

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ. ЧАСТЬ 1

Куликов Д.А.*^{1,2}, Красулина К.А.¹, Глазкова П.А.¹,
Ковалева Ю.А.¹, Глазков А.А.¹, Барсуков И.А.¹

DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_105

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

² ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», Мытищи

Резюме. Диабетическая полинейропатия является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета, которое характеризуется поражением нервных волокон и приводит к снижению трудоспособности и качества жизни. Она может способствовать нарушениям регуляции кровотока, в том числе и кожной микроциркуляции. Обнаружить эти отклонения можно с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, основанного на регистрации изменений частоты лазерного луча при его прохождении через ткань и отражении от движущихся клеток крови. Выявление нарушений кожной перфузии может иметь важное значение для понимания патофизиологии поражения нервных волокон и сосудов при сахарном диабете. Цель — изучить взаимосвязь изменений микроциркуляции кожи и диабетической полинейропатии. Первая часть обзора посвящена изучению кожной микрогемодинамики в покое (без применения функциональных проб) у пациентов с диабетической полинейропатией. Рассмотрены оригинальные исследования, опубликованные за период с 1980 года по настоящее время и размещенные в базе данных PubMed. Ряд работ показывает, что наличие диабетической полинейропатии ассоциировано с изменениями кожной микроциркуляции крови, измеренной методом лазерной доплеровской флоуметрии: наблюдается тенденция к увеличению базового уровня перфузии и снижению амплитуды микроциркуляторных ритмов. Данные наблюдения могут быть полезны для более глубокого понимания патофизиологии диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая полинейропатия; кожная микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия.

Введение

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД), характеризующееся поражением нервных волокон и приводящее к снижению трудоспособности и качества жизни [1]. Выделяют следующие формы ДПН: 1) диффузная, включающая дистальную (сенсорную, моторную и сенсорно-моторную) и автономную нейропатию (кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную, нарушение распознавания гипогликемий); 2) мононейропатии; 3) радикулопатия [2]. Наиболее распространенной является диффузная сенсорно-моторная нейропатия [3]. Показано, что она диагностируется как минимум у 20% лиц с СД 1 типа в течение 20 лет от начала заболевания и у 10–15% людей с впервые выявленным СД 2 типа. При этом через 10 лет после манифестации это осложнение развивается у 50% пациентов [4].

Описан патогенетический порочный круг: поражение микроциркуляции приводит к ДПН, которая, в свою

LASER DOPPLER FLOWMETRY IN THE ASSESSMENT OF SKIN MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY. PART 1

Kulikov D.A.*^{1,2}, Krasulina K.A.¹, Glazkova P.A.¹, Kovaleva Yu.A.¹, Glazkov A.A.¹, Barsukov I.A.¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)

² Moscow Region State University, Mytishchi

Abstract. Diabetic polyneuropathy is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus, characterized by damage to nerve fibers and leading to reduced employability and quality of life. It can contribute to dysregulation of blood flow, including skin microcirculation. These deviations can be detected using the method of laser Doppler flowmetry, based on recording changes in the frequency of a laser beam as it passes through tissue and is reflected from moving blood cells. The identification of skin perfusion abnormalities may be important for understanding the pathophysiology of nerve fiber and vascular lesions in diabetes mellitus. The aim of this review is to examine the relationship between changes in skin microcirculation and diabetic polyneuropathy. The first part of the review is devoted to the study of skin microcirculation at rest (without the use of functional tests) in patients with diabetic polyneuropathy. The original studies published from 1980 to the present, which are listed in the PubMed database, are reviewed. A number of articles show that the presence of diabetic polyneuropathy is associated with changes in skin microcirculation (tendency to increase baseline perfusion and decrease amplitude of microvascular vasomotions) measured by laser Doppler flowmetry. This may be useful to better understanding the pathophysiology of diabetic polyneuropathy.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic neuropathies; skin; microcirculation; laser-Doppler flowmetry.

