

**Е. Н. ЧУЯН¹, М. Ю. РАВАЕВА¹, Д. А. НЕФЕДОВ², А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ³,
П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ³**

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МИКРОГЕМОДИНАМИКУ В КОЖЕ

¹ Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского, просп. акад. Вернадского, д. 4, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295007

² Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных партизан, д. 6, Краснодар, Россия, 350000

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявление основных механизмов действия димефосфона на кожную микрогемодинамику.

Материалы и методы. Изучение влияния димефосфона на микроциркуляцию крови в коже нелинейных крыс-самцов включало регистрацию показателя перфузии, среднего квадратического отклонения, коэффициента вариации; определение амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов (с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии).

Результаты. Под влиянием димефосфона происходят изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей микрогемодинамики в коже, что свидетельствует об увеличении перфузии периферических тканей и модуляции кровотока в микрососудах за счет повышения функциональной активности эндотелия, снижения периферического сопротивления, увеличения притока крови в нутритивное микрососудистое русло и улучшения венолярного оттока.

Заключение. Вазоактивные свойства димефосфона проявляются в его способности влиять на сосудистые и внесосудистые регуляторные процессы микроциркуляции крови в коже. Наиболее чувствительным к действию димефосфона является эндотелий микрососудов и его метаболическая функция, ассоциированная с рилингом NO. Основным механизмом вазотропного действия димефосфона является его способность усиливать продукцию NO эндотелием, что влечет за собой вазодилатирующее действие.

Ключевые слова: димефосфон, лазерная доплеровская флоуметрия, микрогемодинамика в коже

Для цитирования: Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Нефедов Д.А. и др. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 90-95. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-90-95

For citation: Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V. Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 90-95. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-90-95

**E. N. CHUYAN¹, M. Y. RAVAYEVA¹, D. A. NEFEDOV², A. V. ZELENSKAYA³,
P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY³**

DIMEPHOSPHON EFFECTS ON SKIN MICROHAEMODYNAMICS

¹ Crimean Federal University Named After V.I. Vernadsky, Acad. Vernadsky Av., 4, Simferopol, Republic of the Crimea, Russia, 295007

² Krasnodar Branch of FSBI "ISTC "Eye Microsurgery" named after acad. S.N. Fedorov, Ministry of Health Care of Russia, Krasnyh Partisan St., 6, Krasnodar, Russia, 350000.

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedin St., 4, Krsnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To demonstrate basic mechanisms of dimephosphon operation on skin microhaemodynamics.

Materials and methods. The study of dimephosphon effect on blood microcirculation of skin in outbred male rats included registration of perfusion index, mean square deviation, variation coefficient; determination of the amplitude of blood flow oscillations in different frequency range (by laser doppler flowmetry method).

Results. Dimephosphon stimulates oscillatory and non-oscillatory skin microhaemodynamic indices indicating the increase of peripheral tissues perfusion and blood flow modulation in microvessels due to endothelium functional activity

increase, peripheral resistance decrease, increase of blood flow to the nutritive microvessel channel and venous outflow improvement.

Conclusion. Vasoactive properties of dimephosphon are manifested in its ability to affect vascular and extravascular regulatory processes of blood microcirculation of skin. Microvessel endothelium and its metabolic activity associated with NO release are the most sensitive to dimephosphon effect. The ability to increase endothelium NO production is the basic mechanism of dimephosphon vasodilatory action.

Keywords: Dimephosphon, laser doppler flowmetry, skin microhaemodynamics

Введение

Димефосфон (ДФ) – диметилноксобутилфосфонилдиметилат – является оригинальным отечественным препаратом, полученным путем целенаправленного поиска в ряду неантхолинэстеразных фосфорорганических соединений. Препарат обладает антигипоксическим, антиоксидантным, антиагрегантным, мембраностабилизирующим и другими свойствами [1, 2], а также низкой токсичностью [3].

Недавно показано, что ДФ оказывает выраженное дерматопротекторное действие при моделировании кожного лоскута на питающей ножке. Высказано предположение, что данный эффект ДФ связан как с вышеупомянутыми свойствами этого препарата, так и с положительным действием его на микроциркуляцию крови (МЦК) в коже [4].

