

УДК 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-115-119

СКЕДИНА М. А., КОВАЛЕВА А. А., ДЕГТЕРЕНКОВА Н. В.

## Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, Россия  
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А  
e-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 19.03.18; принята к печати 20.05.18

### Резюме

Проведено исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции в ходе пассивной постуральной ортостатической пробы у 44 лиц мужского пола. У 7 обследуемых выявлена плохая ортостатическая устойчивость (ОУ). По данным РЭГ у лиц с хорошей ОУ в ходе пробы кровенаполнение головного мозга достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается, в группе с плохой устойчивостью – не изменяется. Фоновые показатели церебрального кровотока в группе с плохой ОУ достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) показателей группы с хорошей ОУ. В ходе пробы в группе с хорошей устойчивостью отмечается стабильность показателей кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР). В группе с плохой ОУ сосудистые реакции более выражены. Увеличивается кровоток в артериовенулярном звене МЦР, показатели интенсивности капиллярного кровотока уменьшаются. Снижаются показатели индексов кровотока PI в 2,7 раза, RI – в 1,9 раз, что говорит о дилатации сосудов МЦР.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, микроциркуляция, пассивная постуральная ортостатическая проба, ультразвуковое исследование, реоэнцефалография

**Для цитирования:** Скедина М. А., Ковалева А. А., Дегтеренкова Н. В. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):115–119. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-115-119

UDC 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-115-119

SKEDINA M. A., KOVALEVA A. A., DEGTERENKOVA N. V.

## Investigation of cerebral circulation and peripheral microcirculation to passive postural orthostatic test

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
123007, Russia, Moscow, Khoroshevskoe shosse, 76A  
e-mail: skedina@imbp.ru

Received 19.03.18; accepted 20.05.18

### Summary

Cerebral hemodynamics and peripheral microcirculation was studied in 44 men during a passive postural orthostatic test. 7 people had poor orthostatic stability (OS). The study of cerebral hemodynamics (REG) showed that in individuals with good OS during the test, the blood filling of the brain is reliably increased ( $p < 0.05$ ), in a group with poor OS it practically does not change. The background dates of cerebral blood flow in the group with poor stability are significantly lower ( $p < 0.001$ ) relative to the parameters of the group with good tolerance of the test. In a group with good OS were stable blood flow in the microvasculature during the test. In a group with poor OS, vascular responses were expressed. The arterio-venular blood flow increases, the intensity of capillary blood flow is reduced. Blood flow indices are decrease – PI 2.7 times, RI 1.9 times, this is the dilution of microcirculation vessels.

**Keywords:** cardiovascular system, microcirculation, passive postural test, ultrasound, rheoencephalography

**For citation:** Skedina M. A., Kovaleva A. A., Degterenkova N. V. Investigation of cerebral circulation and peripheral microcirculation to passive postural orthostatic test. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(3):115–119. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-115-119

### Введение

Длительное пребывание людей в экстремальных условиях космического полета диктует повышенные требования как к отбору, так и к медицинскому контролю за состоянием здоровья космонавтов. Показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) претерпевают значи-

тельные изменения в ходе адаптации к космическому полету (период выведения на орбиту), непосредственно во время невесомости (микрогравитация) и в процессе реадаптации к земным условиям. Когда человек попадает в условия невесомости, кровь перераспределяется из области высокой резистентности сосудов в зоны низкого

сопротивления, что инициирует все последующие изменения в ССС, в том числе изменения артериальной и венозной гемодинамики, а также сосудистого тонуса [1]. Указанные симптомы связаны с перемещением жидких сред организма к верхней части тела. Со стороны ССС это проявляется снижением устойчивости к ортостатическим и физическим нагрузкам, признаками венозного застоя во внутренних органах, расположенных выше гидростатической индифферентной точки, возникновением аритмий при нагрузках [4].

