения / Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Арутюнян А.В. // *Артер. гипертензия.* – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 683–695. [Manasyan SG, Ermolov SYu, Apresyan AG, Arutyunyan AV. Modified methods of polygenatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation. *Arterial Hypertension.* 2021;27(6):683-695. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695.
15. Asiedu K, Krishnan AV, Kwai N, Poynten A, Markoulli M. Conjunctival microcirculation in ocular and systemic microvascular disease. *Clin Exp Optom.* 2023;106(7):694-702. Doi: 10.1080/08164622.2022.2151872.
16. Андреева И.В., Григорьев А.С. Комплексное изучение возрастных особенностей центральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // *Современные вопросы биомедицины.* – 2024. – Т. 8, № 1. [Andreeva IV, Grigoriev AS. Comprehensive study of age-related features of central, peripheral hemodynamics and microcirculation in individuals without cardiovascular diseases. *Modern Issues of Biomedicine.* 2024;8(1). (In Russ.).]
17. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2020. – Т. 2, № 19. – С. 4–10. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYu, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;2(19):4-10. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.
18. Адырхаева Д.А., Натарева Э.В., Рюмкина Н.А. Особенности показателей лазерной доплеровской флоуметрии при псориазе // *ВНМТ.* – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 120–122. [Adyrkhaeva DA, Natarova EV, Ryumkina NA. Features of laser Doppler flowmetry indices in psoriasis. *Bull New Med Technol.* 2007;14(1):120-122. (In Russ.).]
19. Balik O. Quantitative Assessment of the Effects of Botulinum Toxin on Skin Perfusion by Laser Doppler Flowmetry: A Clinical Trial. *J Craniofac Surg.* 2024;35(1):e11-e14. Doi: 10.1097/SCS.00000000000009639.
20. Дикарева Л.В., Гаджиева П.Х., Сувернева А.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в гинекологической практике // *Астраханский мед. журн.* – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 22–32. [Dikareva LV, Gadzhieva PKh, Suverneva AA, Ukhanova YuYu, Vlasova NA. Application of laser Doppler flowmetry in gynecological practice. *Astrakhan Med J.* 2023;18(3):22-32. (In Russ.).]
21. Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Байбеков А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и возможности ее использования для диагностики в хирургии // *Вестн. экстренной мед.* – 2013. – № 2. – С. 56–59. [Baibekov IM, Butaev AKh, Baibekov AI. Laser Doppler flowmetry and the possibilities of its use for diagnostics in surgery. *Bull Emergency Med.* 2013;(2):56-59. (In Russ.).]
22. Опыт применения лазерной доплеровской флоуметрии в лечении больной с синдромом диабетической стопы / Нуруллина Т.Н., Рогова Н.В., Вачугова А.А., Хохлова И.В. // *Лечебное дело.* – 2023. – № 1. – С. 111–114. [Nurullina TN, Rogova NV, Vachugova AA, Khokhlova IV. Experience of using laser Doppler flowmetry in the treatment of a patient with diabetic foot syndrome. *Med Care.* 2023;(1):111-114. (In Russ.).]
23. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estato V, Tibirica E. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res.* 2021;134:104119. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104119.
24. Тамбовцев С.А., Власова Т.И., Ситдикова А.В. Нарушение микроциркуляции тканей пародонта в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 51–56. [Tambovtsev SA, Vlasova TI, Sitdikova AV, Pursanova AE, Fedoskina AS, Gromova EV. Disturbance of periodontal tissue microcirculation in acute period of new coronavirus infection (COVID-19). *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(3):51-56. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56.
25. Гаранин А.А., Рогова В.С., Иванчина П.С., Толкачева Е.О. Веб-фотоплетизмография: возможности и перспективы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 11–16. [Garanin AA, Rogova VS, Ivanchina PS, Tolkacheva EO. Web photoplethysmography: opportunities and prospects. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(4):11-16. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-11-16.
26. Волков И.Ю., Сагайдачный А.А., Фомин А.В. Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и двумерная оксиметрия // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика.* – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 15–45. [Volkov IY, Sagaidachnyi AA, Fomin AV. Photoplethysmographic imaging of hemodynamics and two-dimensional oximetry. *Izvestiya of Saratov University. Physics.* 2022;22(1):15-45. (In Russ.). Doi: 10.18500/1817-3020-2022-22-1-15-45.
27. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY et al. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol.* 2020;5(1):105-107. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4004.
28. Marcinkevics Z, Aglinska A, Rubins U, Grabovskis A. Remote Photoplethysmography for Evaluation of Cutaneous Sensory Nerve Fiber Function. *Sensors (Basel).* 2021; 21(4):1272. Doi: 10.3390/s21041272.
29. Njoum H, Kyriacou PA. Photoplethysmography for the Assessment of Haemorheology. *Sci Rep.* 2017;7(1):1406. Doi: 10.1038/s41598-017-01636-0.
30. Kashchenko VA, Zaytsev VV, Ratnikov VA, Kamshilin AA. Intraoperative visualization and quantitative assessment of tissue perfusion by imaging photoplethysmography: comparison with ICG fluorescence angiography. *Biomed Opt Express.* 2022;13(7):3954-3966. Doi: 10.1364/BOE.462694.
31. Shahid S, Duarte MC, Zhang J, Markeson D, Barnes D. Laser doppler imaging - the role of poor burn perfusion in predicting healing time and guiding operative management. *Burns.* 2023;49(1):129-136. Doi: 10.1016/j.burns.2022.02.009.
32. Pauling JD, Hackett N, Guida A, Merkel PA. Performance of laser-derived imaging for assessing digital perfusion in clinical trials of systemic sclerosis-related digital vasculopathy: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1114-1130. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.018.