На сегодняшний день наиболее объективным методом регистрации показателей МЦК в коже является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая оценить не только уровень периферической перфузии, но и выявить основные механизмы регуляции микрокровотока [4, 5]. Этот метод является неинвазивным и объективным, благодаря возможности длительной экспозиции, воспроизводимым и высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока [6]. Особое значение имеет и тот факт, что проникающая способность лазерного луча при ЛДФ-метрии в кожу составляет 0,8 мм, что позволяет считать данный метод наиболее предпочтительным для выявления биологических эффектов фармакологических препаратов в микроциркуляторном русле кожи.

Цель исследования: выявление основных механизмов действия ДФ на кожную микрогемодинамику.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 22 нелинейных крысах-самцах массой 180-250 г. Все исследования проводились согласно международным принципам Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей», норм биомедицинской этики.

Животных отбирали одинакового возраста, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля» [7], которые составляют большинство в популяции. Подобный отбор позволил сформировать

однородные группы крыс с одинаковыми конституциональными особенностями, однотипно реагирующих на действие различных факторов. После предварительного отбора животных разделили на 2 группы. При этом крысы первой группы служили контролем (n=7), им однократно внутрибрюшинно (в/бр) вводили физиологический раствор (ФР) объемом 0,2 мл. Животным второй группы (n=15) в/бр вводили ДФ в дозе 100 мг/кг, которая, согласно данным Д.А. Нефедова [4], близка к средней эффективной дозе этого препарата (113,8 мг/кг внутривенно), вызывающей 50% дерматопротекторный эффект при моделировании кожного лоскута в области спины крыс.

Исследование изменений параметров МЦК в коже проводили методом ЛДФ при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. Базальный кровоток определяли в течение 6-ти минут до и через 2 часа после введения ФР (контроль) и ДФ.

Поскольку метод ЛДФ-метрии является высокочувствительным, то, для сведения к минимуму внешних помех, крысу на время регистрации показателей помещали в камеру из плексигласа конструкции А.Х. Когана [8], ограничивающую подвижность животного. Размер камеры регулировался индивидуально и подбирался так, чтобы крыса могла свободно дышать, и ни одна часть тела не была плотно зажата. Хвост животного фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «ЛАКК-02» также фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста. Запись сигнала велась, когда крыса сидела неподвижно и спокойно.

В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировали неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флак, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [5, 6]. Для выявления механизмов, лежащих в основе изменений гемодинамики, с помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов. Наиболее низкая частота (0,0095-0,02 Гц) характерна для эндотелиальных колебаний, обусловленных периодическими сокращениями цитоскелета эндотелиоцитов. Эндотелиальные колебания отражают

воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло и характеризуют состояние нутритивного кровотока [5]. Колебания в частотах 0,07-0,15 Гц, или миогенные колебания, обусловлены периодической активностью гладкомышечных клеток артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) [9]. На такую периодичность констрикции и дилатации микрососудов накладываются нейрогенные колебания (0,02-0,046 Гц), отражающие симпатическую регуляторную активность [6, 9, 10]. К высокочастотным колебаниям относятся дыхательные (0,15-0,4 Гц) и пульсовые (0,8-0,16 Гц). Дыхательные волны представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки. Пульсовые колебания кровотока обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с кардиоритмом [5, 10].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета «STATISTICA – 8.0». Поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального, то оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью U-теста Манна-Уитни при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у животных контрольной группы при введении ФР достоверных изменений показателей МЦК в коже не наблюдалось (табл. 1, 2). В тоже время, при введении ДФ происходили значительные изменения как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей кожной микрогемодинамики (рисунок, табл. 1, 2) по сравнению с

показателями, полученными в контрольной группе как до, так и после введения ФР, так и с показателями в экспериментальной группе крыс до введения ДФ.

Среди осцилляторных показателей наиболее существенно увеличивались амплитуды колебаний эндотелиального (Аэ, на 74%, $p \leq 0,05$) и нейрогенного (Ан, на 57%, $p \leq 0,05$) генеза относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы после введения ФР. Поскольку Аэ синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [9], то повышение данного показателя свидетельствует об увеличении секреции NO эндотелием и, как следствие, развитие эндотелий-зависимой вазодилатации.