очередь, способствует ухудшению регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, вызывая дальнейшее повреждение нервов [5]. Таким образом, патогенез ДПН включает разнообразные сосудистые и метаболические нарушения. К ним относится эндотелиальная дисфункция, которая может быть важным фактором, влияющим на развитие как микроангиопатических, так и нейропатических осложнений при СД [6; 7]. Анализ микроциркуляции может быть полезен для изучения функции эндотелия, отражающей гомеостаз сердечно-сосудистой системы [8], а также понимания динамики и механизмов изменений, влияющих на нервные волокна, микрососудистое русло и их взаимодействие между собой.

К методам, которые позволяют объективно оценивать нарушения микроциркуляции, относится лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [9]. Она основана на измерении доплеровского сдвига, вызванного рассеянием когерентного монохроматического света движущимися клетками крови [10]. Полученный сигнал пропорцио-

* e-mail: zdolsk2@gmail.com

нален произведению средней скорости и концентрации эритроцитов и называется индексом перфузии [11]. Для оценки микроциркуляции наиболее доступной считается кожа, которая является самым большим органом, отражающим системное функционирование микрососудистого русла [12].

Исследование кожной микроциркуляции с помощью метода ЛДФ проводится как в состоянии покоя (без применения провокационных воздействий на систему микроциркуляции), так и с применением функциональных проб (тепловой, окклюзионной, фармакологических и др.). Тема первой части обзора посвящена анализу литературных источников, описывающих изменения микрогемодинамики в покое у лиц с ДПН. Обычно анализируются либо непосредственно уровень кровотока в покое (базовая перфузия), либо микроциркуляторные ритмы (физиологические колебания микроциркуляции в коже), этому и будет посвящен обзор. Исследованию реактивности микрососудистого русла на фоне функциональных проб будет посвящена вторая его часть.

Патогенез диабетической полинейропатии

Ключевым компонентом патологических механизмов развития ДПН, является гипергликемия, приводящая к многочисленным изменениям в организме.

Углеводы — это важные субстраты для получения энергии в клетке. Однако, если они присутствуют в избыточном количестве, то не могут быть полностью расщеплены в ходе реакций полного окисления. Стоит отметить, что нервная ткань является инсулин-независимой, поэтому в неё свободно поступает большое количество глюкозы. Её избыток не может использоваться для синтеза АТФ из-за перегрузки ферментов гликолиза и цикла Кребса, поэтому он вступает в полиоловый путь метаболизма, превращаясь в конечном результате в сорбитол с помощью альдозоредуктазы [13]. Образующиеся молекулы многоатомного спирта накапливаются в клетке и повышают внутри неё осмолярность, что стимулирует поступление большого количества воды. Возникает набухание и повреждение шванновских клеток и нервных волокон. Также в результате полиолового пути метаболизма глюкозы используется донор водорода НАДФН, поэтому он становится менее доступным для других биологических процессов, таких как синтез NO и восстановление глутатиона [14]. Снижение глутатиона, который является антиоксидантом, приводит к увеличению активных форм кислорода, что усиливает окислительный стресс и повреждение клеток [14].

Кроме того, глюкоза реагирует с аминокислотными остатками белков и нуклеиновых кислот без участия каких-либо ферментов с образованием конечных продуктов гликирования [15]. Этот процесс приводит к изменению конфигурации и функций молекул, сшиванию компонентов внутри- и внеклеточного матрикса, из-за чего нарушается работа клеток. Например, гликирование коллагена и эластина вызывает образование меж-

внутримолекулярных связей, тем самым повышая жесткость кровеносных сосудов и уменьшая их способность к расширению. Взаимодействие глюкозы с факторами свертывающей системы и поверхностью форменных элементов крови может усиливать тромбообразование и атеросклероз. Гликирование ДНК увеличивает экспрессию некоторых факторов (VEGF, MCP-1 и ICAM-1), влияющих на жизнедеятельность различных клеток. Ковалентное связывание сахаров с тубулином ингибирует ГТФ-зависимую полимеризацию, нарушая аксональный транспорт [16]. Взаимодействие продуктов гликирования со специальными рецепторами приводит к активации ядерного фактора kB (NF-kB) и НАДФН-оксидазы, что вызывает сужение сосудов, воспаление и дегенерацию нейронов [14].

