

На правах рукописи



Аль-Бадри Фракад Фисаль Аидан

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВотоКА В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ
МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ФЛУОРЕС-
ЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

1.5.2 – Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Саратов 2025

Работа выполнена на кафедре медицинской физики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель: **Скрипаль Анатолий Владимирович**, д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты: **Мизева Ирина Андреевна**, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ИМСС УрО РАН).

Луговцов Андрей Егорович, кандидат физико-математических наук, старший преподаватель физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»).

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Защита диссертации состоится

«19» февраля 2026 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.06 при ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 10, ауд. 511.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и на официальном сайте ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по электронному адресу:

<https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-06/kandidatskaya-dissertaciya-al-badri-frakad-fisal-aidan>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.2.392.06

д.ф.-м.н.,



Генина Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Диагностика кровотока в микроциркуляторном русле человека является одним из актуальных направлений медицинской физики и биофизики сложных систем. В последнее время этому направлению уделено большое внимание вследствие развития новых неинвазивных технологий измерения гемодинамики в микроциркуляторном русле [1].

В частности, достигнуты успехи в визуализации движения эритроцитов в ногтевом ложе [2,3] и в бульбарной конъюнктиве [4,5] методами видеокapилляроскопии. Расширение возможностей видеокapилляроскопии реализуется с помощью методов спектральной визуализации с ортогональной поляризацией (Orthogonal polarization Spectral Imaging) [6,7], визуализации в темном поле с боковым потоком (Sidestream Dark Field Imaging) [8,9], подсветкой в темном поле с помощью светодиодов высокой яркости с очень коротким временем импульса (Incident Dark field Illumination) [10,11].

Для количественной оценки кровотока продолжают использоваться традиционные методы, такие как окклюзионная плетизмография [12], основанная на временном прекращении кровообращения в конечности с последующей регистрацией реактивной гиперемии [13]. Этот метод, несмотря на свою простоту, предоставляет ценную информацию о состоянии артериального кровотока и резервных возможностях микроциркуляторного русла. Перспективным направлением является развитие фотоплетизмографической визуализации, которая позволяет регистрировать кровенаполнение тканей путем анализа характеристик отраженного от поверхности кожи света [14]. Этот метод отличается высокой чувствительностью и может быть реализован в портативных устройствах.

Особое место среди современных методов исследования микроциркуляции занимает лазерная спекл-контрастная визуализация (LSCI), которая обеспечивает создание двумерных карт перфузии на относительно больших поверхностях кожи [15]. Метод основан на анализе интерференционной картины, образующейся при рассеянии когерентного лазерного излучения на движущихся эритроцитах, и позволяет проводить динамическое наблюдение за изменениями кровотока в режиме реального времени.

Среди методов, использующих когерентное излучение, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) занимает особое положение благодаря своей способности количественно оценивать перфузию тканей на уровне микрососудов [16]. Развитие лазерной доплеровской перфузионной визуализации (LDPI) позволило существенно расширить диагностические возможности метода за счет создания двумерных карт распределения кровотока. Однако современные системы визуализации и регистрации микроциркуляторного кровотока имеют существенный недостаток, связанный с необходимостью жесткой фиксации пациента относительно измерительной аппаратуры, что значительно ограничивает их применение при проведении функциональных проб, требующих изменения положения тела или двигательной активности.

В связи с этим особый интерес представляют новые разработки в области носимых устройств для мониторинга гемодинамики, которые обеспечивают возможность непрерывной регистрации параметров микроциркуляции в условиях свободного перемещения пациента и передачи данных в реальном времени. В таких устройствах

успешно реализованы не только методы лазерной доплеровской флоуметрии, но и флуоресцентной спектроскопии, что открывает новые возможности для комплексной оценки состояния микроциркуляторного русла [17].

Методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в настоящее время относятся к числу наиболее перспективных и активно развивающихся подходов к исследованию периферического кровотока как в норме, так и при различных патологических состояниях [18,19]. К их преимуществам относятся неинвазивность, использование неионизирующего излучения, возможность количественной оценки параметров кровотока и метаболизма тканей, а также сочетание с методами функциональной диагностики.

Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет не только оценивать текущее состояние микроциркуляции, но и выявлять ее нарушения, что способствует повышению качества диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний. Применение функциональных проб при проведении ЛДФ-измерений значительно расширяет диагностические возможности метода, позволяя оценивать резервные возможности и регуляторные механизмы системы микроциркуляции [20,21]. Для оценки окислительно-восстановительных процессов в биологических тканях применяется метод флуоресцентной спектроскопии, основанный на регистрации интенсивности флуоресценции ключевых коферментов, в частности никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), уровень которого непосредственно отражает метаболический статус клеток [22,23]. Функциональные пробы, связанные с изменением положения тела в пространстве, являются хорошо зарекомендовавшим себя методом исследования вегетативной регуляции и диагностики нарушений сердечно-сосудистой системы [24 – 26].

Особый интерес представляет изучение веноуло-артериолярного рефлекса (ВАР) — важного механизма регуляции микроциркуляторного кровотока, который наиболее выражен в нижних конечностях вследствие более высокого трансмурального давления. Регистрация характеристик ВАР при проведении функциональных проб представляет ценный метод диагностики нарушений микрососудистой регуляции при различных патологических состояниях [27].

Таким образом, разработка и внедрение комплексных подходов, сочетающих методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для исследования микроциркуляторного кровотока при проведении функциональных проб, представляет собой актуальное направление современной функциональной диагностики, имеющее важное теоретическое и практическое значение для совершенствования ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями микроциркуляции.

Цель и задачи исследования.

Целью работы является развитие новых диагностических подходов к анализу периферической гемодинамики в микрососудах методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии при проведении нескольких функциональных проб.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести критический анализ современных методов измерения кровотока в микрососудах при использовании лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии.
2. Методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ изменения величины кровотока в микроциркуляторном русле при одновременном использовании нескольких функциональных проб: изменение положения руки и тепловое воздействие на организм человека.
3. Измерить параметры, характеризующие окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови пальца руки при проведении последовательности проб с многократным изменением положения верхней конечности методами флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.
4. Методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ веноуло-артериального рефлекса при проведении последовательности проб с многократным изменением положения руки.

Достоверность исследования подтверждается соответствием экспериментальных результатов научным данным современной базы исследований, применением сертифицированной современной измерительной аппаратуры, обработкой результатов измерений с использованием лицензированного программного обеспечения.