Повышение амплитуд колебаний ЛДФ-граммы в нейрогенном диапазоне (Ан), которые связаны с симпатическими адренергическими влияниями на ГМК артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов [11], отражает снижение периферического сопротивления в данных областях микрорусла, следствием чего является улучшение нутритивного кровотока.

Кроме Аэ и Ан, после введения ДФ достоверно возросли амплитуды миогенных ритмов (Ам, на 24%, $p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы, что отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [12]. Поскольку известно, что ритмы данного диапазона обусловлены колебаниями концентрации Ca^{2+} через мембраны ГМК [12], следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации под влиянием ДФ.

Таблица / Table 1

Влияние ДФ на показатели базального кровотока в коже крыс

Dimephosphon effect on rat skin basal blood flow

Вещество	Показатели базального кровотока		
	ПМ, перф. ед.	СКО, перф. ед.	Кв, %;
ФР (до)	3,50 ± 0,40	1,70 ± 0,32	34,75 ± 3,21
ФР (после)	3,82 ± 0,97	1,78 ± 0,61	35,97 ± 9,95
ДФ (до)	3,39 ± 0,38	1,56 ± 0,18	38,70 ± 4,41
ДФ (после)	5,44 ± 0,27 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	2,38 ± 0,33 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	52,74 ± 4,58 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05

Примечание: $p_{ФР} \leq 0,05$ – достоверность различий показателей крыс экспериментальной группы после введения ДФ относительно значений данных показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы после введения ФР; $p_{ДФ} \leq 0,05$ – достоверность различий показателей крыс экспериментальной группы после введения ДФ относительно значений данных показателей у животных этой группы до введения ДФ.

Note: $p_{ФР} \leq 0,5$ – index difference authenticity of the experimental rat group after Dimephosphon administration relative to the control rat group after saline solution administration. $P_{ДФ} \leq 0,5$ index difference authenticity of the experimental rat group after Dimephosphon administration relative to the control rat group before Dimephosphon administration.

Влияние ДФ на осцилляторные показатели МЦК в коже крыс
 Dimephosphon effect on oscillatory indices of rat skin blood microcirculation

Вещество	Осцилляторные показатели МЦК, усл. ед.				
	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ап
ФР (до)	6,03 ± 1,01	7,09 ± 0,83	5,78 ± 1,08	5,81 ± 1,23	6,76 ± 1,44
ФР (после)	6,26 ± 0,81	6,80 ± 0,82	5,72 ± 0,74	6,46 ± 1,37	6,25 ± 1,37
ДФ (до)	6,33 ± 0,53	7,86 ± 1,02	5,95 ± 0,59	6,26 ± 0,89	5,77 ± 0,65
ДФ (после)	10,95 ± 1,05 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	10,70 ± 1,00 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	7,09 ± 0,69 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	6,79 ± 0,82	7,27 ± 0,49 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05

Примечание: см. в таблице 1.

Note: See Table 1.

На фоне стимуляции активных компонентов регуляции МЦК в коже происходило увеличение амплитуд пульсовых колебаний (Ап, на 16 %, $p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных в контроле. Данный показатель отражает перфузионное давление в микрососудах, обусловленное как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [12]. Следовательно, увеличение данного показателя свидетельствует, что при действии ДФ увеличивается приток артериальной крови в микроуруло.

Необходимо отметить, что при действии ДФ достоверно не изменилась амплитуда дыхательных ритмов (Ад), которые связаны с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [12]. В тоже время, неизменный уровень Ад на фоне снижения тонуса резистивных микрососудов (увеличение Аэ, Ан, Ам) и соответствующего ему повышения притока крови в микроуруло (увеличение Ап), отражает увеличение градиента артерио-венозного давления в микроуруле, что косвенно свидетельствует об оптимизации веноулярного оттока.

Данные изменения микрогемодинамики нашли свое отражение в увеличении неосцилляторных показателей базального кровотока: ПМ на 42% ($p \leq 0,05$), СКО на 33% ($p \leq 0,05$) и Кв на 46% ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы, что указывает на увеличение перфузии крови и модуляции кровотока во всех частотных диапазонах.