При СД также снижается количество миоинозитола, который используется для поддержания в нейронах пониженной концентрации ионов натрия, необходимой для работы Na⁺, K⁺-АТФазы [14]. Нарушение работы этого фермента приводит к снижению скорости нервной проводимости и отсутствию нормальных ответов на раздражители [17]. В нейронах ганглиев задних корешков большое количество глюкозы и жирных кислот усиливает продукцию НАДН и ФАДН2 во время гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. Они стимулируют комплексы электронно-транспортной цепи, при этом образуются активные формы кислорода, которые вызывают окислительный стресс, стимулируют протеинкиназу С [18], митоген-активируемую протеинкиназу, Jun-N-терминальную киназу и NF-kB, что приводит к продукции многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов [19]. Данные изменения способствуют интенсификации апоптоза, усиливая повреждение нейронов.

В результате процессов, описанных выше, глюкоза в избыточном количестве повреждает сосуды, кровоснабжающие нервы, приводя к уменьшению образования NO-синтазы, дисфункции эндотелия, недостаточной вазомоторной реакции на эндотелий-зависимые стимулы, гиалинизации сосудистой стенки, снижению плотности капилляров, увеличению жесткости прекапиллярных сосудов, утолщению базальной мембраны, ишемии и гипоксии [6; 7]. Также увеличивается проникновение белков плазмы в межклеточное пространство, что приводит к увеличению интерстициального давления и сдавлению нервных волокон. Ишемия вызывает повреждение нерва и нарушение его функции. Кроме того, сама по себе нейропатия может вносить вклад в изменение работы микрососудистого русла, в основном из-за повреждения С-волокон [7]. Существует так называемый «порочный» круг: нарушение перфузии вызывает дисфункцию периферических нервов, что приводит к нарушению регуляции микроциркуляции и, как следствие, к повреждению нервов [5]. Таким образом, уровень перфузии, который можно зарегистрировать с помощью ЛДФ, может отражать изменения нервных волокон при СД.

Оценка базового кожного кровотока при ДПН

Предположение об увеличении кровотока по артериоло-венулярным шунтам и анастомозам и его связи с развитием синдрома диабетической стопы было выдвинуто еще в 80-х гг. XX века [20]. Однако оставалось неясным, происходит это нарушение вследствие дефекта нервных волокон или является отражением микрососудистого повреждения. В исследовании Jörgneskog G. было показано, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СД 1 типа как с ДПН и микрососудистыми осложнениями, так и без них выявлено снижение капиллярного кровотока, измеренного посредством капилляроскопии — микроскопии, позволяющей оценить морфологию, плотность капилляров и скорость движения крови [21]. В то же время между этими группами не обнаружено различий кожной перфузии с помощью ЛДФ [21], который, как считается, регистрирует кровоток не только в капиллярах, но и в артериолах, метартериолах и венах [22]. Однако авторы изучали комплексный вклад поздних осложнений СД, но не акцентировали внимание на ДПН.