Научная новизна диссертационной работы

1. Использование теплового воздействия на организм человека при проведении функциональной пробы, связанной с изменением положения руки, приводит к изменению функционального резерва кровообращения микроциркуляторного русла и его сосудистого тонуса. Артериальная гемодинамика молодого человека без выраженных сосудистых патологий реагирует на тепловое воздействие уменьшением тонуса сосудистой системы, приводящая к расширению артериол и увеличению количества функционирующих капилляров.
2. Результаты исследования показали статистически значимое увеличение отличий между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в комнате. Для положений руки на уровне, выше и ниже уровня сердца при температуре воздуха 20 ± 1 °C была зафиксирована статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента для зависимых выборок ($p < 0.001$). Для тех же положений руки, но при температуре воздуха 30 ± 1 °C значение $p < 0.0001$.
3. Проведенные исследования изменения параметров гемодинамики микроциркуляторного русла и флуоресцентной спектроскопии хорошо коррелируют как с изменением показателя микроциркуляции при изменении положения конечности, так и с изменением амплитуды флуоресценции кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). При этом обнаружено, что проведение трехкратной функциональной пробы способствует увеличению достоверности исследований и увеличивается при проведении второго и третьего циклов исследования.
4. При однократном и двухкратном повторении пробы с изменением положения конечности из положения «вверх» в положение «на уровне сердца» в группе здоровых испытуемых наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма. При этом данная проба приводит к снижению значения кофермента НАДН.

5. В группе участников среднего и старшего возраста обнаружено влияние веноу-артериолярного рефлекса на показатель микроциркуляции при проведении последовательности проб с изменением положения руки. При этом, при поднимании руки показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» у молодых участников исследования значительно уменьшался, в то время как в группе участников среднего и старшего возраста показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» после резкого снижения имел тенденцию к увеличению. Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при этом имели в основном разнонаправленный характер в отсутствии веноу-артериолярного рефлекса, и при его наличии. Такое различие объяснено нарастающей активизации нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при возникновении веноу-артериолярного рефлекса, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

Научная и практическая значимость результатов работы:

Анализ изменений параметров кровотока при одновременном применении нескольких функциональных проб создает принципиально новую методологическую основу для исследований, направленных на выявление адаптационного потенциала системы кровообращения и прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Разработанный подход позволяет перейти от констатации статических показателей микроциркуляции к динамической оценке функциональных резервов системы, что имеет важное значение для ранней доклинической диагностики и разработки персонализированных профилактических мероприятий.

Применение лазерной доплеровской флоуметрии в сочетании с функциональными пробами, предполагающими изменение положения конечности, предоставляет возможность получения информации о состоянии периферической иннервации микрососудов и сохранности механизмов нейрогенной регуляции. Полученные данные обосновывают перспективность использования данного тестового протокола в клинической практике для выявления различных форм нейропатий, в том числе диабетической и возрастной, а также для оценки влияния процессов старения на механизмы регуляции периферического кровотока.

Выявление и детальная характеристика проявления веноу-артериолярного рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки у участников среднего и старшего возраста является важным научным фактом для понимания биофизических процессов, лежащих в основе периферической гемодинамики.

Практическая ценность проведенного исследования заключается в разработке современных методов оценки состояния микроциркуляторного русла с использованием комбинации лазерной доплеровской флоуметрии и функциональных проб. Предложенный диагностический комплекс позволяет осуществлять высокоточную оценку параметров периферического кровотока и выявлять нарушения микроциркуляции на ранних стадиях, что существенно повышает качество диагностики широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, диабетическую ангиопатию и другие нарушения периферического кровообращения.

Разработанные функциональные пробы с изменением положения конечности предоставляют возможность неинвазивной оценки состояния периферической иннервации микрососудов и сохранности механизмов нейрогенной регуляции сосудистого тонуса. Это обосновывает перспективность применения данного теста в клинической

неврологии для раннего выявления различных форм нейропатий, включая диабетическую, алкогольную и возрастную, а также для объективной оценки эффективности проводимой терапии.

Важным практическим аспектом является возможность использования разработанного подхода в профилактической медицине для скрининговой оценки состояния микроциркуляции у лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит осуществлять своевременное назначение превентивных мероприятий и снижать риск развития осложнений.

Основные результаты и положения, выносимые на защиту

1. Использование общего теплового воздействия на организм человека при проведении лазерной доплеровской флоуметрии кровотока микрососудов приводит к увеличению достоверности измерений изменения показателя перфузии при проведении функциональной пробы, связанной с изменением положения руки.

2. При однократном и двукратном повторении пробы с изменением положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» в группе здоровых испытуемых наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма и уменьшение кофермента никотинамидадениндинуклеотида НАДН.

3. В группе участников среднего и старшего возраста в отличие от группы молодых участников исследования при проведении последовательности проб с изменением положения руки обнаружено появление веноуло-артериолярного рефлекса, проявляющегося в разнонаправленном изменении амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока.

Апробация работы

1. Всероссийская научная школа-семинар «Взаимодействие СВЧ, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами», 24-25 мая 2023 г., Саратов, Россия.

2. XIV Международная конференция по микроциркуляции и гемореологии Ярославль, 10-11 июля 2023 г.

3. 11th International Symposium on Optics and Biophotonics. Conference on Optical Technologies in Biophysics & Medicine XXV. Саратов, 25-29 сентября 2023 г.

4. Четвертая международная научно-практическая конференция. Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия. Смоленск, 10 - 11 октября 2024 г.

5. Saratov Fall Meeting SFM'24. 12th International Symposium "Optics and Biophotonics". Optical Technologies in Biophysics & Medicine XXVI. Саратов, 25-29 сентября 2024 г.

6. Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 20-21 ноября 2024 г., Саратов, Россия.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.2. «Биофизика» (отрасль науки – физико-математические) по направлениям исследований: «Общая биофизика: биофизика регуляторных процессов», «Биофизика сложных систем: медицинская биофизика», «Теоретическое и экспериментальное исследование физических процессов, протекающих в биологических системах разного уровня организации, в

том числе исследование воздействия различных видов излучений и других физических факторов на биологические системы».

Личный вклад автора заключается в постановке и проведении экспериментов, разработке алгоритмов обработки и подготовки экспериментальных данных, критическом анализе литературных данных, написании оригинальных разделов статей, формулировании выводов и положений, выносимых на защиту.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них, удовлетворяющих требованиям ВАК, 3 статьи: 1 статья в зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемых реферативными базами данных Web of Science и/или Scopus, отнесенной к категории К-1; 2 статьи в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и отнесенных к категории К-2 (см. Список публикаций автора диссертации).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, библиографического списка (147 наименований). Работа изложена на 103 листах, включает 1 таблицу и 25 рисунков.

Содержание работы

Во **введении** дается обоснование актуальности темы исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель и задачи работы, указывается научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования.

В **первой главе** диссертации проведен обзор исследований в области регуляции кровотока и окислительного метаболизма в микроциркуляторном русле. Описаны методы исследования периферической гемодинамики запястий и кистей человека. Проведен обзор нагрузочных проб, применяемых для диагностики нарушений функционирования механизмов регуляции периферической гемодинамики.

Во **второй глав** изложены результаты изучения изменения параметров кровотока микроциркуляторного русла при одновременном использовании пробы с изменением положения руки и теплового стресса.