33. Ruaro B, Bruni C, Wade B, Baratella E, Confalonieri P, Antonaglia C, Geri P, Biolo M, Confalonieri M, Salton F. *Laser Speckle Contrast Analysis: Functional Evaluation of Microvascular Damage in Connective Tissue Diseases. Is There Evidence of Correlations With Organ Involvement, Such as Pulmonary Damage?* *Front Physiol.* 2021;12:710298. Doi: 10.3389/fphys.2021.710298.
34. Kajiwaru N, Masaki C, Mukaibo T, Kondo Y, Nakamoto T, Hosokawa R. *Soft tissue biological response to zirconia and metal implant abutments compared with natural tooth: microcirculation monitoring as a novel bioindicator.* *Implant Dent.* 2015;24(1):37-41. Doi: 10.1097/ID.000000000000167.
35. Zheng KJ, Middelkoop E, Stoop M, van Zuijlen PPM, Pijpe A. *Validity of laser speckle contrast imaging for the prediction of burn wound healing potential.* *Burns.* 2022;48(2):319-327. Doi: 10.1016/j.burns.2021.04.028.
36. Heeman W, Steenbergen W, van Dam G, Boerma EC. *Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review.* *J Biomed Opt.* 2019;24(8):1-11. Doi: 10.1117/1.JBO.24.8.080901.
37. Richards LM, Towle EL, Fox DJ Jr, Dunn AK. *Intraoperative laser speckle contrast imaging with retrospective motion correction for quantitative assessment of cerebral blood flow.* *Neurophotonics.* 2014;1(1):015006. Doi: 10.1117/1.NPh.1.1.015006.
38. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В. и др. *Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV et al. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(3):120-128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.*
39. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N et al. *The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry.* *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(4):373-381. Doi: 10.3233/CH16204.
40. Harput S, Christensen-Jeffries K, Brown J, Li Y, Williams KJ, Davies AH, Eckersley RJ, Dunsby C, Tang M. *Two-Stage Motion Correction for Super-Resolution Ultrasound Imaging in Human Lower Limb.* *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.* 2018;65(5):803-814. Doi: 10.1109/TUFFC.2018.2824846.
41. Opacic T, Dencks S, Theek B, Piepenbrock M, Ackermann D, Rix A, Lammers T, Stickeler E, Delorme S, Schmitz G, Kiessling F. *Motion model ultrasound localization microscopy for preclinical and clinical multiparametric tumor characterization.* *Nat Commun.* 2018;9(1):1527. Doi: 10.1038/s41467-018-03973-8.
42. Dencks S, Piepenbrock M, Opacic T, Krauspe B, Stickeler E, Kiessling F, Schmitz G. *Clinical Pilot Application of Super-Resolution US Imaging in Breast Cancer.* *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2019;66(3):517-526. Doi: 10.1109/tuffc.2018.2872067.
43. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. *Capillaroscopy.* In book: *Skin Manifestations in Rheumatic Disease.* New York, Springer, 2014:93-99.
44. Grassi W, De Angelis R. *Capillaroscopy: questions and answers.* *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2009. Doi: 10.1007/s10067-007-0681-3.
45. Putowski Z, Pluta MP, Rachfalska N, Krzych ŁJ, De Backer D. *Sublingual Microcirculation in Temporary Mechanical Circulatory Support: A Current State of Knowledge.* *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(10):2065-2072. Doi: 10.1053/j.jvca.2023.05.028.