Таким образом, в/бр введение ДФ в дозе 100 мг/кг приводит к улучшению кожной микрогемодинамики за счет увеличения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, усилению метаболической активности эндотелия, снижению активности симпатических адренергических вазомоторов и снижению периферического сопротивления, увеличению притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшению веноулярного оттока.

Действительно, в многочисленных исследованиях установлено, что ДФ способен улучшать микрогемодинамику при различных патологических состояниях. Так клинические исследования, проведенные по Решениям Фармакологического комитета во многих ведущих центрах России, а также 25-летний опыт медицинского применения ДФ показали высокую эффективность, как в качестве средства монотерапии, так и компонента комплексного лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения для восстановления функций нервной системы при различных патологических процессах. При этом ДФ восстанавливает деятельность регуляторных механизмов циркуляторного обеспечения как химического, так и физического гомеостаза. Со способностью ДФ улучшать деятельность системы регуляции спи-

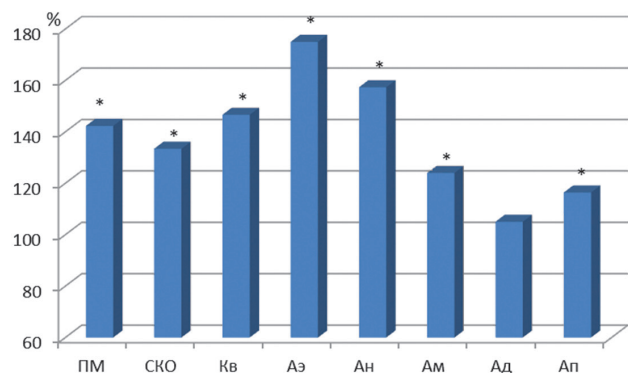


Рисунок. Осцилляторные и неосцилляторные показатели МЦК в коже крыс при однократном в/бр введении ДФ в дозе 100 мг/кг (по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе после введения ФР, принятым за 100%).

* – достоверность различий показателей у животных экспериментальной группы с таковыми у животных контрольной группы (по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$).

Figure. Oscillatory and non-oscillatory blood microcirculation indices of the intraperitoneally administered 100 mg/kg single-dose dimephosphon (relative to the control group indices accepted as 100% after saline solution administration).

* – Index difference authenticity of the experimental and control animal groups (Mann-Whitney criterion with $p \leq 0,5$).

нального кровообращения связывают его содействием репарации и восстановлению функций поврежденных отделов спинного мозга [13-17].

Как показали результаты настоящего исследования, вазоактивные свойства ДФ проявляются в его способности влиять на сосудистые и внесосудистые регуляторные процессы МЦК в коже. Наиболее чувствительным к действию ДФ оказался эндотелий микрососудов и его метаболическая функция, ассоциированная с рилингом NO – важного вазодилатора, обеспечивающего физиологическую регуляцию тонуса ГМК сосудов и играющего важную роль в регуляции давления и распределении потока крови. Таким образом, основным механизмом вазотропного действия ДФ является его способность усиливать продукцию NO эндотелием, что влечет за собой вазодилаторное действие.

Активации и высвобождению NO из сосудистого эндотелия может способствовать и изменение концентрации Ca^{2+} . Нами показано, что ДФ влияет на осцилляции концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} через мембраны ГМК (увеличение Am), что отражает активность локальных пейсмекеров внутри этих клеток сосудистой стенки. Данная способность ДФ влиять на Ca^{2+} -зависимую вазодилатацию, вероятно, лежит в основе его мембраностабилизирующего эффекта, который, как показано В.Н. Цибулькиной [18], сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Вазодилаторные свойства ДФ также связаны с уменьшением симпатических адренергических влияний на ГМК артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов. Для ДФ показана способность предупреждать высвобождение норадреналина из симпатических терминалей при ишемии [1], а сопоставимость антивазоконстрикторного действия ДФ с таковым винпоцетина – «классического» сосудорасширяющего средства – позволяет предположить и идентичность механизмов их действия, которые реализуются за счет блокирования сосудистых адренергических реакций [16].