В исследовании Netten P.M. и соавт. выявлено увеличение перфузии, оцененной методом ЛДФ, при СД 1 типа и ДПН ($26,2 \pm 2,2$ ПЕ) по сравнению со здоровыми лицами ($18,6 \pm 2,8$ ПЕ, $p < 0,05$) и пациентами с СД без ДПН ($16,1 \pm 2,0$ ПЕ, $p < 0,01$). По результатам капилляроскопии при ДПН были так же выше количество капилляров ($10,2 \pm 0,6/0,5$ мм²) и капиллярный кровоток ($0,32 \pm 0,05$ мм/с), чем в группе пациентов без нейропатии ($8,7 \pm 1,2/0,5$ мм² и $0,23 \pm 0,03$ мм/с, $p < 0,05$) и контрольной группе ($8,3 \pm 0,3/0,5$ мм² и $0,23 \pm 0,02$ мм/с) [23]. Авторы сделали предположение, что это свидетельствует в пользу гипердинамической гипотезы развития ДПН и диабетических язв: увеличение капиллярного кровотока приводит к усилению фильтрации, отеку тканей и сдавлению нервов [23]. Однако позже обнаружено, что у лиц с СД 2 типа и ДПН кровоток, измеренный с помощью видеокапилляроскопии, был ниже, чем у пациентов без ДПН: 222 и 313 мкм/с, соответственно ($p < 0,03$) [24]. Эти нарушения были наиболее выражены у лиц с ДПН и язвой стопы в анамнезе. Авторы заключают, что ДПН при СД 2 типа приводит к увеличению шунтирующего кровотока, но из-за потери прекапиллярными резистентными сосудами способности к расширению увеличения капиллярного кровотока не наблюдается [24]. Jan Y.K. и соавт. показали, что кожная перфузия, измеренная с помощью ЛДФ, как на тыльной, так и на подошвенной поверхности стопы выше у 18 пациентов с СД 2 типа и ДПН по сравнению с 8 здоровыми добровольцами ($p < 0,05$) [25].

Таким образом, в двух исследованиях авторы обнаружили увеличение перфузии, измеренное методом ЛДФ в покое, при СД и ДПН [23; 25]; в одном исследовании различий не было выявлено [21]. Тогда как данные, полученные с помощью видеокапилляроскопии, оказались разнонаправленными. Стоит отметить, такие различия могут быть обусловлены тем, что метод ЛДФ основан на другом принципе и, в отличие от капилляроскопии,

позволяет регистрировать кровоток не только в капиллярах, но и в артериолах, метартериолах и венах. Также неоднозначные результаты могут быть связаны с разной степенью нарушения кровоснабжения в зависимости от тяжести течения СД, метрологическими и методологическими отличиями в проведении исследований. В описанных работах не исследовалась ассоциация выраженности поражения нервных волокон и уровня базовой перфузии. Таким образом, измерение кровотока в покое не всегда позволяет получить однозначный ответ на поставленные в исследовании вопросы, что может быть связано с большой индивидуальной вариабельностью базовой перфузии, которая зависит от многих факторов: пола, возраста, этнических различий [26], времени суток и года, приема пищи [27], кофеин-содержащих напитков [28], психоэмоционального состояния [29]. Для повышения информативности измерения часто применяются различные методы обработки сигнала ЛДФ и функциональные тесты, что позволяет снизить вариабельность параметров микроциркуляции и оценить состоятельность регуляторных механизмов [30].

Анализ ритмов микроциркуляции при ДПН

В исследованиях часто используется анализ ритмов кожной микроциркуляции — периодических или спонтанных колебаний уровня перфузии, которые связаны с различными механизмами регуляции. Для этого к полученному сигналу применяется Вейвлет-преобразование, позволяющее выделять частотные интервалы, которые связаны с работой определенной структуры: сердца (пульсовая волна — 0,8–1,6 Гц), дыхательной системы (0,15–0,4 Гц), миоцитов сосудов (миогенный ритм, вазомоции; 0,07–0,15 Гц), нервов (нейрогенный ритм; 0,02–0,052 Гц) и эндотелия (0,0095–0,02 Гц; 0,01 Гц — NO-зависимая активность; 0,007 Гц — NO-независимая активность, вероятно, простагландин-зависимая) [22; 31; 32].