46. Козлов В.И. *Капилляроскопия в клинической практике: монография. – М.: Практическая медицина, 2015. – 232 с. [Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice: monograph. Moscow, Practical medicine, 2015:232. (In Russ.)].*
47. Морозов А.М., Жуков С.В., Сороковикова Т.В. и др. *Медицинское тепловидение: возможности и перспективы метода // Мед. совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 256–263. [Morozov AM, Zhukov SV, Sorokovikova TV, Ilkaeva VN, Belyak MA, Pototskaya LA, Minakova JE. Medical thermovision: possibilities and prospects of the method. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(6):256-263. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X2022-16-6-256-263.*
48. Al-Khalidi FQ, Al-Kanane SH, Hussain SAA. *Monitoring the breathing rate in the human thermal image based on detecting the region of interest.* *JATIT.* 2021;99(8):1753-1760.
49. Elphick HE, Alkali AH, Kingshott RK, Burke D, Saatchi R. *Exploratory Study to Evaluate Respiratory Rate Using a Thermal Imaging Camera.* *Respiration.* 2019;97(3):205-212. Doi: 10.1159/000490546.
50. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. *In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography.* *Retina.* 2015;35(11):2196-2203. Doi: 10.1097/IAE.0000000000000635.
51. Pechauer AD, Jia Y, Liu L, Gao SS, Jiang C, Huang D. *Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia.* *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):3287-3291. Doi: 10.1167/iovs.15-16655.
52. Ud-Din S, Foden P, Stocking K, Mazhari M, Al-Habba S, Baguneid M, McGeorge D, Bayat A. *Objective assessment of dermal fibrosis in cutaneous scarring, using optical coherence tomography, high-frequency ultrasound and immunohistomorphometry of human skin.* *Br J Dermatol.* 2019;181(4):722-732. Doi: 10.1111/bjd.17739.
53. Ding J, Li Q, Lin J, He S, Chen W, He Q, Zhang Q, Chen J, Wu T, Zhong S, Li D. *Optical coherence tomography for the early detection of colorectal dysplasia and cancer: validation in a murine model.* *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(1):371-379. Doi: 10.21037/qims-20-13.
54. Bereznoi A, Schwarz M, Buehler A, Ovsepian SV, Aguirre J, Ntziachristos V. *Assessing hyperthermia-induced vasodilation in human skin in vivo using optoacoustic mesoscopy.* *J Biophotonics.* 2018;11(11):e201700359. Doi: 10.1002/jbio.201700359.
55. Cao R, Zhang C, Mitkin VV, Lankford MF, Li J, Zuo Z et al. *Comprehensive characterization of cerebrovascular dysfunction in blast traumatic brain injury using photoacoustic microscopy.* *J Neurotrauma.* 2019;36(10):1526-1534. Doi: 10.1089/neu.2018.6062.
56. Krumholz A, Wang L, Yao J, Wang LV. *Functional photoacoustic microscopy of diabetic vasculature.* *J Biomed Opt.* 2012;17(6):060502. Doi: 10.1117/1.JBO.17.6.060502.
57. Rich LJ, Seshadri M. *Photoacoustic monitoring of tumor and normal tissue response to radiation.* *Sci Rep.* 2016;6(1):21237. Doi: 10.1038/srep21237.
58. Кандурова К.Ю., Дремин В.В., Жеребцов Е.А. и др. *Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в мини-инвазивной хирургии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 71–79. [Kandurova KY, Dremyn VV, Zherebtsov EA, Alyanov AL, Mamoshina AV, Potapova EV, Dunaev AV, Muradyan VF, Sidorov VV, Krupatkin AI. Optical biopsy methods and their prospects of application for intraoperative analysis of tissue metabolism and blood microcirculation in minimally invasive surgery. Regional blood circulation*