Действие ДФ у экспериментальных животных распространялось и на внесосудистый компонент регуляции микрогемодинамики – Ап. Поскольку пульсовые волны присутствуют как в приносящем звене микрососудистого русла, так и в капиллярах, то можно предположить, что увеличение данного показателя является следствием, с одной стороны, уменьшения сопротивления распространению пульсовой волны по приносящим сосудам крупного, среднего и мелкого калибров, а, с другой – изменения сократимости самого сердца. Согласно литературным данным, курсовое применение ДФ приводит к снижению уровня систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19] и корректирует электрическую нестабильность миокарда, снижая

дисперсию интервала QT, препятствует повышению ЧСС при термической травме [1].

Необходимо отметить существенное увеличение неосцилляционных показателей микрогемодинамики: ПМ, СКО и Кв. Данные показатели являются интегральными и отражают суммарный вклад в перфузию тканей не только сосудистых компонентов поддержания тонуса (Аэ, Ан и Ам), внесосудистых (Ад и Ап), но и внутрисосудистых – факторов реологии. А.А. Визель и соавт. [20] показали, что ДФ оптимизирует центральный и региональный кровоток и улучшает реологические показатели крови.

Заключение

Таким образом, дерматопротекторная активность ДФ может быть связана с его способностью включаться в звенья многоуровневого контроля тонуса микрососудов и модулировать активность регуляторных механизмов МЦК в коже. Представленные в работе экспериментальные данные, полученные методом ЛДФ, значительно дополняют литературные и вносят определенный вклад в понимание механизма действия ДФ на кожную микрогемодинамику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Визель А.О., Гараев Р.С. *Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон*. Казань: Печать-Сервис-XXI век, 2012. 189 с. [Vizel A.O., Garayev R.S. *A New Aspect of the Pharmacological Approach to Phosphorus Compounds. Dimephosphon*. Kazan: Pechat-Servis XXI vek, 2012. 189 p. (In Russ.)].
2. Малышев В.Г., Федосейкин И.В. *Влияние димефосфона на гомеостаз организма*. М.: Наука, 2007. 12 с. [Malishev V.G., Fedoseykin I.V. *Dimephosphon effect on the body homeostasis*. Moscow: Nauka, 2007. 12 p. (In Russ.)].
3. Арбузов Б.А., Визель А.О., Ивановская К.М. Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью. *Докл. АН СССР*. 1968; 182(1): 101-104. [Arbuzov B.A., Vizel A.O., Ivanovskaya K.M. Synthesis and New Biological Effects of Low Toxic Organophosphorus Compounds. *USSR AS Report*. 1968; 182(1): 101-104. (In Russ.)].
4. Неведов Д.А., Зеленская А.В., Сабирова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Дерматопротекторная активность димефосфона в условиях редуцированного кровообращения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 154(5): 99-106. [Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Sabirova N.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon dermatoprotective activity under reduced blood circulation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 154(5): 99-106. (In Russ.)].
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей)*. М.: Книжный дом «ЛИБЕРОКОМ», 2013. 496 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Functional Diagnostics of microcirculatory-tissue systems: Fluctuations, Information, Non-linearity (Doctors Guide)*. Moscow: Liberokom, 2013. 496 p. (In Russ.)].
6. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б., Терман О.А. *Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей*.