Исследование выполнено на группе из 20 участников исследования (10 девушек и 10 юношей) в возрасте 21-23 года без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперимент проводился в два этапа: первоначально при температуре воздуха $20 \pm 1^\circ\text{C}$, затем при стрессовой для организма температуре $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Для измерения показателей микроциркуляции (перфузии) использовали портативный ЛДФ-анализатор "ЛАЗМА ПФ" (Россия), оснащенный одностотным лазером с длиной волны 850 нм и мощностью излучения не более 1 мВт, обеспечивающим глубину проникновения в кожу около 1-1,2 мм. На рисунке 1 приведены ЛДФ-граммы для трёх положений руки относительно уровня сердца одного из испытуемых при температуре воздуха $20 \pm 1^\circ\text{C}$ и $30 \pm 1^\circ\text{C}$ соответственно.

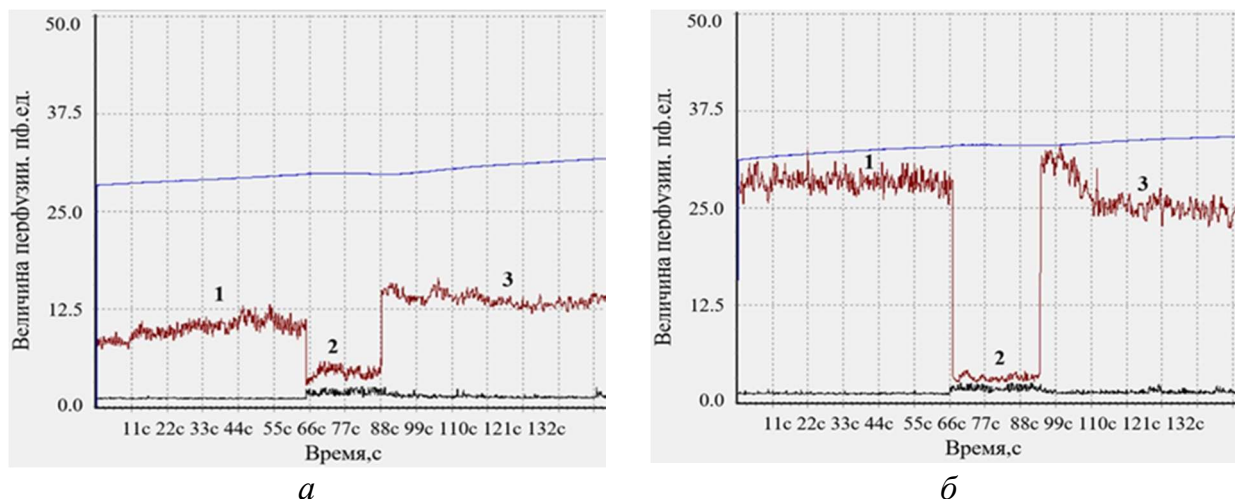


Рис. 1. ЛДФ-грамма испытуемого при температуре воздуха в комнате: а – 20 ± 1 °С, б – 30 ± 1 °С, для трёх положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца. Показатель микроциркуляции (красная линия), сигнал датчика движения (черная линия), кривая температуры (синяя линия)

Из рисунка 1 видно, что при переводе руки из положения 1 (на уровне сердца) в положение 2 (рука поднята вверх) наблюдалось уменьшение величины показателя микроциркуляции, что обусловлено уменьшением трансмурального давления в конечности руки. При изменении положения руки из 2-го в 3-е (рука опущена вниз) наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции, что обусловлено повышением трансмурального давления, увеличением объёма артериальной и венозной крови в конечности.

На рисунке 2 показаны разбросы значений микроциркуляции в перфузионных относительных единицах для всех испытуемых при различных положениях руки с датчиком и температурой воздуха в помещении 20 ± 1 °С и 30 ± 1 °С. Увеличение медианного значения перфузии на рис.4б для 1-го положения руки (на уровне сердца) и 3-го положения руки (рука опущена вниз) объясняется уменьшением тонуса гладких мышц сосудистой системы человека с увеличением температуры воздуха.

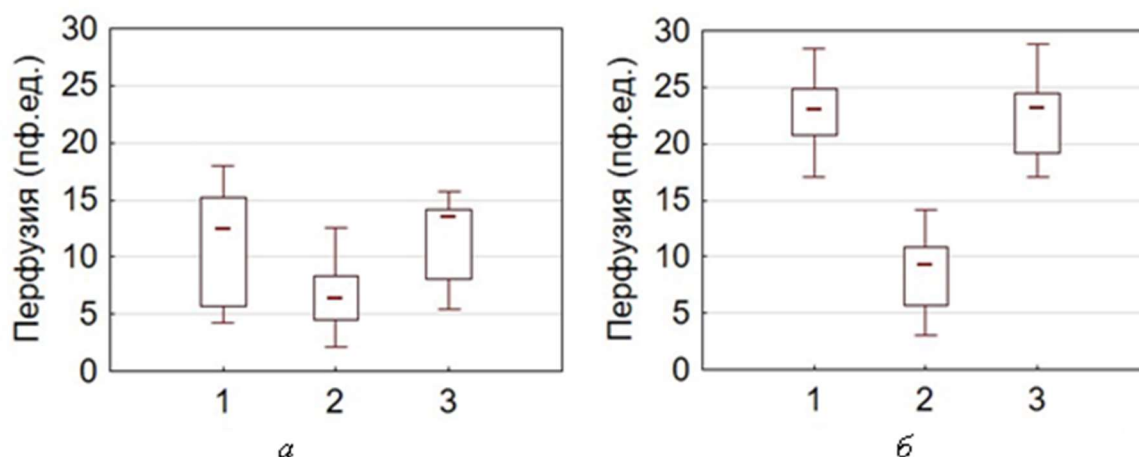


Рис.2. Разброс величины перфузии в группе испытуемых из 20 человек при температуре воздуха в комнате: а – 20 °С, б – 30 °С, для трёх положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение температуры окружающей среды приводит к усилению различий в показателях микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки у всех испытуемых, причем эти различия становятся статистически значимыми. Пребывание в помещении с температурой 30 ± 1 °С вызывает дилатацию сосудов и изменение их тонуса, что объясняет увеличение значений микроциркуляции.

Проведение исследования при температуре воздуха 30 ± 1 °С позволило получить более однородные и выраженные реакции у испытуемых при выполнении постральной пробы. Данный эффект объясняется уменьшением влияния исходного тонуса сосудистой системы на результаты измерений.

В третьей главе представлены результаты одновременного анализа параметров, характеризующих окислительный метаболизм и динамику микроциркуляции крови в пальце руки при изменении положения руки.

На рисунке 3 представлены ЛДФ-граммы двух испытуемых в возрасте 22 и 40 лет, зарегистрированные при различных положениях верхней конечности: позиции 1, 3, 5 соответствуют положению "на уровне сердца", а позиции 2, 4, 6 - положению "вверх".