В связи с этим одной из основных задач космической медицины является выявление донозологических изменений в ССС человека при отборе спецконтингента. Информативным методом обнаружения нарушений в регуляции ССС является пассивная постуральная ортостатическая проба. Считается, что пассивное изменение положения тела наиболее информативно в плане изучения регуляции перераспределения крови, вызываемого гидростатическими факторами. Ортостатическая проба является важным

индикатором состояния антигравитационной функции организма и особенно актуальна для изучения реакции ССС и, в частности, сосудистого тонуса. Данная проба применяется для выявления скрытых механизмов расстройств регуляции ССС [5]. Стандартное выполнение пробы с регистрацией ЭКГ и артериального давления (АД) позволяет выявить ортостатически неустойчивых лиц, но определить тип нарушений регуляции гемодинамики, как правило, не представляется возможным. Поэтому целесообразно во время гравитационной нагрузки исследовать церебральное и периферическое кровообращение.

**Целью** работы являлось исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при моделировании влияния фактора гравитации во время проведения пассивной постуральной ортостатической пробы у практически здоровых людей.

### Материал и методы исследования

Обследование проводили у практически здоровых мужчин (n=44) в возрасте от 19 до 44 лет во время ежегодного медицинского переосвидетельствования спецконтингента.

В условиях клинического отдела ГНЦ РФ-ИМБП РАН проведены функциональные нагрузочные пробы на поворотном столе, где угол режимов соответствовал: фон – 0°; +70° длительностью 20 мин; период восстановления при 0° – 5 мин. Во время пробы постоянно регистрировали показатели ЭКГ в 12 общепринятых отведениях на компьютерном электрокардиоанализаторе «Геолинк-Контур» (РФ), измеряли АД по Короткову. Состояние церебрального кровообращения оценивали импедансным методом – компьютерная биполярная реоэнцефалография (РЭГ) с помощью прибора «Энцефалан-ЭЭГР-13103» («Нейрософт», РФ). Регистрацию показателей проводили в бимастоидальном отведении (Вim), по стандартной методике [7, 8] на 1-й мин, через каждые 5 мин и по показаниям. Дополнительно во время пробы проводили исследование реакции микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью ультразвукового высокочастотного доплерографа «Минимакс-Допплер-К» с рабочей частотой датчика 20 МГц (ООО «СП Минимакс», РФ) по стандартной методике в области ногтевого валика большого пальца кисти руки обследуемого [6].

В ходе исследования регистрировали абсолютные значения линейных скоростей в исследуемом объеме ткани по кривым: максимальной скорости, отражающей артериовенулярный кровоток –  $V_s$  – максимальная систолическая скорость;  $V_m$  – средняя скорость;

Таблица 1

#### Критерии переносимости ортостатической пробы

Table 1

#### Criteria for tolerability of orthostatic test

Показатель		Переносимость		
		хорошая	удовлетворительная	плохая
АД, мм рт. ст.	систолическое (АДс)	Снижается	Снижается	Снижается
	диастолическое (АДд)	Снижается (реже – растет)	Снижается	Снижается
	пульсовое (АДп)	Снижается (но выше 30)	20–25	Менее 20
ЧСС, уд./мин		До 100	До 120	Более 130
РЭГ	РИ, %	± до 30 %	± до 40 %	Более ±40 %
	ДИК, %	Снижение до 30 %	Снижение до 40 %	Снижение более 40 %

Таблица 2

#### Показатели центральной гемодинамики в группах с хорошей и плохой переносимостью ортостатической пробы

Table 2

#### Indices of central hemodynamics in groups with good and poor tolerance of orthostatic test

Показатель	Хорошая переносимость (n=37)		Плохая переносимость (n=7)	
	Среднее		Среднее	
	фоновые значения	прекращение пробы – 20 мин	фоновые значения	прекращение пробы – 15 мин
АДс	120 (110; 125)	120 (110; 135)	117,5 (107,5; 120)	100 (95; 105)*
АДд	70 (65; 75)	80 (70; 85)	62,5 (60; 65)	72,5 (60; 80)
АДп	50 (45; 55)	45 (40; 50)	55 (50; 55)	25 (20; 35)*
ЧСС	66 (57; 70)	82 (71; 86)	69 (68; 72)	53 (53; 57)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – относительно фоновых значений.

$V_d$  – конечная диастолическая скорость в (см/с); и средней скорости (показатели, рассчитанные по этой кривой соответствуют преимущественно капиллярному кровотоку) –  $V_{as}$  – максимальная систолическая скорость;  $V_{am}$  – средняя скорость;  $V_{akd}$  – конечная диастолическая скорость (см/с).