В исследовании Sun P.C. и соавторов сравнивались колебания перфузии на ноге у здоровых лиц ($n = 25$) и у 3-х групп пациентов с СД 2 типа: без ДПН ($n = 26$), с субклинической ($n = 27$) и клинической ДПН ($n = 24$). Показано, что амплитуда эндотелиальных ритмов была ниже у пациентов с ДПН по сравнению с пациентами без ДПН и контрольной группой ($p < 0,05$). Также снижение нейрогенных колебаний ассоциировано с повышением шанса наличия ДПН у пациентов с СД (отношение шансов = 3,51 (95% доверительный интервал = 1,19–10,31), $p = 0,02$) [33]. В другой работе данный коллектив изучал изменение ритмов микроциркуляции при судомоторной дисфункции (автономная ДПН, клинически проявляющаяся ангидрозом конечностей и гипергидрозом тела и лица). Функция потоотделения оценивалась путем измерения кожного симпатического ответа. Сравнивалась микроциркуляция в 3 группах: без судомоторной дисфункции ($n = 27$), с судомоторной дисфункцией ($n = 23$) и в группе риска развития диабетической стопы

— с трещинами на коже ($n = 18$). Общий спектр колебаний (усредненный по времени в интервале от 0,0095 до 0,145 Гц) и эндотелиальный ритм были снижены только в группе риска. Пациенты без симпатического кожного ответа имели более низкую амплитуду нейрогенного ритма ($p < 0,05$), но более высокий миогенный ритм ($p < 0,01$), чем группа с его наличием [34]. Таким образом, автономная ДПН обнаруживается у пациентов с СД даже без клинических признаков. Авторы считают, что обнаружение изменений микроциркуляторных ритмов позволит выявлять группы риска и предупреждать развитие опасных осложнений [34].

В работе Meyer M. и соавт. изучалась зависимость ритмов микроциркуляции от кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) при СД 1 ($n = 20$) и 2 типа ($n = 22$). Снижение амплитуды миогенного ритма чаще встречалось при отклонении хотя бы одного теста на КАН, по сравнению с нормальными показателями (82,4% против 47,2%, $p = 0,035$). Амплитуда ритма была ниже у пациентов с СД 1 типа с нарушенной вариабельностью сердечного ритма ($0,03 \pm 0,03$ мм/с против $0,20 \pm 0,07$ мм/с; $p = 0,027$). Авторы считают, что снижение ритма 0,1 Гц — ранний признак ДПН, поскольку он коррелирует с признаками КАН [35]. Lefrandt J.D. и соавт. сравнивали ритмы на нижней конечности в 3-х группах: СД и ДПН ($n = 18$), СД без ДПН ($n = 18$), здоровые лица ($n = 18$). Нейрогенный симпатический ритм (0,04 Гц) был ниже при ДПН, чем у пациентов без ДПН и здоровых людей ($p < 0,001$) [36].

Таким образом, амплитуда нейрогенного ритма микроциркуляции уменьшается при поражении нервных волокон. Однако при ДПН обнаружено снижение и других ритмов, например, эндотелиального и миогенного, этому авторы не дают точного объяснения. Изучение ритмов часто применяется при исследовании кожной микроциркуляции, однако остаются вопросы, связанные с их научной интерпретацией и практическим применением выявляемых феноменов [37].

Заключение

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи ДПН и изменений кожной микроциркуляции, начались в 1980-х гг. и продолжают до сих пор, так как ответы на многие вопросы не были получены. Показано, что поражение нервов отражается на перфузии кожи, однако неизвестно, в какой последовательности происходят повреждения: сначала вовлекаются сосуды, из-за чего нарушается питание нервной ткани, или нервные волокна, что способствует изменению регуляции кровотока. Ряд исследований демонстрирует, что метод ЛДФ позволяет выявлять нарушения кожной микроциркуляции у пациентов с ДПН. Однако, несмотря на его активное применение в научных работах, он так и не вошел в широкую клиническую практику [10]. Возможно, это обусловлено тем, что ЛДФ не является совершенным методом, а получаемый конечный сигнал обладает высокой вариабельностью