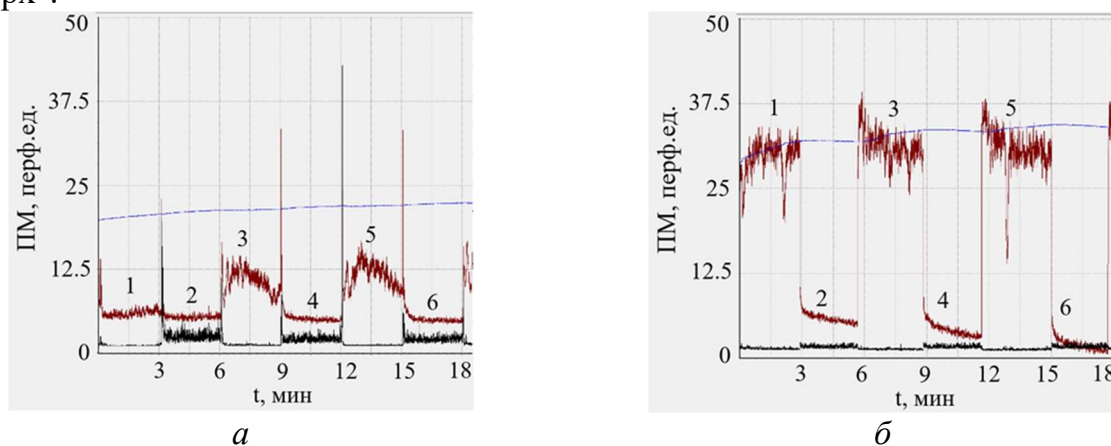


Рис. 3. Примеры ЛДФ-сигналов при изменении положения руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца», 2,4,6 – рука с датчиком при поднятой конечности в положении «вверх», для двух испытуемых: а – возраст участника исследования 22 года, б – возраст участника исследования 40 лет.

Для оценки состояния окислительного метаболизма тканей использовался метод флуоресцентной спектроскопии с определением амплитуды флуоресценции кофермента НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) по формуле:

$$A_{\text{НАДН}} = \frac{A_{460}}{A_{365}}. \quad (1)$$

Дополнительно рассчитывался показатель окислительного метаболизма (ПОМ) в относительных единицах [24]:

$$\text{ПОМ} = \frac{M_{\text{НУТР}}}{A_{\text{НАДН}}}, \quad (2)$$

где $M_{\text{НУТР}}$ – значение нутритивного кровотока:

$$M_{\text{НУТР}} = \frac{M_{\text{ПМ}} \cdot A_{\text{М}}}{A_{\text{Н}} + A_{\text{С}}}, \quad (3)$$

$M_{\text{ПМ}}$ – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции; A_m , A_n , A_c – амплитуды осцилляций кровотока, соответствующие диапазонам миогенных, нейрогенных и сердечных колебаний.

На рис. 4 представлена динамика изменения усредненных по всем участникам исследования значения параметров показателя микроциркуляции ПМ (1), амплитуды флуоресценции кофермента НАДН $A_{\text{НАДН}}$ (2), показателя окислительного метаболизма ПОМ (3).

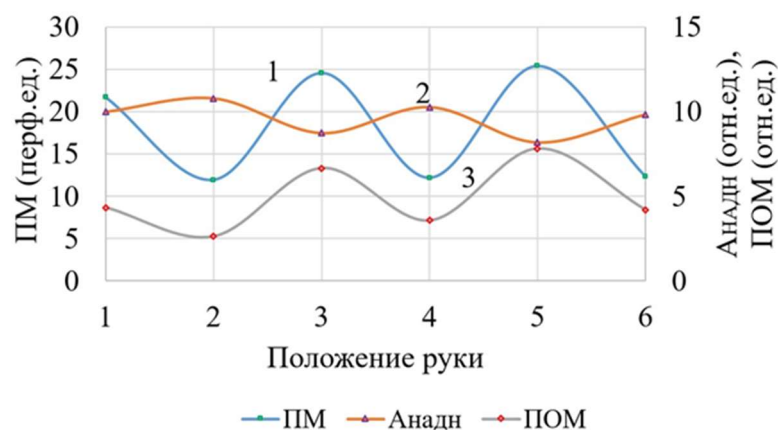


Рис. 4. Динамика значений параметров ПМ (1), $A_{\text{НАДН}}$ (2), ПОМ (3) усредненных по группе участников исследования.

Анализ усредненных данных, представленных на рисунке 4, выявил характерные колебания изучаемых параметров. Наблюдается устойчивая тенденция к возрастанию значений показателя микроциркуляции (ПМ) и показателя окислительного метаболизма (ПОМ) при каждом последующем положении руки «на уровне сердца». Смена положения конечности из горизонтального в вертикальное сопровождалась закономерным снижением усредненных значений: ПМ уменьшался на 12 перфузионных единиц, а ПОМ - на 7 относительных единиц. Параллельно фиксировалось увеличение концентрации кофермента НАДН на 3 относительные единицы.

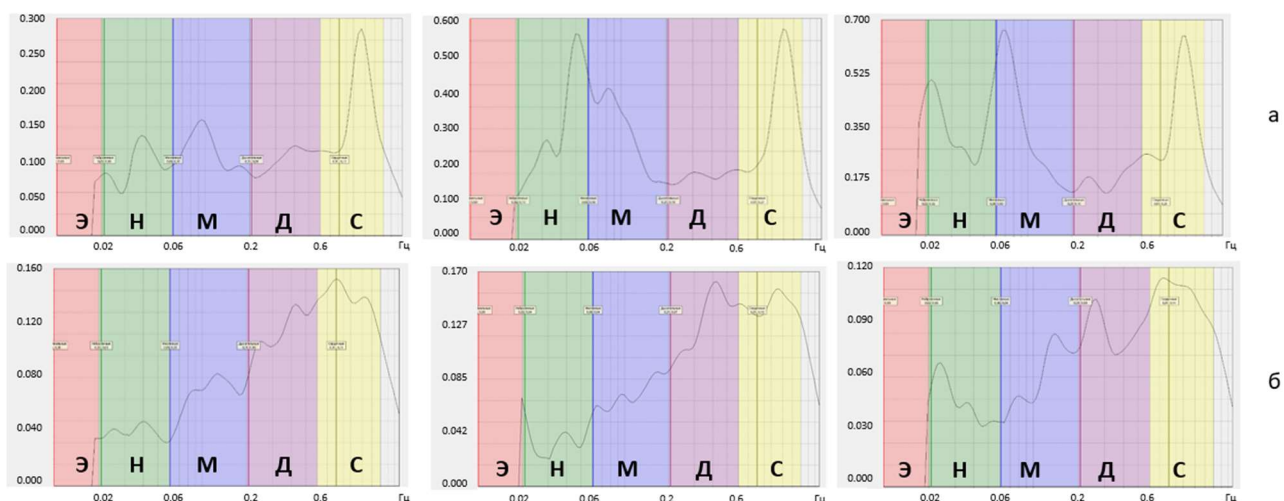


Рис.5. Вейвлет-спектры для 6 положений руки участника исследования 22 лет: а, в, д – рука с датчиком «на уровне сердца»; б, г, е – рука с датчиком в положении «вверх» (соответствует положениям руки 1-6 на рис. 3 а).

