

DOI: 10.12737/10863

**ДВУХКЛАСТЕРНЫЕ ТРЁХКОМПАРТМЕНТНЫЕ МОДЕЛИ ТРЕМОРА
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Е.В. МАЙСТРЕНКО, Д.Д. ДАЯНОВА, С.А. ТРЕТЬЯКОВ, Н.А. ЧЕРНИКОВ

*Сургутский государственный университет ХМАО – Югры,
пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628412*

Аннотация. Границы применения компартментно-кластерной теории биосистем при моделировании произвольности (или непроизвольности) постурального тремора возникают в связи с изменением внешних управляющих драйвов Ud от 1-го (управляющего) кластера. При этом наблюдаются вариации амплитудно-частотных характеристик, автокорреляционных функций, что характерно для треморограмм постурального тремора и болезни Паркинсона. Произвольность тремора может проявляться только в изменении параметров квазиаттракторов на моделях (при изменении коэффициента диссипации b), что наблюдается при изменении физиологических состояний организма (сознательно).

Ключевые слова: тремор, аттрактор, болезнь Паркинсона.

TWO-CLUSTER MODEL TRĚHKOMPARTMENTNYE TREMOR IN PARKINSON'S DISEASE

E.V. MAYSTRENKO, D.D. DAYANOVA, S.A. TRET'YAKOV, N.A. CHERNIKOV

Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, Russia, 628412

Summary. The scope of compartment-cluster theory of biosystems is in modeling of voluntariness (or involuntariness) of postural tremor and occurs due to the changes in external control drives U_d from 1st (supervisor) cluster. In this case, there are variations in the frequency response and autocorrelation functions, which is typical for tremorogram of postural tremor and in case of Parkinson's disease. The voluntariness of the tremor may occur only in the change of quasiattractors' parameters in models (changing dissipation coefficient b), that is observed in changes of physiological states in the organism (consciously).

Key words: tremor, attractor, Parkinson's disease.

Введение. Болезнь Паркинсона – это заболевание, которое связано с постепенной гибелью определенных нервных клеток, *нейронов*, которые вырабатывают медиатор дофамин. Из-за этого в организме человека происходит нарушение регуляции уровня возбуждения в стриатопаллидарном комплексе и как итог – наблюдается нарушение параметров движений и мышечного тонуса. Это имеет характерные проявления в виде тремора (дрожь), общей скованности и нарушения позы и всего качества движений. Для описания таких патологий мы предлагаем двухкластерные трёхкомпарментные модели в виде систем дифференциальных уравнений.

Для системы регуляции движением, в случае болезни Паркинсона, в моделях организации движений выход $y(t)$ с 1-го кластера может представлять состояние возбуждения стриатума, красного ядра и ретикулярной формации мозга.

Известно, что при этом заболевании снижается уровень дофамина в ЦНС, что опосредованно приводит к снижению торможения в отношении активности стриатопаллидарного комплекса (он сильно активируется) и по механизмам обратной отрицательной связи происходит резкое повышение возбудимости в красном ядре, структурах продолговатого мозга и мотонейронах как эффекторном кластере (эти драйвы описываются слагаемым U_{d1} , которое превышает некоторое пороговое значение). В этом случае возникает переход от

исходной хаотической динамики, характеризующей нормальный постуральный тремор – к генерализованным периодическим движениям, характерным для болезни Паркинсона [6-12, 19-22].

Последнее представляется нестрогим периодическим, но повторяющимся (сложным) движением конечности в виде тремора при болезни Паркинсона. По мере развития патологии (падения уровня дофамина) и нарастания возбуждения – в спинальных структурах может возникнуть третья стадия двигательной активности (и вторая стадия патологии) в виде ригидной формы паркинсонизма [12]. В этом случае нивелируется реципрокное торможение и обе группы мышц (флексоры и экстензоры) могут находиться в повышенно возбужденном состоянии одновременно. Любые попытки организации движения останавливаются при ригидной форме болезни Паркинсона (строго говоря, они происходят синхронно и человек не может двигать рукой, например) [17-20].

1. Некоторые общие представления об организации болезни Паркинсона. Эволюция в системах управления движением за счёт изменения уровня дофамина в ЦНС в виде трёх переходов (норма, хаотический постуральный тремор), патологический тремор при болезни Паркинсона и вторая стадия патологии в виде ригидной формы болезни Паркинсона) до настоящего времени в рамках одной модели никем еще не была представлена. Подчеркнём, что та-

кая эволюция организма обусловлена динамикой развития патологии на уровне ЦНС (голубое пятно, черная субстанция, которые при старении или травмах могут резко снизить уровень дофамина) в связи с патологическим изменением уровня нейротрансмиттера и изменением уровня возбуждения полосатого тела (*striatum*). Активизация ретикулярной формации, красного ядра и далее структур спинного мозга осуществляется весьма сложным образом [2-5].