and microcirculation. 2018;17(3):71-79. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79.

59. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22. [Sagaidachnyi AA. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):5-22. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

60. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(4):1619-1626. Doi: 10.1152/jap.2001.91.4.1619.

61. Белавенцева А.В., Подольн Н.П., Вольнский М.А. и др. Исследование реакции кровеносных сосудов на локальный нагрев методом визуализирующей фотоплетизмографии // Научно-технический вестн. информ. технол. механики и оптики. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 14–20. [Belaventseva AV, Podolyan NP, Volynsky MA, Zaytsev VV, Sakovskaia AV, Mamontov OV, Romashko RV, Kamshilin AA. Study of blood vessels reaction to local heating by imaging photoplethysmography. *Sci Tech J Inf Technol Mech Opt*. 2023;23(1):14-20. (In Russ.)). Doi: 10.17586/2226-1494-2023-23-1-14-20.

62. Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Романов А.А. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ранними формами сифилиса // Омский научный вестн. – 2010. – № 1(94). – С. 106–109. [Novikov YuA, Okhlopkov VA, Romanov AA, Radul EV, Semenkin AA, Protsky IA, Shitova VB, Chermoshentsev AA, Orlova LI, Novgorodova TI. The risk assessment of development to cardiovascular pathology in patients with early forms of syphilis. *Omsk Sci Bull*. 2010;(1(94)):106-109. (In Russ.)).

63. Тяжолова Е.В., Григорьян Л.Р. Исследование кровеносных сосудов человека оптическими методами // Современные проблемы физики, биофизики и инфокоммуникационных технол. – 2023. – № 13. – С. 181–190. [Tyazholova EV, Grigoryan LR. Study of human blood vessels using optical methods. *Modern problems of physics, biophysics and information communication technologies*. 2023;(13):181-190. (in Russ.)). Doi: 10.24412/cl-35697-2023-241181.

64. Усанов Д.А. Методы и аппаратура для диагностики состояния сердечнососудистой системы по характеристикам пульсовой волны / Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, А.Ю. Вагарин, А.П. Рытик. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. – 2009. – 96 с. [Usanov DA. Methods and equipment for diagnosing the state of the cardiovascular system based on pulse wave characteristics / Usanov DA, Skripal AV, Vagarin AY, Rytik AP. *Saratov, Saratov University Publishing House*, 2009:96. (In Russ.)).

65. EndoPAT 2000 Device User Manual. Itamar Medical, Ltd., 2017:100.

66. Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. Клинический случай синдрома такоцубо, обусловленного острой микроваскулярной дисфункцией на фоне генерализованного тревожного расстройства // Кардиол.: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 53–58. [Evdokimov DS, Boldueva SA, Leonova IA. A clinical case of takotsubo syndrome due to acute microvascular dysfunction on the background of generalized anxiety disorder. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2022;10(3):53-58. (In Russ.)). Doi: 10.33029/2309-1908-2022-10-3-53-58.

67. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. 2007;28(3):R1-R39. Doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01.

68. Alian AA, Shelley KH. Photoplethysmography. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):395-406. Doi: 10.1016/j.bpa.2014.08.006.

69. Сагайдачный А.А., Волков И.Ю., Цой М.О. и др. Оценка пространственно-временной неоднородности двумерных изображений на примере фотоплетизмографической визуализации гемодинамики // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 128–140. [Sagaidachnyi AA, Volkov IY, Tsoy MO, Fomin AV, Mayskov DI, Antonov AB, Zaletov IS, Skripal AV. Assessment of spatiotemporal heterogeneity of two-dimensional images on the example of photoplethysmographic imaging of hemodynamics. *Izvestiya of Saratov University. Physics*. 2023;23(2):128-140. (In Russ.)). Doi: 10.18500/1817-3020-2023-23-2-128-140.

70. Aoyagi T, Kishi M, Yamaguchi K, Watanabe S. Improvement of the earpiece oximeter. *Japan Soc Med Electron Biol Eng*. 1974;974:90-91.

71. Калакутский Л.И., Лебедев П.А., Комарова М.В. Методика анализа контура пульсовой волны в диагностике функции сосудистого эндотелия // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2008. – Т. 82, № 5. – С. 43–47. [Kalakutsky LI, Lebedev PA, Komarova MV. Methodology for analyzing the pulse wave contour in the diagnosis of vascular endothelial function. *Proceedings of Southern Federal University. Engineering Sci*. 2008;82(5):43-47. (In Russ.)).