Анализ ритмов ЛДФ-грамм, приведенных на рис. 3, проводился с использованием вейвлет анализа временных интервалов, соответствующих каждому положению руки. На рис. 5 приведены вейвлет-спектры для 6 положений руки для участника исследования 22 лет. Вейвлет-спектры разделены на 5 областей, характеризующих влияние 5 факторов на ритмы колебаний кровотока: Э – эндотелиальный диапазон (0,01-0,02 Гц), Н – нейрогенный диапазон (0,02-0,06 Гц), М – миогенный диапазон (0,06-0,2 Гц), Д – дыхательный диапазон (0,2-0,6 Гц) и С – сердечный диапазон (0,6-2,0 Гц). По оси абсцисс откладываются значения частот в логарифмическом масштабе в герцах. В каждой из этих областей ищется максимальное значение, которое является параметром ритмов колебаний данной области.

На рис. 6 приведены графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n , амплитуды миогенных колебаний A_m , амплитуды дыхательных колебаний A_d и амплитуды сердечных колебаний A_c при изменении положения руки 1-6 у участника исследования 22 лет.

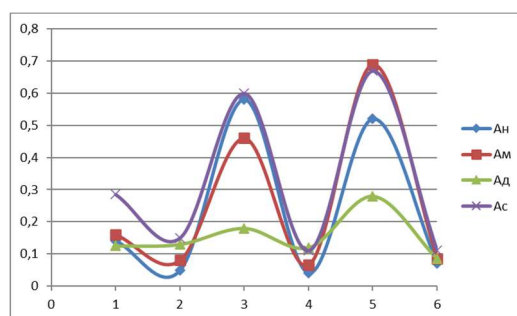


Рис. 6. Графики изменения амплитуды нейрогенных колебаний A_n , амплитуды миогенных колебаний A_m , амплитуды дыхательных колебаний A_d и амплитуды сердечных колебаний A_c при изменении положения руки 1-6.

Как видно из рис. 6, в результате проведения функциональной пробы, связанной с изменением положения руки с датчиком из «на уровне сердца» в положение «вверх», значительно выросли амплитуды и нейрогенных и миогенных ритмов колебаний микроциркуляции артериальной сосудистой системы.

На рисунке 7 представлены диаграммы разброса значений показателя микроциркуляции, НАДН и ПОМ для двух положений руки: позиции 1,3,5 соответствуют положению "на уровне сердца", а позиции 2,4,6 - положению "вверх".

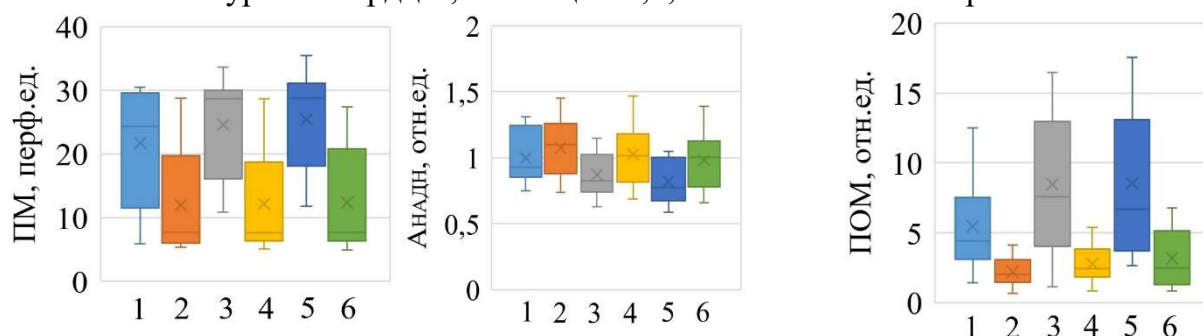


Рис. 7. Разброс значений ПМ, $A_{НАДН}$ и ПОМ при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2,4,6 – рука с датчиком в положении «вверх»

Анализ данных показывает, что вариабельность показателей микроциркуляции в различных положениях руки и на разных этапах пробы остается относительно стабильной. При этом наблюдается разнонаправленная динамика других параметров:

разброс значений НАДН имеет тенденцию к уменьшению при повторных пробах, тогда как вариабельность ПОМ, напротив, увеличивается. Наибольший разброс значений ПОМ зарегистрирован в положении "на уровне сердца" на третьем этапе исследования.

Проведенное исследование динамики параметров гемодинамики микроциркуляторного русла и данных флуоресцентной спектроскопии демонстрирует хорошую согласованность с литературными данными, описывающими изменения показателей микроциркуляции при изменении положения конечности, а также с вариациями амплитуды флуоресценции кофермента НАДН. Важным результатом является установление факта, что трехкратное выполнение функциональной пробы существенно повышает достоверность получаемых данных, причем наибольшая надежность результатов достигается во втором и третьем циклах измерений.

Динамика показателя микроциркуляции находится в хорошем соответствии с известными изменениями артериального давления при перемене положения руки. Вариации амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний в микрососудах демонстрируют корреляцию с изменениями показателей микроциркуляции. Снижение микроциркуляции при подъеме руки из положения "на уровне сердца" в положение "вверх" связано с уменьшением артериального кровотока и вазоконстрикцией, что сопровождается снижением амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний. В отличие от поведения показателя микроциркуляции, амплитуда флуоресценции кофермента НАДН демонстрирует противоположную динамику. Это явление объясняется тем, что при достаточной оксигенации (высокой перфузии) уровень НАДН снижается благодаря его активному использованию в процессах окислительного фосфорилирования. Показатель окислительного метаболизма демонстрирует сходную с перфузией динамику при проведении проб, но показывает увеличение изменений усредненных значений между положениями руки с каждым повторением пробы.

Анализ амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микроциркуляторного русла демонстрирует выраженную зависимость от изменения положения верхней конечности. При подъеме конечности наблюдается статистически значимое снижение средних значений амплитуд колебаний микроциркуляции. Особый интерес представляет динамика изменений: разница между показателями в положениях "на уровне сердца" и "вверх" была минимальной во время первого этапа измерений и последовательно возрастала на двух последующих этапах.

В четвертой главе приведены результаты исследований появления веноуло-артериального рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки по набору параметров, характеризующих динамику циркуляции крови в микрососудах пальца руки, методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Исследование проведено на двух группах участников исследования, одна из которых включала 7 здоровых молодых человек в возрасте 21-28 лет мужского пола, у которых не было проявления выраженного веноуло-артериального рефлекса в процессе проведения нагрузочной пробы, а вторая 7 человек в возрасте 45-65 лет, у которых веноуло-артериальный рефлекс хорошо проявлялся.

Записанная ЛДФ-грамма разбивалась на шесть частей, каждая из которых анализировалась с помощью прилагаемого к устройству «ЛАЗМА-ПФ» программного обеспечения, включающего спектральный вейвлет-анализ выбранных участков ЛДФ-граммы.