[10; 30; 38; 39]. Вероятно, повысить его информативность можно при сочетании с другими методами оценки сердечно-сосудистой системы (фотоплетизмография, транскутанная оксиметрия, капилляроскопия, конфокальная микроскопия роговицы, исследование скорости пульсовой волны и др.) [40]. Кроме того, широкую распространенность в настоящее время получила оценка реактивности кожного микрососудистого русла в ответ на функциональные пробы (температурные, фармакологические, окклюзионные, дыхательные, ортостатические и другие), которые точнее, чем базовая перфузия, отражают изменения регуляции кровоснабжения. Эта тема будет подробно разобрана во второй части обзора.

Результаты исследований позволяют предположить, что комбинация ЛДФ с другими способами диагностики поражения нервной системы может улучшить динамическое наблюдение за состоянием пациентов с СД. Таким образом, взаимосвязь нарушений кожной микроциркуляции и ДПН демонстрирует перспективы разработки нового подхода к диагностике и оценке выраженности функциональных нарушений нервных волокон при СД.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации, внутренний номер гранта МК-1786.2020.7 (соглашение № 075-15-2020-354).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, et al. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Acta Diabetol.* 2018; 55(2): 155-164. doi: 10.1007/s00592-017-1077-8.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — М., 2019. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. Moscow; 2019. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM221S1.
- Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med.* 2016; 374(15): 1455-1464. doi: 10.1056/nejmcpr1503948.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2017; 40(1): 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Kasalová Z, Prázný M, Skřha J. Relationship between peripheral diabetic neuropathy and microvascular reactivity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus — neuropathy and microcirculation in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114(2): 52-57. doi: 10.1055/s-2006-923895.
- Grover M, Makkar R, Sehgal A, et al. Etiological Aspects for the Occurrence of Diabetic Neuropathy and the Suggested Measures. *Neurophysiology.* 2020; 52(2): 159-168. doi: 10.1007/s11062-020-09865-2.
- Tomešová J, Gruberová J, Lacigová S, et al. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: Relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(11): 968-975. doi: 10.1089/dia.2013.0083.
- Silva I, Teixeira A, Oliveira J, et al. Endothelial dysfunction, microvascular damage and ischemic peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 66(2): 117-130. doi: 10.3233/CH-150044.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. — М.: Медицина, 2005. [Krupatkin AI, Sidorov VV, editors. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)]