72. Добрынина И.Ю., Карпин В.А., Богданов А.Н. и др. Функция сосудистого эндотелия у здоровых молодых жителей Югры // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – № 13. – С. 98–103. [Dobrynina IYu, Karpin VA, Bogdanov AN, Kuzmina NV, Nelidova NV, Dobrynin YuV, Volkivskaya ED, Shuvalova OI, Burmasova AV. Vascular endothelial function of healthy young citizens of Ugra. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2012;(13):98-103. (In Russ.)).

73. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Грязнов С.В. и др. Компьютерная фотоплетизмография в оценке функции эндотелия // Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 91–93. [Kalinin RE, Suchkov IA, Gryaznov SV, Pshennikov AS, Rudakova IN, Slepnev AA. Computer photoplethysmography in the assessment of endothelial function. *Bull Pirogov Nat Med Surg Center*. 2016;11(1):91-93. (In Russ.)).

74. Зайцев В.В., Мамонтов О.В., Камшилин А.А. Оценка кожного кровотока нижних конечностей методом двумерной фотоплетизмографии // Научно-технический вестн. информ. технол., механики и оптики. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 994–1003. [Zaytsev VV, Mamontov OV, Kamshilin AA. Assessment of cutaneous blood flow in lower extremities by imaging photoplethysmography method. *Sci Tech J Inf Technol Mech Opt*. 2019;19(6):994-1003. (In Russ.)). Doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-6-994-1003.

75. Dcosta JV, Ochoa D, Sanaur S. Recent Progress in Flexible and Wearable All Organic Photoplethysmography Sensors for SpO₂ Monitoring. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(31):e2302752. Doi: 10.1002/adv.202302752.

76. Wu T, Blazek V, Schmitt HJ. Photoplethysmography imaging: A new noninvasive and non-contact method for mapping of the dermal perfusion changes. *Proc SPIE, Optical Techniques and Instrumentation for the Measurement of Blood Composition, Structure, and Dynamics*. 2000;(4163):62-70. Doi: 10.1117/12.407646.

77. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, Heidbuchel H, Hu Y, Chen LY, Couderc JP, Cronin EM, Estep JD, Grieten L, Lane DA, Mehra R, Page A, Passman R, Piccini J, Piotrowicz E, Piotrowicz R, Platonov PG, Ribeiro AL, Rich RE, Russo AM, Slotwiner D, Steinberg JS, Svennberg E. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals. *Ann Noninva-*