Очевидно, что структуры первого кластера (ЦНС) должны иметь эфферентную связь с нижним (вторым) кластером исполнения (в нашей модели эта афферентация определяется драйвом Ud^l) поступающим на первый компармент первого кластера, некоторый компармент для переработки этой информации и третий компармент – выходной. Именно в этот третий компармент 1-го кластера мы и вводим *striatum* вместе с нисходящими структурами. В целом, первый кластер формирует управляющий драйв на второй, исполнительный кластер (двигательный).

Нарастание возбуждения со стороны бледного шара (и далее ретикулярной формации вместе с красным ядром) в нашей модели описывается переменным выходным драйвом Ud^l от первого кластера (уровень ЦНС). Первичным пусковым механизмом такого нарастания является снижение уровня дофамина, который может быть скомпенсирован, например, за счёт вводимых в организм ингибиторов (моноаминоксидазы) MAO (например, силигила гидрохлорида – *Юмекса*) или прямым введением дериватов дофамина. Последние могут кратковременно повысить фон дофамина в ЦНС и восстановить исходный (хаотический) постуральный тремор, но эти эффекты более слабые (краткосрочные), чем введение *Юмекса*. В целом, все эти процессы обусловлены регуляцией уровня возбуждения в ЦНС и на периферии [1,4,17-20].

В нашей компарментно-кластерной модели вся эта регуляторная система определяется состоянием первого (верхнего уровня) кластера. Второй кластер, состоящий из трех компарментов (афферентные мотонейроны, двигательные единицы, эф-

ферентные нервы, посылающие периодические сигналы на спинальный уровень), работает в автоматическом режиме из-за различного уровня драйва Ud , исходящего от кластера 1-го уровня. Всё это соответствует компарментно-кластерным моделям возбуждения [1,2,6,11-15].

Согласно современным представлениям, таламическим ядрам отводится роль пускового механизма. Изменения в состоянии таламуса при паркинсонизме могут носить обратимый нейродинамический характер. Если искусственно вводить дофамин (прием лекарств в виде L-дофы) или принимать *ЮМЕКС*, то произойдёт одновременное уменьшение степени акинезии и повышение уровня дофамина, что автоматически может перевести больного из 3-го режима во 2-й или даже в 1-й (нормальный) уровень. Параллельно с этими положительными сдвигами происходит нарастание моторно-активационных сдвигов.

2. Результаты моделирования движений двухкластерной модели. В рамках компарментно-кластерной теории биосистем (ККТБ) Еськов В.М. сформулировал 7 постулатов, первый из которых гласит, что мы работаем только с компарментами и кластерами (отдельный элемент – не дает информации о поведении биологической системы), при этом постулируется наличие двух кластеров (систем), которые иерархически организованы (верхний уровень, то есть стриатум, задаёт нисходящее возбуждение на нижний кластер (нейромоторный, эффекторный блок)). Оба кластера рассматриваются как подсистемы, в которых за счёт трёхкомпарментной структуры (минимальное число компарментов в кластере) могут возникать определённые уровни возбуждения и определённые режимы их работы.

Для решения задачи моделирования произвольных движений человека (тремора) была использована трёхкомпарментная двухкластерная математическая модель (1) описания сложной системы complexity, разработанная Еськовым В.М. Имитационное моделирование двухкластерной трёхкомпарментной системы управления *нервно-мышечной системой*

(НМС) в рамках теории графов осуществлялось в среде моделирования Simulink MatLab, для исследования сигнала применялись методы *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС).

Система уравнений, описывающая данную графовую модель, имеет вид:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= A_{11}(y_1)x_1 - bx_1 + U_1d_1, \\ \dot{x}_2 &= A_{21}x_1 + A_{22}(y_2)x_2 - bx_2 + U_2d_2, \\ y_1 &= c_{11}^T x_1, \\ y_2 &= c_{21}^T x_1 + c_{22}^T x_2. \end{aligned} \quad (1)$$

где A_{11} – матрица внутрикластерных связей для 1-го кластера, A_{22} – для второго кластера и A_{21} – матрица связей (влияния) 1-го кластера на 2-ой кластер, y – функция выхода.