10. Рогаткин Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция // Медицинская физика. — 2017. — Т. 76. — № 4. — С. 75-93. [Rogatkin DA. Fizicheskie osnovy sovremennykh opticheskikh metodov issledovaniya mikrogemodinamiki *in vivo*. Leksiya. Meditsinskaya fizika. 2017; 76(4): 75-93. (In Russ).]
11. Hijazi MM, Buchmann SJ, Sedghi A, et al. Assessment of cutaneous axon-reflex responses to evaluate functional integrity of autonomic small nerve fibers. *Neurol Sci*. 2020; 41(7): 1685-1696. doi: 10.1007/s10072-020-04293-w.
12. Camargo CP, Gemperli R. Endothelial Function in Skin Microcirculation. In: *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Elsevier; 2018: 673-679. doi: 10.1016/B978-0-12-812348-5.00047-7.
13. Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Anim Model Exp Med*. 2018; 1(1): 7-13. doi: 10.1002/ame2.12001.
14. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. *New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain*. *Neuron*. 2017; 93(6): 1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
15. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: A review. *Mol Med*. 2018; 24(1): 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3.
16. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018; 12(3): 455-462. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.029.
17. Dewanjee S, Das S, Das AK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018; 833: 472-523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
18. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
19. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J Diabetes Investig*. 2018; 9(6): 1239-1254. doi: 10.1111/jdi.12833.
20. Edmonds ME, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia*. 1982; 22(1): 9-15. doi: 10.1007/BF00253862.
21. Jörnskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. *Diabetologia*. 1995; 38(4): 474-480. doi: 10.1007/bf00410286.
22. Lal C, Unni SN. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus. *Med Biol Eng Comput*. 2015; 53(6): 557-566. doi: 10.1007/s11517-015-1266-y.
23. Netten PM, Wollersheim H, Thien T, Lutterman JA. Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy. *Clin Sci*. 1996; 91(5): 559-565. doi: 10.1042/cs0910559.
24. Nabuurs-Franssen MH, Houben AJHM, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45(8): 1164-1171. doi: 10.1007/s00125-002-0872-z.
25. Jan Y-K, Liao F, Cheing GY, et al. Differences in skin blood flow oscillations between the plantar and dorsal foot in people with diabetes mellitus and peripheral neuropathy. *Microvasc Res*. 2019; 122: 45-51. doi: 10.1016/j.mvr.2018.11.002.
26. Дунаев А.В., Новикова И.Н., Жеребцова А.И., и др. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем // Биотехносфера. — 2013. — Т. 5. — №29 — С. 44-53. [Dunaev AV, Novikova IN, Zherebcova AI, et al. Analiz fiziologicheskogo razbrosa parametrov mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. *Biotekhnosfera*. 2013; 5(29): 44-53. (in Russ).]
27. Reminy K, Hue O, Antoine-Jonville S. Effect of warm environment on the skin blood flow response to food intake. *Int J Hyperth*. 2020; 37(1): 836-842. doi: 10.1080/02656736.2020.1788174.
28. Tesselar E, Dernroth DN, Farnebo S. Acute effects of coffee on skin blood flow and microvascular function. *Microvasc Res*. 2017; 114: 58-64. doi: 10.1016/j.mvr.2017.06.006.
29. Fine I, Kaminsky AV, Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. In *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIII. Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2016; 9707: 970705. doi: 10.1117/12.2212866.
30. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клинической медицины. — 2016. — Т. 44. — № 2. — С. 249-259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44(2): 249-259. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259.
31. Sorelli M, Francia P, Bocchi L, et al. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes. *Microvasc Res*. 2019; 124: 91-96. doi: 10.1016/j.mvr.2019.04.002.
32. Bagno A, Martini R. Wavelet analysis of the Laser Doppler signal to assess skin perfusion. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2015; 2015-Novem: 7374-7377. doi: 10.1109/EMBC.2015.7320095.
33. Sun P-C, Kuo C-D, Chi L-Y, et al. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2013; 10(3): 270-276. doi: 10.1177/1479164112465443.
34. Sun P-C, Chen C-S, Kuo C-D, et al. Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc Res*. 2012; 83(2): 243-248. doi: 10.1016/J.MVR.2011.06.002.
35. Meyer MF, Rose CJ, Hülsmann JO, et al. Impairment of cutaneous arteriolar 0.1 Hz vasomotion in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111(2): 104-110. doi: 10.1055/s-2003-39238.
36. Lefrandt JD, Bosma E, Oomen PHN, et al. Sympathetic mediated vasomotion and skin capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetologia*. 2003; 46(1): 40-47. doi: 10.1007/s00125-002-1004-5.
37. Рогаткин Д.А. Есть ли научная информация в результатах измерений методом ЛДФ? // Лазер-информ. — 2015. — Т. 556. — № 13. — С. 1-6. [Rogatkin DA. Est' li nauchnaya informatsiya v rezul'tatakh izmerenii metodom LDF? *Lazer-Inform*. 2015; 556(13): 1-6. (in Russ).]
38. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 4. — С. 279-285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, et al. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20(4): 279-285. (in Russ).] doi: 10.14341/DM8014.
39. Watkins PJ, Edmonds ME. Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia*. 1983; 25(2): 73-77. doi: 10.1007/BF00250890.
40. Deegan AJ, Wang RK. Microvascular imaging of the skin. *Phys Med Biol*. 2019; 64(7): 07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/ab03f1.