- sive *Electrocardiol.* 2021;26(2):e12795. Doi: 10.1111/anec.12795.
78. Федорович А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 87–91. [Fedorovich AA, Gorshkov AYu, Drapkina OM. Modern possibilities of noninvasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(4):87-91. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91.
79. Schoettker P, Degott J, Hofmann G, Proença M, Bonnier G, Lemkaddem A, Lemay M, Schorer R, Christen U, Knebel JF, Wuerzner A, Burnier M, Wuerzner G. Blood pressure measurements with the OptiBP smartphone app validated against reference auscultatory measurements. *Sci Rep.* 2020;10(1):17827. Doi: 10.1038/s41598-020-74955-4.
80. Iuchi K, Miyazaki R, Cardoso GC, Ogawa-Ochiai K, Tsumura N. Blood pressure estimation by spatial pulse-wave dynamics in a facial video. *Biomed Opt Express.* 2022;13(11):6035-6047. Doi: 10.1364/BOE.473166.
81. Yu SG, Kim SE, Kim NH, Suh KH, Lee EC. Pulse Rate Variability Analysis Using Remote Photoplethysmography Signals. *Sensors (Basel).* 2021;21(18):6241. Doi: 10.3390/s21186241.
82. Kopeliovich MV, Petrushan MV. Optimal Facial Areas for Webcam-Based Photoplethysmography. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(1):150-154. Doi: 10.1134/S1054661816010120.
83. Lombardi S, Partanen P, Bocchi L. Detecting sepsis from photoplethysmography: strategies for dataset preparation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2022;2022:2286-2289. Doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871973.
84. Wu MT, Liu IF, Tzeng YH, Wang L. Modified photoplethysmography signal processing and analysis procedure for obtaining reliable stiffness index reflecting arteriosclerosis severity. *Physiol Meas.* 2022;43(8). Doi: 10.1088/1361-6579/ac7d91.
85. Alam J, Khan MF, Khan MA, Singh R, Mundazeer M, Kumar P. A Systematic Approach Focused on Machine Learning Models for Exploring the Landscape of Physiological Measurement and Estimation Using Photoplethysmography (PPG). *J Cardiovasc Transl Res.* 2024;17(3):669-684. Doi: 10.1007/s12265-023-10462-x.
86. Duan Y, He C, Zhou M. Anti-motion imaging photoplethysmography via self-adaptive multi-ROI tracking and selection. *Physiol Meas.* 2023;44(11). Doi: 10.1088/1361-6579/ad071f.
87. Cao M, Burton T, Saiko G, Douplik A. Remote Photoplethysmography with a High-Speed Camera Reveals Temporal and Amplitude Differences between Glabrous and Non-Glabrous Skin. *Sensors (Basel).* 2023;23(2):615. Doi: 10.3390/s23020615.
88. Riva C, Ross B and Benedek G. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol.* 1972;11:936-944.
89. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA Jr, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol.* 1977;232(4):H441-H448. Doi: 10.1152/ajpheart.1977.232.4.H441.
90. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation : guide / eds by A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.)].
91. Kvernebo K, Lunde OC. Laserdoppler-blodstrømsmåling [Laser Doppler blood flowmetry]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1991;111(24):2966-2968.
92. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body. Regional blood circulation and microcirculation. 2012;11(1):58-61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.
93. Fagrell B, Nilsson G. Advantages and limitations of one-point laser Doppler perfusion monitoring in clinical practice. *Vasc Med Rev.* 1995;6:97-101.
94. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(4):109-116. Doi: 10.1016/j.tcm.2008.02.001.
95. Thøgersen KF, Rasmussen KK, Høyer C, Zerahn B. Evaluation of a novel probe based on laser Doppler flowmetry and comparison with photo plethysmography for assessment of the skin perfusion pressure. *Scand J Clin Lab Invest.* 2022;82(3):238-245. Doi: 10.1080/00365513.2022.2056857.
96. Вчерашний Д.Б., Ерофеев Н.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Актуальные проблемы мед. – 2014. – Т. 24, № 195. – С. 35–41. [Vcherashniy DB, Erofeev NP, Novoseltsev SV. The capabilities and limitations of the laser Doppler flowmetry method. Challenges in modern medicine. 2014;24(195):35-41. (In Russ.)].
97. Katz MS, Ooms M, Winnand P, Heitzer M, Bock A, Kniha K, Hölzle F, Modabber A. Evaluation of perfusion parameters of gingival inflammation using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry- a prospective comparative clinical study. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):761. Doi: 10.1186/s12903-023-03507-9.
98. Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, Anisimov A, Aplin AC, Auerbach R, Augustin HG, Bates DO, van Beijnum JR, Bender RHF, Bergers G, Bikfalvi A, Bischoff J, Böck BC, Brooks PC, Bussolino F, Cakir B, Carmeliet P, Castranova D, Cimpean AM, Cleaver O, Coukos G, Davis GE, De Palma M, Dimberg A, Dings RPM, Djonov V, Dudley AC, Dufton NP, Fendt SM, Ferrara N, Fruttiger M, Fukumura D, Ghesquière B, Gong Y, Griffin RJ, Harris AL, Hughes CCW, Hultgren NW, Iruela-Arispe ML, Irving M, Jain RK, Kalluri R, Kalucka J, Kerbel RS, Kitajewski J, Klaassen I, Kleinmann HK, Koolwijk P, Kuczyński E, Kwak BR, Marien K, Melero-Martin JM, Munn LL, Nicosia RF, Noel A, Nurro J, Olsson AK, Petrova TV, Pietras K, Pili R, Pollard JW, Post MJ, Quax PHA, Rabinovich GA, Raica M, Randi AM, Ribatti D, Ruegg C, Schlingemann RO, Schulte-Merker S, Smith LEH, Song JW, Stacker SA, Stalin J, Stratman AN, Van de Velde M, van Hinsbergh VWM, Vermeulen PB, Waltenberger J, Weinstein BM, Xin H, Yetkin-Arik B, Yla-Herttuala S, Yoder MC, Griffioen AW. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis.* 2018;21(3):425-532. Doi: 10.1007/s10456-018-9613-x.
99. Leo F, Krenz T, Wolff G, Weidenbach M, Heiss C, Kelm M, Isakson B, Cortese-Krott MM. Assessment of tissue perfusion and vascular function in mice by scanning laser Doppler perfusion imaging. *Biochem Pharmacol.* 2020;176:113893. Doi: 10.1016/j.bcp.2020.113893.
100. Rigden JD, Gordon EI. The granularity of scattered optical maser light. *Proc IRE.* 1962;(50):2367-2368.