Величины амплитуд нейрогенных колебаний, миогенных колебаний Ам, дыхательных колебаний Ад и сердечных колебаний Ас определялись по значению максимальной величины вейвлет-спектра соответствующего участка ЛДФ-граммы в частотных диапазонах нейрогенной (0,02-0,06 Гц), миогенной (0,06-0,2 Гц), дыхательной (0,2-0,6 Гц) и сердечной (0,6-1,6 Гц) регуляций. Амплитуда эндотелиальных колебаний не рассчитывалась, поскольку временной интервал ЛДФ-граммы для нее был очень мал.

ЛДФ-граммы двух участников исследования при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца»; 2,4,6 – рука с датчиком в положении «вверх» (рис. 8).

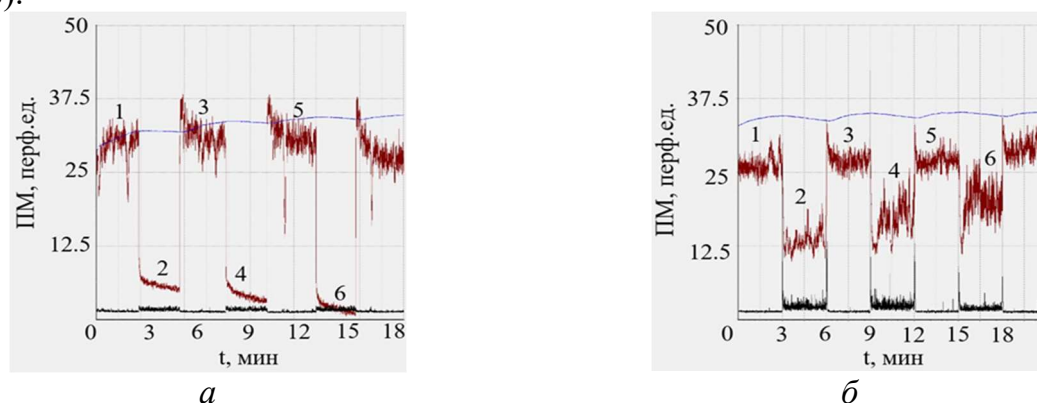


Рис. 8. ЛДФ-граммы двух участников исследования при двух положениях руки: 1,3,5 – рука с датчиком «на уровне сердца», 2,4,6 – рука с датчиком при поднятой конечности в положении «вверх», для двух испытуемых: а – возраст участника исследования 26 лет, б – возраст участника исследования 65 лет.

У обоих участников исследования в исходном положении наблюдался высокий уровень перфузии. При изменении положения руки из состояния «на уровне сердца» в положение «вверх» в первые секунды происходило резкое уменьшение показателя микроциркуляции для обоих участников исследования. Однако у первого участника исследования в течение следующих трех минут наблюдалось снижение показателя микроциркуляции и низкое значение среднеквадратического отклонения, а у второго участника исследования после резкого снижения наблюдается рост показателя микроциркуляции и высокое значение среднеквадратического отклонения.

Зависимости усредненных за три минуты (в каждом положении руки) значений показателя микроциркуляции приведены для 7 здоровых молодых участников исследования (рис.9 а) и 7 участников среднего и старшего возраста (рис.9 б).

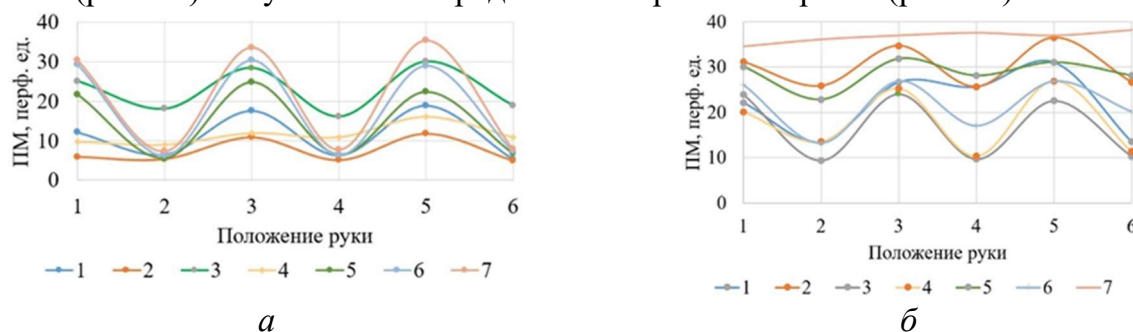


Рис. 9. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) при изменении положения руки: а – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы, б – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы

На рис. 10 приведены зависимости изменения амплитуды ритмов колебаний от положения руки: *а* – усредненной по всей группе здоровых молодых участников исследования нейрогенных колебаний, *б* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста миогенных колебаний.

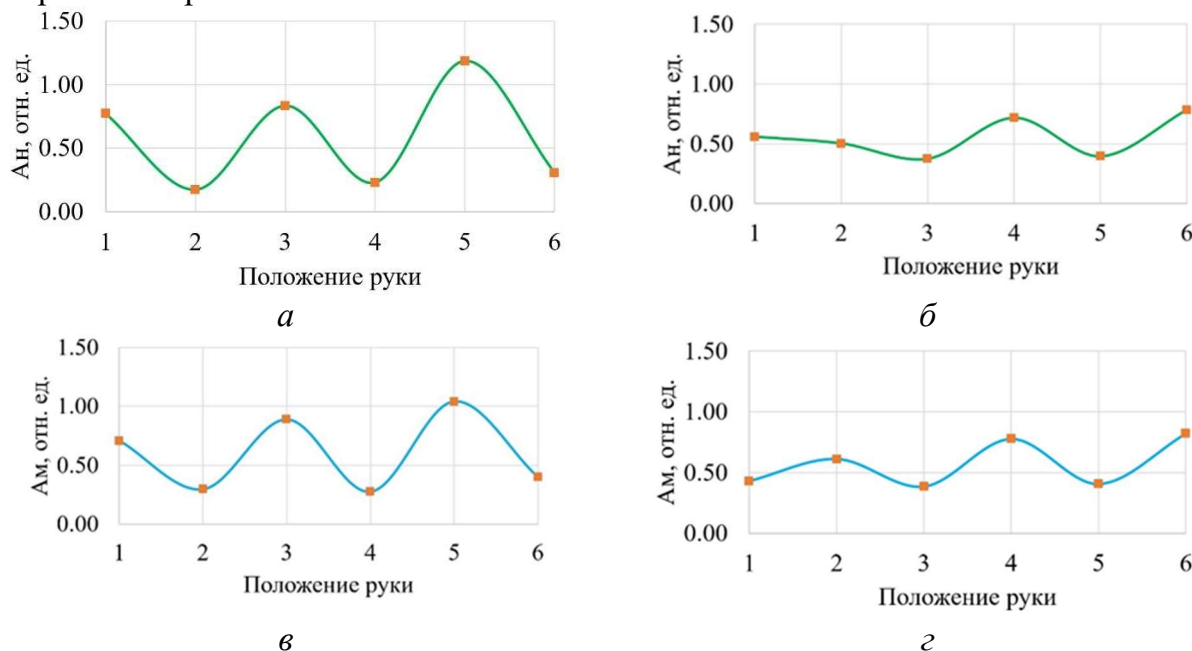


Рис. 10. Зависимости амплитуды ритмов колебаний от положения руки: *а* – 7 здоровых молодых участников исследования первой группы нейрогенных колебаний, *б* – 7 участников среднего и старшего возраста второй группы нейрогенных колебаний, *в* – усредненной по всей группе амплитуды миогенных колебаний здоровых молодых участников исследования миогенных колебаний, *г* – усредненной по всей группе участников среднего и старшего возраста миогенных колебаний