- М.: Медицина, 2001. 22 с. [Kozlov V.I., Mach E.S., Litvin F.B., Terman O.A. *Laser Doppler Flux Motion Method: Doctors Guide*. Moscow: Medicine, 2001. 22 p. (In Russ.)].
7. Hall C.S. Emotional behavior in the rat: 1. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J. Comp. Psychol.* 1934; 18: 385-403.
8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа, 1983. 383 с. [Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratory Animals. Breeding, Keeping and Usage in an Experiment*. The 3rd issue, revised and enlarged. Kiev: Visha shkola, 1983. 383 p. (In Russ.)].
9. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. *Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей*. М.: Россельхозакадемия, 1999. 48 с. [Makolkin V.I., Branko V.V., Bogdanova E.A. *Laser Doppler Flux Motion method in cardiology. Doctors Guide*. Moscow: Russian Agricultural Academy, 1999. 48 p. (In Russ.)].
10. Hoffman U., Yanar A., Franzeck U.K. et al. The frequency histogram – a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc. Res.* 1990; 40(3): 293-301.
11. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1997; 17(6): 346-359.
12. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*. 1999; 40(1): 31-35.
13. Данилов В.И. Димефосфон применение в нейрохирургии и неврологии. *Политклиника*. 2008; 2А: 12-13. [Danilov V.I. Dimephosphon Application in Neurosurgery and Neurology. *Politiclinics*. 2008; 2А: 12-13. (In Russ.)].
14. Данилов В.И., Панкова В.П., Студенцова И.А. Визель А.О. Экспериментально-клиническое обоснование применения димефосфона при операционной и черепно-мозговой травме. *Нейрохирургия*. 2002; 2: 36-40. [Danilov V.I., Pankova V.P., Studentsova I.A., Vizel A.O. Experimental and Clinical Substantiation of Dimephosphon Application in Operation and Craniocerebral Injury. *Neurosurgery*. 2002; 2: 36-40 (In Russ.)].
15. Данилов В.И., Студенцова И.А. Димефосфон – препарат выбора при заболеваниях нервной системы. *Terra Medica nova*. 2000; 1: 34-35. [Danilov V.I., Studentsova I.A. Dimephosphon – Selected Medicine for Diseases of the Nervous System. *Terra Medica Nova*. 2000; 1: 34-35. (In Russ.)].
16. Полуэктов М.Г., Подымова И.Г., Голубев В.Л. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии. *Доктор.Ру*. 2015; 106-107(5-6): 5-10. [Poluektov M.G., Podimova I.G., Golubev V.L. Possibilities of Dimephosphon application in neurology and neurosurgery. *Doctor.Ru*. 2015; 106-107(5-6): 5-10. (In Russ.)].
17. Тумакаев Р.Ф., Яфарова Г.Г. Экспериментальное обоснование применения димефосфона в дозе 18,75 мг/кг при спинно-мозговой травме. *Хирургия позвоночника*. 2007; 1: 69-74. [Tumakayev R.F., Yafarova G.G. Experimental Substantiation of Dimephosphon application dosage of 18,75 mg/kg with Spinal Cord Trauma. *Spine Surgery*. 2007; 1: 69-74. (In Russ.)].
18. Цибулькина В.Н. Ведущие механизмы лечебного действия димефосфона. *Казан. мед. журн.* 1999; 2: 120-122. [Tsibulkina V.N. Main mechanisms of Dimephosphon therapeutic action. *Kazan Medical Journal*. 1999; 2: 120-122. (In Russ.)].
19. Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурькин И.М. Перспективы применения отечественного препарата димефосфон (диметилхобутил-фосфонилдиметилат) для лечения женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 1955-1961. [Hafizyanova R.H., Merzahmedova M.K., Burikin I.M. Perspectives of Dimephosphon (Dimethylxobutylphosphonyldimethylate) domestic drug application for women with climacteric syndrome of moderate severity. *Fundamental Studies*. 2015; 1: 1955-1961. (In Russ.)].
20. Визель А.А., Визель А.О., Щукина Л.И. Диметилхобутилфосфонил-диметилат (димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии. *Практическая пульмонология*. 2013; 3: 40-44. [Vizel A.A., Vizel A.O., Schukina L.I. Dimethylxobutylphosphonyl dimethylate (Dimephosphon): Application in Pulmonology and Pthisiology. *Practical Pulmonology*. 2013; 3: 40-44. (In Russ.)].

Поступила / Received 02.06.2017

Принята в печать / Accepted 15.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Чуюн Елена Николаевна; тел.: 8(978) 792-80-75; e-mail: elen-chuyan@rambler.ru; Россия, 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4.

Corresponding author: Elena N. Chuyan; tel.: 8(978) 792-80-75; e-mail: elen-chuyan@rambler.ru; 4, Acad. Vernadsky Av., Simferopol, Republic of the Crimea, Russia. 295007.