Объемные скорости кровотока (мл/с):  $Q_{am}$  – средняя скорость по кривой средней скорости;  $Q_{as}$  – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости.

А также расчетные показатели:  $PI$  – индекс пульсации (Гослинга), отражает упруго-эластические свойства артерий:

$$PI = (V_s - V_d) / V_m [3];$$

$RI$  – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело), отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения:

$$RI = (V_s - V_d) / V_s.$$

Статистические расчеты проводили в «Excel» и пакете прикладных программ «StatSoft Statistica 7.0». Для анализа статистической значимости изменения показателей использовались непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона с принятым уровнем значимости  $p=0,05$ . Статистические данные приведены в таблицах в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

### Результаты исследования и их обсуждение

Критерии переносимости ортостатической пробы по данным центральной гемодинамики и РЭГ приведены в табл. 1.

У 7 обследуемых из 44 в ходе проведения пробы выявлена плохая переносимость, сопровождающаяся ортостатической неустойчивостью. Продолжительность пробы составила 15 мин, и она была прекращена по показаниям (данные центральной гемодинамики

и РЭГ). У них отмечалось снижение АДп на 54,5 % и ЧСС на 23,2 % от фоновых значений ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Церебральное кровообращение исследовали методом РЭГ в бимастоидальном отведении (Вim). Это отведение является суммарным поперечным отведением и в целом характеризует суммарный кровоток в бассейне позвоночных артерий. Выбор бимастоидального отведения обусловлен тем, что в этом отведении в меньшей степени проявляются глазодвигательные и другие виды артефактов. Оценку кровотока проводили по показателям реографического индекса (РИ), который отражает объемное кровенаполнение исследуемой области и дикротического индекса (ДИК), который отражает тонус артериол.

Исследование периферического кровотока проводили в те же временные периоды, что и регистрацию показателей церебральной гемодинамики. Оценивали показатели скорости кровотока как в артериовенулярном звене, так и капиллярном звене МЦР (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, показатель РИ в ходе пробы достоверно ( $p<0,05$ ) увеличивался в группе с хорошей переносимостью, в группе с плохой переносимостью практически не изменялся. Показатель тонуса артериол (ДИК) к концу пробы достоверно увеличивался как в группе с хорошей переносимостью ( $p<0,001$ ), так и в группе с плохой переносимостью пробы ( $p<0,05$ ). Обращают на себя внимание фоновые показатели церебрального кровотока. В группе с плохой переносимостью показатель РИ достоверно ниже ( $p<0,001$ ) относительно показателей группы с хорошей переносимостью. ДИК также ниже в группе с плохой переносимостью пробы.

Со стороны периферического кровотока в МЦР верхних конечностей в фоновых значениях групп значимых различий не наблюдали, за исключением показателя  $V_d$  – он был достоверно ( $p<0,001$ ) ниже

Таблица 3

### Показатели церебральной гемодинамики и периферического кровотока в группах с хорошей и плохой переносимостью ортостатической пробы

Table 3

#### Indicators of cerebral hemodynamics and peripheral blood flow in groups with good and poor tolerance of orthostatic test

Показатель	Хорошая переносимость (n=37)		Плохая переносимость (n=7)		
	Среднее		Среднее		
	фоновые значения	прекращение пробы – 20'	фоновые значения	прекращение пробы – 15'	
РИ, %	0,92 (0,83; 1,21)	1,16* (0,8; 1,52)	0,12 (0,1; 0,12)	0,15 (0,09; 0,31)	
ДИК, %	34 (21; 43)	53,5** (48; 63,5)	28 (24; 57)	47* (29; 57)	
Артериоло-венулярный кровоток, см/с	$V_s$	1,38 (1,38; 1,55)	1,55 (1,38; 1,72)	1,55 (1,21; 1,9)	1,55(1,55;1,895)
	$V_m$	0,93 (0,8; 1,02)	0,92 (0,74; 1,09)	0,82 (0,68; 0,99)	1,274(1,14;1,33)
	$V_d$	0,35 (0,17; 0,52)	0,52 (0,17; 0,69)	0,17 (0,17; 0,35)	0,86*(0,6;1,45)
Капиллярный кровоток, см/с	$V_{as}$	0,86 (0,35; 1,03)	0,861 (0,35; 1,03)	0,861 (0,35; 1,21)	0,58(0,39;0,87)
	$V_{am}$	0,16 (0,04; 0,25)	0,15 (0,08; 0,3)	0,16 (0,08; 0,27)	0,21(0,2;0,2)
	$V_{akd}$	0,19 (0,07; 0,27)	0,19 (0,07; 0,3)	0,24 (0,19; 0,35)	0,15(0,14;0,31)
PI, у. е.	1,34 (1,04; 1,53)	1,27 (0,89; 1,58)	1,66 (1,26; 1,82)	0,61 (0,54; 1,16)	
RI, у. е.	0,82 (0,67; 0,89)	0,78 (0,6; 0,89)	0,86 (0,78; 0,943)	0,44 (0,44; 0,82)	