101. Stern MD. *In vivo* evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*. 1975;(254):56-58.
102. Briers JD. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas*. 2001;22(4):R35-R66. Doi: 10.1088/0967-3334/22/4/201.
103. Forrester KR, Tulip J, Leonard C, Stewart C, Bray RC. A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Transactions Biomed Eng*. 2004;51(11):2074-2084. Doi: 10.1109/TBME.2004.834259.
104. Serov A, Steinacher B, Lasser T. Full-field laser Doppler perfusion imaging and monitoring with an intelligent CMOS camera. *Opt Express*. 2005;13(10):3681-3689. Doi: 10.1364/opex.13.003681.
105. Скедина М.А., Ковалева А.А., Носовский А.М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 76–86. [Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovskij AM. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):76-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.
106. Babaei S, Dai B, Abbey CK, Ambreen Y, Dobrucki WL, Insana MF. Monitoring Muscle Perfusion in Rodents During Short-Term Ischemia Using Power Doppler Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(6):1465-1475. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.02.013.
107. Aghabaglou F, Ainechi A, Abramson H, Curry E, Kaovasia TP, Kamal S, Acord M, Mahapatra S, Pustavoitau A, Smith B, Azadi J, Son JK, Suk I, Theodore N, Tyler BM, Manbachi A. Ultrasound monitoring of microcirculation: An original study from the laboratory bench to the clinic. *Microcirculation*. 2022;29(6-7):e12770. Doi: 10.1111/micc.12770.
108. Jaguś D, Skrzypek E, Migda B, Woźniak W, Mlosek RK. Usefulness of Doppler sonography in aesthetic medicine. *J Ultrason*. 2021;20(83):e268-e272. Doi: 10.15557/JoU.2020.0047.
109. Baribeau Y, Sharkey A, Chaudhary O, Krumm S, Fatima H, Mahmood F, Matyal R. Handheld Point-of-Care Ultrasound Probes: The New Generation of POCUS. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(11):3139-3145. Doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.004.
110. Wang C, Li X, Hu H, Zhang L, Huang Z, Lin M, Zhang Z, Yin Z, Huang B, Gong H, Bhaskaran S, Gu Y, Maki-hata M, Guo Y, Lei Y, Chen Y, Wang C, Li Y, Zhang T, Chen Z, Pisano AP, Zhang L, Zhou Q, Xu S. Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(9):687-695. Doi: 10.1038/s41551-018-0287-x.
111. Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O, Tanter M. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*. 2015;527(7579):499-502. Doi: 10.1038/nature16066.
112. Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton PA, Eldar YC, Hynynen K, Kiessling F, O'Reilly M, Pinton GF, Schmitz G, Tang MX, Tanter M, van Sloun RJG. Super-resolution Ultrasound Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(4):865-891. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.013.
113. Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, Codsi E, Cubro H, Nath MC, White WM, Nath KA, Garovic VD. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e010647. Doi: 10.1161/JAHA.118.010647.
114. Sha M, Griffin M, Denton CP, Butler PE. Side-stream Dark Field (SDF) imaging of oral microcirculation in the assessment of systemic sclerosis. *Microvasc Res*. 2019;126:103890. Doi: 10.1016/j.mvr.2019.103890.
115. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J, Kampmeier S, Pavenstädt H, Vink H, Kümpers P. Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the NOSTRADAMUS study. *Crit Care*. 2021;25(1):112. Doi: 10.1186/s13054-021-03520-w.
116. Хейло Т.С., Данилоторская Ю.А., Гладышева Е.Г. и др. Опыт использования отечественного капилляроскопа «ОКО» для оценки морфофункциональных параметров микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока при различных заболеваниях // *Терапия*. – 2022. – Т. 8, № 6. – С. 120–126. [Kheilo TS, Danilogorskaya YuA, Gladysheva EG, Djavatkhanova MR, Samorukova IV, Snytko SV. Experience of using the domestic OKO capillaroscope for morphofunctional parameters of bulbar conjunctiva microvasculature assessment in various diseases. *Therapy*. 2022;8(6):120-126. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2022.6.120-126.