Как видно из рис. 10, зависимости изменения амплитуды нейрогенных колебаний у двух групп существенно различаются. Размах изменения амплитуд нейрогенных колебаний при изменении положения руки был больше у молодых участников исследования. Кроме того, в положении руки «вверх» у молодых участников исследования наблюдается уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний, в то время как у участников среднего и старшего возраста наблюдается ее увеличение. Причем с каждым следующим изменением положения руки это различие увеличивалось. Зависимости изменения амплитуды миогенных колебаний у двух групп также существенно различаются. В положениях руки «вверх» у группы молодых участников исследования наблюдается уменьшение амплитуды миогенных колебаний, в то время как у группы участников среднего и старшего возраста наблюдается ее увеличение, и с каждым следующим изменением положения руки это различие увеличивается.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы человека по-разному реагирует на поднятие руки. У здорового молодого человека в течение продолжительного времени (от нескольких десятков секунд до минут) кровенаполнение микрососудов в положении руки «вверх» может не изменяться. У человека в возрасте или с нарушениями регуляции микрососудистого кровотока проявляется веноуло-артериоларный рефлекс, приводящий к нарастанию амплитуды нейрогенных колебаний кровотока в микрососудах при каждом следующем поднятии руки, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.

Основные результаты и выводы

1. Проведен критический анализ работ, посвящённых применению методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для исследования кровотока в микро- и макрососудах, в том числе при различных функциональных пробах.
2. Показано, что увеличение температуры окружающей среды приводит к увеличению разницы микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки относительно уровня сердца. При нахождении человека в помещении с температурой 30 °С происходит дилатация сосудов и изменение их тонуса, чем объясняется возрастание значений микроциркуляции в относительных перфузионных единицах. Показано увеличение статистически значимых отличий по *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в помещении ($p < 0.0001$). В сравнительной выборке между первым этапом (при температуре воздуха 20 ± 1 °С) и вторым этапом исследования (при температуре воздуха 30 ± 1 °С) были получены статистически значимые результаты ($p < 0.001$) по критерию Вилкоксона для положения руки на уровне сердца и поднятой руки.
3. Исследования показали, что для получения достоверной информации о результатах пробы с изменением положения конечности недостаточно провести однократные измерения микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. На результаты измерений влияют как исходные факторы состояния человека: пол, возраст, наличие заболеваний, психологический статус, температура окружающей среды, прием лекарственных препаратов и т. д., так и начальный уровень микроциркуляции. Последний фактор в значительной мере компенсируется многократным повторением пробы, при этом увеличивается воспроизводимость результатов методики.
4. Важным параметром является амплитуда флуоресценции кофермента НАДН, получаемая методом флуоресцентной спектроскопии. Регистрация этого параметра при проведении функциональных проб может быть значима вследствие более высокой чувствительности этого параметра к состоянию локального сужения сосудов или окклюзии.
5. Показатель окислительного метаболизма имеет сходную с перфузией динамику изменения при проведении проб, но демонстрирует увеличение изменения усредненных значений между двумя положениями руки при каждом следующем повторении пробы. Кроме того, при применении пробы с изменением положения руки показатель ПОМ отражает преимущественно динамику перфузии, а не собственно окислительного метаболизма. В условиях относительной сохранности перфузии метаболизм можно оценивать по флуоресценции НАДН, при этом не требуется коррекция на перфузию.
6. При однократном и двухкратном повторении пробы с изменением положения конечности из состояния «вверх» в состояние «на уровне сердца» в группе здоровых испытуемых наблюдается увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле, а также увеличение показателя окислительного метаболизма.
7. При изменении положения конечности из состояния «на уровне сердца» в состояние «вверх» проба приводит к уменьшению средних значений показателей микроциркуляции и окислительного метаболизма с одновременным увеличением кофермента

НАДН, т.е. наблюдается однонаправленное изменение показателя микроциркуляции и показателя окислительного метаболизма и противоположно направленное изменение значений кофермента НАДН.

8. При поднимании руки происходит уменьшение кровяного давления в артериях, венах и связанное с этим уменьшение кровенаполнения микроциркуляторного русла, регистрируемое по уменьшению показателя микроциркуляции, измеряемому с помощью ЛДФ. При этом резкое за 3-5 секунд понижение показателя микроциркуляции и уменьшение кровенаполнения микроциркуляторного русла свидетельствуют о влиянии сил гравитации на венозный возврат крови. В течение следующих 10-14 секунд происходит замедление этого процесса, что свидетельствует о появлении миогенной реакции гладкомышечных клеток.
9. При опускании руки происходит увеличение кровяного давления в артериях, венах и наблюдается связанное с этим увеличение кровенаполнения микроциркуляторного русла, регистрируемое по увеличению показателя микроциркуляции. При этом наблюдаются и резкое за 1-2 секунды изменение показателя микроциркуляции, и реактивная гиперемия за 8-10 секунд, выражающаяся в превышении исходных значений показателя микроциркуляции, и миогенная реакция гладкомышечных клеток, регулирующая восстановление кровенаполнения микроциркуляторного русла до исходных значений.
10. Симпатический отдел вегетативной нервной системы человека по-разному реагирует на поднимание руки. У здорового молодого человека в течение продолжительного времени (от нескольких десятков секунд до минут) кровенаполнение микрососудов в положении руки «вверх» может не изменяться. У человека в возрасте или с нарушениями регуляции микрососудистого кровотока проявляется веноуло-артериолярный рефлекс, приводящий к нарастанию амплитуды нейрогенных колебаний кровотока в микрососудах при каждом следующем поднимании руки, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.
11. Проявление веноуло-артериолярного рефлекса при проведении последовательности проб с изменением положения руки наблюдалось в группе участников среднего и старшего возраста. При поднимании руки показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» у молодых участников исследования значительно уменьшался, в то время как в группе участников среднего и старшего возраста показатель микроциркуляции в положении руки «вверх» после резкого снижения имел тенденцию к увеличению. При этом среднее значение показателя микроциркуляции в положении руки «вверх» уменьшалось и в отсутствии проявления веноуло-артериолярного рефлекса, и при его наличии.
12. Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока имели в основном разнонаправленный характер в отсутствии веноуло-артериолярного рефлекса, и при его наличии (рис 3,4). Такое различие объясняется нарастающей активизацией нейрогенных и миогенных колебаний микрососудистого кровотока при возникновении веноуло-артериолярного рефлекса, что способствует восстановлению величины объемного кровенаполнения.
13. Тест с изменением положения конечности может давать ценную информацию о сохранности периферической иннервации микрососудов, что обосновывает перспективу применения данного теста в области выявления различных форм нейропатий и возрастных особенностей регуляции кровотока.