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,001$  – относительно фоновых значений.

в группе с плохой переносимостью пробы. В ходе пробы в группе с хорошей переносимостью отмечается стабильность показателей кровотока в МЦР, они практически не отличались от фоновых значений, наблюдалось только небольшое увеличение показателя  $V_d$ . В группе с плохой переносимостью пробы сосудистые реакции были более выражены. Увеличивался кровоток в артериовенулярном звене МЦР, показатель  $V_d$  достоверно возрастал ( $p < 0,05$ ) почти в 5 раз, показатели интенсивности капиллярного кровотока, наоборот, имели тенденцию к сни-

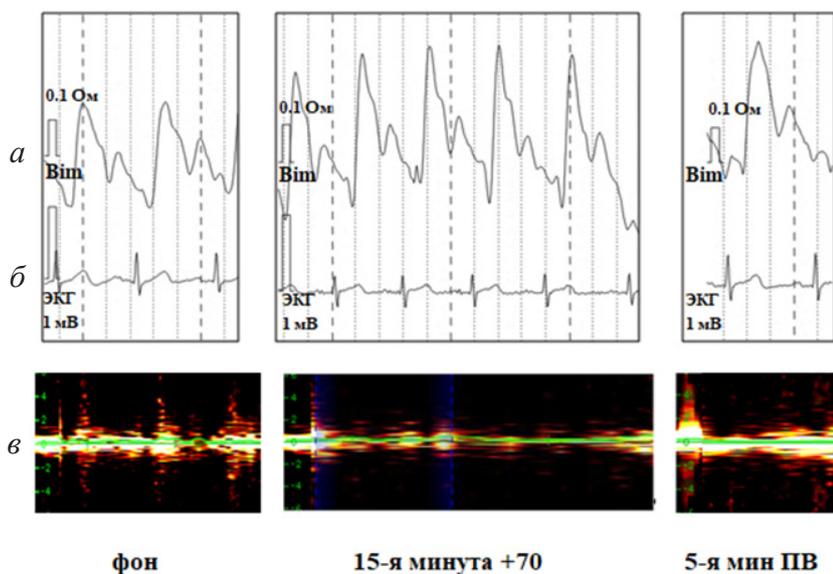
жению (рисунок). Снижались показатели индексов кровотока PI в 2,7 раза, RI – в 1,9 раза, что говорит о дилатации сосудов МЦР.

На рисунке наглядно продемонстрировано снижение скорости капиллярного кровотока ( $I, \epsilon$  – фрагмент доплерограммы) в ходе пробы в группе с ортостатической неустойчивостью и стабильность кровотока в МЦР ( $2, \epsilon$  – фрагмент доплерограммы) у лиц с хорошей переносимостью.