117. Daly SM, Leahy MJ. 'Go with the flow': a review of methods and advancements in blood flow imaging. *J Biophotonics*. 2013;6(3):217-255. Doi: 10.1002/jbio.201200071.
118. Nwaneshiudu A, Kuschal C, Sakamoto FH, Anderson RR, Schwarzenberger K, Young RC. Introduction to confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2012;132(12):e3. Doi: 10.1038/jid.2012.429.
119. Zhang L, Ding Y, Chen X, Xiang D, Shi F, Chen Y, Yan S, Zhang X, Tian J, Sivaprasad S, Du Y, Yang Z, Tian B. *In vivo* fluorescence molecular imaging of the vascular endothelial growth factor in rats with early diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express*. 2021;12(11):7185-7198. Doi: 10.1364/BOE.439446.
120. Peter TC. So Two-photon Fluorescence Light Microscopy. In book: *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2002:1-5.
121. Sanderson MJ, Smith I, Parker I, Bootman MD. Fluorescence microscopy. *Cold Spring Harb Protoc*. 2014;2014(10):pdb.top071795. Doi: 10.1101/pdb.top071795.
122. Lee M, Kannan S, Muniraj G, Rosa V, Lu WF, Fuh JYH, Sriram G, Cao T. Two-Photon Fluorescence Microscopy and Applications in Angiogenesis and Related Molecular Events. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(4):926-937. Doi: 10.1089/ten.TEB.2021.0140.
123. O'Doherty J, Henricson J, Anderson C, Leahy MJ, Nilsson GE, Sjöberg F. Sub-epidermal imaging using polarized light spectroscopy for assessment of skin microcirculation. *Skin Res Technol*. 2007;13(4):472-484. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00253.x.
124. Nothdurft R, Yao G. Expression of target optical properties in subsurface polarization-gated imaging. *Opt Express*. 2005;13(11):4185-4195. Doi: 10.1364/opex.13.004185.
125. Demos SG, Papadopoulos AJ, Savage H, Heerdt AS, Schantz S, Alfano RR. Polarization filter for biomedical tissue optical imaging. *Photochem Photobiol*. 1997;66(6):821-825. Doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb03231.x.
126. Yao G. Differential optical polarization imaging in turbid media with different embedded objects. *Opt Commun*. 2004;241(4-6):255-261. Doi: 10.1016/J.OPTCOM.2004.07.026.
127. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Антонян П.А. и др. Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 84–91. [Papayan GV, Akopov AL, Antonyan PA, Ilin AA, Petrishchev NN. Infrared fluorescence lymphography in experimental and clinical practice. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(2):84-91. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91.

128. Leitgeb R, Placzek F, Rank E, Krainz L, Haindl R, Li Q, Liu M, Andreana M, Unterhuber A, Schmoll T, Drexler W. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2021; 26(10):100601. Doi: 10.1117/1.JBO.26.10.100601.

129. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(1):20-35. Doi: 10.4103/ijo.IJO_902_17. Erratum in: *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):485. Doi: 10.4103/0301-4738.226132.

130. Yao J, Wang LV. Photoacoustic microscopy. *Laser Photon Rev.* 2013;7(5):758-778. Doi: 10.1002/lpor.201200060.

131. Liu C, Wang L. Functional photoacoustic microscopy of hemodynamics: a review. *Biomed Eng Lett.* 2022;12(2):97-124. Doi: 10.1007/s13534-022-00220-4.

132. Liu C, Chen J, Zhang Y, Zhu J, Wang L. Five-wave-length optical resolution photoacoustic microscopy of blood and lymphatic vessels. *Adv Photon.* 2021;3(1):1-10. Doi: 10.1117/1.AP.3.1.016002.

Информация об авторах

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Vlasova Tatyana I. – MD, Professor; Head, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head, Department of Pathophysiology (with a Course of Clinical Pathophysiology), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.