Публикации результатов диссертации:

- Статьи в российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемых реферативными базами данных Web of Science и/или Scopus:
 1. Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., **Аль-Бадри Фракад**, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Ключков В. А. Проявление веноуло-артериолярного рефлекса, вызванного изменением положения руки, при измерениях микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 53–66.
- Статьи в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и отнесенных к категориям К-1 или К-2, либо индексируемых базой данных RSCI:
 2. Скрипаль А.В., **Фаркад А.**, Машков К.В., Усанов А.Д., Аверьянов А.П. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):35-41.
 3. Скрипаль Ан. В., Верхов Д. Г., **Фаркад Аль-Бадри**, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Ключков В. А. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):56–66.

Публикации в других изданиях

1. Машков К.В., **Аль-Бадри Ф.**, Верхов Д.Г., Сагайдачный А.А., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В. Анализ микроциркуляции крови в сосудах конечности методом флуоресцентной спектроскопии // Смоленский медицинский альманах. 2024. № 4. С. 96-99.
2. Верхов Д.Г., **Аль-Бадри Ф.**, Сагайдачный А.А., Добдин С.Ю., Усанов А.Д., Скрипаль Ан.В. Определение резистивности сосудов по форме пульсовой волны давления / Сборник статей Всероссийской школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Саратов. 2024. С. 28-30.
3. Усанов А.Д., **Фаркад А.Б.**, Машков К.В., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П. Измерения индекса микроциркуляции периферической системы кровообращения с применением ортостатической и тепловой пробы // В книге: Микроциркуляция и гемореология // Материалы XIV международной научной конференции по микроциркуляции и гемореологии. Ярославль, 2023. С. 102.
4. Скрипаль Ан.В., **Аль-Бадри Ф.**, Машков К.В., Аверьянов А.П., Усанов А.Д., Добдин С.Ю. Лазерная доплеровская флоуметрия с применением ортостатической и тепловой пробы // В сборнике десятой Всероссийской научной школы-семинара: Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Саратов, 2023. С. 299-302.

Список цитируемой литературы

1. Bottino D. A., Bouskela E. Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients //Frontiers in Medicine. – 2023. – Т. 9. – С. 1099107.
2. Wright C. I., Kroner C. I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation //Journal of pharmacological and toxicological methods. – 2006. – Т. 54. – №. 1. – С. 1-25.
3. Фабрикантов О. Л., Проникина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) //Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – №. 2. – С. 62-67.
4. Киселева Т. Н., Котелин В. И., Лосанова О. А., Луговкина К. В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике //Офтальмология. – 2017. – Т. 14. – №. 4. – С. 283-290.
5. Rizzoni D., Mengozzi A., Masi S., Agabiti Rosei C., De Ciuceis C., Virdis A. New noninvasive methods to evaluate microvascular structure and function //Hypertension. – 2022. – Т. 79. – №. 5. – С. 874-886.
6. Groner W, Winkelmann J, Harris A, Ince C, Bouma G, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. Nat Med. (1999) 5:1209–13.
7. Cerný V, Turek Z, Pařízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. Physiol Res. (2007) 56:141–7. doi: 10.33549/physiolres.930922
8. Goedhart P, Khalilzade M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Opt Express. (2007) 15:15101. doi: 10.1364/OE.15.015101
9. Balestra G, Bezemer R, Boerma E, Yong Z, Sjaauw K, Engstrom A, et al. Improvement of sidestream dark field imaging with an image acquisition stabilizer. BMC Med Imaging. (2010) 10:15. doi: 10.1186/1471-2342-10-15
10. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. Intensive Care Med Exp. (2015) 3:1–10. doi: 10.1186/s40635-015-0040-7
11. Milstein D, Romay E, Ince C. A novel computer-controlled high resolution video microscopy imaging system enables measuring mucosal subsurface focal depth for rapid acquisition of oral microcirculation video images. Intensive Care Med. (2012) 38:S271.
12. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function – A focus on resistance arteries. Fundam Clin Pharmacol 20: 311-320, 2006.
13. Andreassen AK, Kirkeboen KA, Gullestad L, Simonsen S, Kvernebo K. Effect of heart transplantation on impaired peripheral microvascular perfusion and reactivity in congestive heart failure. Int J Cardiol 65:33-40, 1998.
14. Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, Simard S, Larivière MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. Am Heart J. 147: 489-493, 2004.
15. Tanzilli G, Truscelli G, Barilla F, Cocco N, Pannitteri G, Tanzilli A, Kindy SA, Mangieri E, Gaudio C. Evaluation of hand circulation with CardioWaves photoplethysmograph device during Allen test in healthy volunteers. Eur Rev Med Pharmacol Sci 19: 3006-3011, 2015.
16. Bruning RS, Santhanam L, Stanhewicz AE, Smith CJ, Berkowitz DE, Kenney WL, Holowatz LA. Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin. J Appl Physiol 112: 2019-2026, 2012.
17. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. Microvasc Res 80: 505-511, 2010.
18. Федорович, А. А. (2017). Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 16(4), 11-26.
19. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // М: Медицина. 2005. – 254 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler fluorometry of blood microcirculation. Moscow: M.: Medicine. 2005; 254 p. (in Russ.)]. ISBN: 5-225-04221-X.

20. Папаян Г. В., Березин В. Б., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований //Оптический журнал. – 2013. – Т. 80, № 1. – С. 56-67.
21. Левичева Е. Н., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клинова, А. С., Булатецкая, Л. М. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11(3);34-38.
22. Mizeva, I., Frick, P., Podtaev, S. Relationship of oscillating and average components of laser Doppler flowmetry signal. Journal of Biomedical Optics. 2016; 21(8):085002. Doi: 0.1117/1.jbo.21.8.085002.
23. Marcinek A., Katarzynska J., Sieron L., Skokowski R., Zielinski J., Gebicki J. Non-invasive assessment of vascular circulation based on Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF). Biology. 2023; 12(3): 385. Doi: 10.3390/biology12030385.
24. Dremin V. V., Sidorov V. V., Krupatkin A. I., Galstyan G. R., Novikova I. N., Zhrebtsova A. I., Rafailov E. U. The blood perfusion and NADH/FAD content combined analysis in patients with diabetes foot. In Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XIV. SPIE. 2016; 9698:93-99. Doi: 10.1117/12.2212758.
25. Batsis J.A., Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment - From individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. BMC Med 8, 29 (2010). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-29>
26. Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T., Kuvin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(11):2137-2141. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
27. Hellmann M., Roustit M., Cracowski J. L. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? Pharmacological Reports. 2015;67803-810. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.008.

Подписано в печать 25.11.2025. Формат 60x84 1/16.

Усл. печ. л. 1.2

Тираж 100 экз. Заказ №

Типография Саратовского университета.

410012, Саратов, Б. Казачья, 112А.