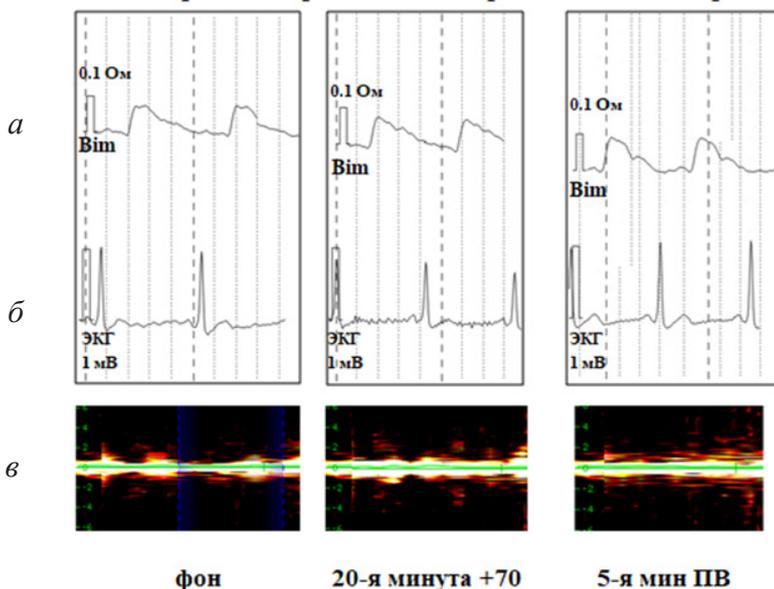
Во время периода восстановления (к 5-й мин) все показатели в обеих группах достигали фоновых значений. Следует отметить, что по данным ЭКГ ни у одного обследуемого в ходе пробы не было выявлено каких-либо изменений.

В условиях микрогравитации за счет перераспределения жидких сред организма к верхней части тела наблюдается развитие детренированности антигравитационных механизмов, что приводит к снижению ортостатической устойчивости. Предположение о возможности развития синдрома детренированности ССС, что в итоге приводит к снижению ортостатической устойчивости, высказывалось еще до начала пилотируемых космических полетов. Это предположение подтвердилось уже после проведения кратковременных космических полетов (1–5 суток), дальнейшее увеличение длительности полетов показало, что выраженность ортостатических нарушений прогрессировала в зависимости от длительности полета [2]. Поэтому при отборе спецконтингента одной из ведущих проб является проведение пассивной постральной ортостатической пробы для выявления ортостатической устойчивости. Ведущим подходом при проведении пробы является оценка функционального состояния ССС, реакции которой отражают адекватность нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Иными словами, при ортостазе все механизмы должны быть направлены на сохранение кровоснабжения головного мозга [4]. Исследование церебральной гемодинамики в наших исследованиях показало, что у лиц с хорошей ортостатической устойчивостью в ходе пробы кровенаполнение головного мозга достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается, в группе с плохой переносимостью – практически не изменяется. Также достоверно увеличивается показатель тонуса артериол к концу пробы в группе как с хорошей переносимостью ( $p < 0,001$ ), так и в группе с плохой переносимостью пробы ( $p < 0,05$ ). Следует особо выделить тот

### 1. Плохая переносимость ортостатической пробы



### 2. Хорошая переносимость ортостатической пробы



Динамика показателей церебрального и периферического кровотока в группах с плохой и хорошей переносимостью ортостатической пробы: *a* – фрагмент РЭГ по бимастоидальному отведению; *б* – фрагмент ЭКГ; *в* – фрагмент доплерограммы скорости кровотока в МЦР – преобладание капиллярного кровотока

Dynamics of indices of cerebral and peripheral blood flow in groups with poor and good tolerance of orthostatic test: *a* – bimastoidal retraction REG (fragment); *б* – ECG (fragment); *в* – dopplerogramme of blood flow velocity in the microvasculature – prevalence of capillary blood flow (fragment)

факт, что фоновые показатели церебрального кровотока в группе с плохой переносимостью достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) относительно показателей группы с хорошей переносимостью. Исследованиями последних лет показано, что реакция артериальной гемодинамики человека на ортостатическое воздействие направлена на повышение сопротивления периферического кровотока, что ограничивает перемещение крови в сосуды конечностей и предотвращает уменьшение кровоснабжения головного мозга [4, 9]. В наших исследованиях показано, что у лиц с плохой переносимостью ортостатической пробы снижаются показатели индексов кровотока PI в 2,7 раза, RI – в 1,9 раза, что говорит о дилатации сосудов МЦР, при снижении показателей скорости кровотока в капиллярном русле. Данный факт может свидетельствовать о депонировании крови в конечностях и недостаточном кровоснабжении головного мозга, что и приводит, в итоге, к плохой ортостатической устойчивости.

### Заключение

Данные работы показали необходимость проведения исследований церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной ортостатической пробы. Даже фоновые показатели мозгового кровотока указывают на возможность сниженной ортостатической устойчивости. В группе с плохой переносимостью пробы объемное кровенаполнение исследуемой области головного мозга и тонус артериол ниже, чем в группе с хорошей переносимостью, как в фоновых исследованиях, так и к окончанию пробы. Динамика показателей периферического кровотока в ходе пробы позволяет выявить нарушения в регуляции ССС, определить тип нарушений и оценить возможность адаптации к экстремальным воздействиям.

Работа выполнена в рамках темы: 65.1 ФНИРАН.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Литература / References

1. Газенко О. Г. Человек в космосе // Косм. биол. – 1984. – Т. 18. – № 1. – С. 3–8. [Gazenko OG. Chelovek v kosmose. Kosmicheskaya biologiya. 1984;18(1):3–8 (In Russ.).]
2. Егоров А. Д. Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях длительных космических полетов // Авиакосм. и эколог. мед. – 2001. – Т. 35. – № 6. – С. 3–12. [Egorov AD. Mechanisms reducing orthostatic stability of human in long-duration space flight. Aviakosmicheskaya i ehkologicheskaya medicina. 2001;35(6):3–12 (In Russ.).]
3. Козлов В. А., Артюшенко Н. К., Шалак О. В. и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. – СПб.: СП-Минимакс, 2000. [Kozlov VA, Artyushenko NK, SHalak OV. i dr. Ul'trazvukovaya dopplerografiya v ochenke sostoyaniya gemodinamiki v tkanyah shei, lica i polosti rta v norme i

pri nekotoryh patologicheskikh sostoyaniyah. – SPb., SP-Minimaks; 2000 (In Russ.).]

4. Котовская А. Р., Фомина Г. А. Прогнозирование ортостатической устойчивости человека по изменениям артериальной и венозной гемодинамики в условиях невесомости // Физиол. человека. – 2013. – Т. 39. – № 5. – С. 25–33. [Kotovskaya AR, Fomina GA. Prediction of human orthostatic tolerance by changes in arterial and venous hemodynamics in the microgravity environment. Fiziologiya cheloveka. 2013;39(5):25–33 (In Russ.).] Doi: 10.7868/S0131164613050081.

5. Оленская Т. Л., Козловский В. И. Методы исследования ортостатических реакций // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2003. – Т. 2. – № 1. – С. 26–31. [Olenskaya TL, Kozlovskij VI. Metody issledovaniya ortostaticheskikh reakcij. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2003;2(1):26–31 (In Russ.).]

6. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Корнеев Н. В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии (медицинская технология). – СПб.: СП-Минимакс, 2009. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Korneev NV i dr. Sposob opredeleniya reaktivnosti сосудов mikrocykulyatornogo rusla i vazomotornoj funkcii ehndoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoj dopplerografii (medicinskaya tekhnologiya). St. Petersburg: SP-Minimaks; 2009 (In Russ.).]

7. Соколова И. В., Яруллин Х. Х., Максименко И. М. и др. Метод анализа реограммы, основанный на выделении ее артериальной и венозной компонент // Журн. неврол. и психиатрии. – 1982. – Т. 81. – № 1. – С. 40–46 [Sokolova IV, Yarullin HH, Maksimenko IM. i dr. Metod analiza reogrammy, osnovannyj na vydelenii ee arterial'noj i venoznoj component. Zhurnal neurologii i psichiatrii. 1982;81(1):40–46 (In Russ.).]

8. Яруллин Х. Х. Клиническая реоэнцефалология. – М.: Медицина, 1983. [Yarullin HH. Klinicheskaya reoehncefalologiya. Moscow: Medicina; 1983 (In Russ.).]

9. Arbeille Ph, Pavy le Traon A, Fomina G i dr. Femoral artery flow response to LBNP, as an indicator of orthostatic tolerance. Application to long term head down tilt and spaceflight. Aviat Space Environ Med. 1995;66:131–136.

### Информация об авторах

**Скедина Марина Анатольевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, e-mail: skedina@imbp.ru.

**Ковалева Анна Александровна** – научный сотрудник ФГБУН «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

**Дегтеренкова Наталья Васильевна** – научный сотрудник ФГБУН «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, e-mail: ndeg19@gmail.com.

### Authors information

**Skedina Marina A.** – Leading Researcher, Ph.D. in medical sciences, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: skedina@imbp.ru.

**Kovaleva Anna A.** – Research Officer, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

**Degterenkova Natal'ya V.** – Research Officer, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: ndeg19@gmail.com.