На исследуемой модели вида (1) с позиций ККТБ мы будем иметь в норме и при патологии неповторимую и непредсказуемую с позиций *детерминистско-стохастической парадигмы* (ДСП) динамику тремора. Это означает, что для любого участка треморограммы мы никогда не получим одинаковую *амплитудно-частотную характеристику* (АЧХ) и другие ДСП-характеристики (но параметры *квазиаттрактора* (КА) приблизительно сохраняются).

Сразу отметим, что модель (1) легко демонстрирует подобные переходы за счёт регуляции уровня выходной функции $y_1(t)$. Существенно, что третий режим резко отличается от первого режима, но внешне эти режимы могут трактоваться как стационарные режимы моделируемой *complexity*. Однако, между этими стационарностями имеется глубокое различие. Нормальное физиологическое состояние (постуральный тремор) в грубом приближении можно считать как стационарный режим, но с позиций ДСП это хаотическое, непрерывное движение конечности в пространстве.

В моделях патологические режимы тремора (при болезни Паркинсона) можно наблюдать, как пример эволюции биосистем при значительных изменениях b и Ud с использованием двухкластерных трёхкомпарментных моделей. Действительно, система будет генерировать различную активность, если подавать на вход двухкластерной модели в момент времени t_0 некоторое значение U_0 (сигма-функция). Изменяя величину управляющего воздействия Ud ,

можно получить разный характер микроперемещений (тремора) на выходе системы – от хаотического до установившегося (стационарного) режима.

При значении внешнего управляющего драйва ($Ud=160$ у.е.) хаотический сигнал на выходе системы усиливается по амплитуде (рис. 1 а) и частоте. На АЧХ (рис. 1 б) можно заметить резкое увеличение амплитуды микроперемещений сигнала в частотном диапазоне от 2 до 4 Гц, т.е. 160 у.е. представляют некоторый порог перехода от постурального тремора к патологическому.

Таким образом, изменяя интенсивность драйва, мы получаем особые характеристики с хаотической динамики поведения *вектора состояния человека* (ВСС), что соответствует переходу от нормального функционирования НМС человека к патологическому. В целом, невозможно предсказать значение биоэлектрической активности эффекторных органов в последующий момент времени, т.к. любое начальное значение $y(t_0)$ невозможно произвольно повторить (точно).

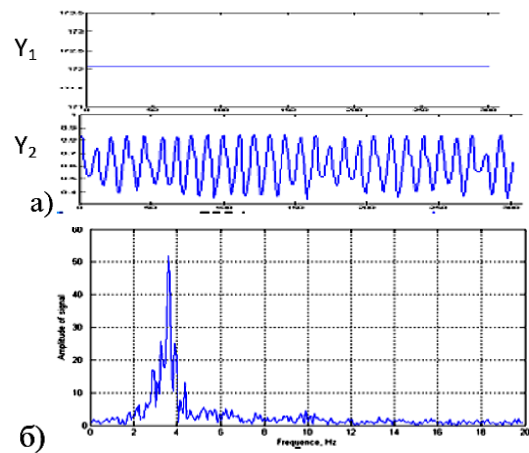


Рис. 1. Выход $Y(t)$ двухкластерной трёхкомпарментной системы в ответ на импульсное воздействие $Ud=160$ усл.ед.: а) временная развертка выходов $Y_1(t)$ и $Y_2(t)$ с кластеров верхнего и нижнего уровней иерархии соответственно; б) АЧХ интегративной величины

При более сильных изменениях b и Ud можно наблюдать патологические режимы тремора, например, тремор при болезни Паркинсона. Действительно, подавая на вход двухкластерной модели в момент времени t_0 некоторое значение U_0 , система

генерирует различную активность. Изменяя величину управляющего драйва, можно получить разный характер микро-перемещений (тремора) на выходе системы – от хаотического до установившегося (стационарного) режима (ригидная форма болезни).

При значении параметра $Ud=295$ у.е. происходит бифуркация рождения циклов (рис. 2). При этом АЧХ (рис. 2 б) на разных участках временной диаграммы будут сходными. Фазовый портрет сигнала отличается от идеального тора, но при этом траектории движения в каждый момент времени накладываются на предыдущие значения. На рис. 2 в) – в ФПС вектора $(x_1, x_2)^T$, где $x_2=dx_1/dt$, представлена динамика процесса на интервале $t=100$ с. Данное явление еще раз подтверждает постоянную эволюцию КА в пределах фазового пространства состояний.

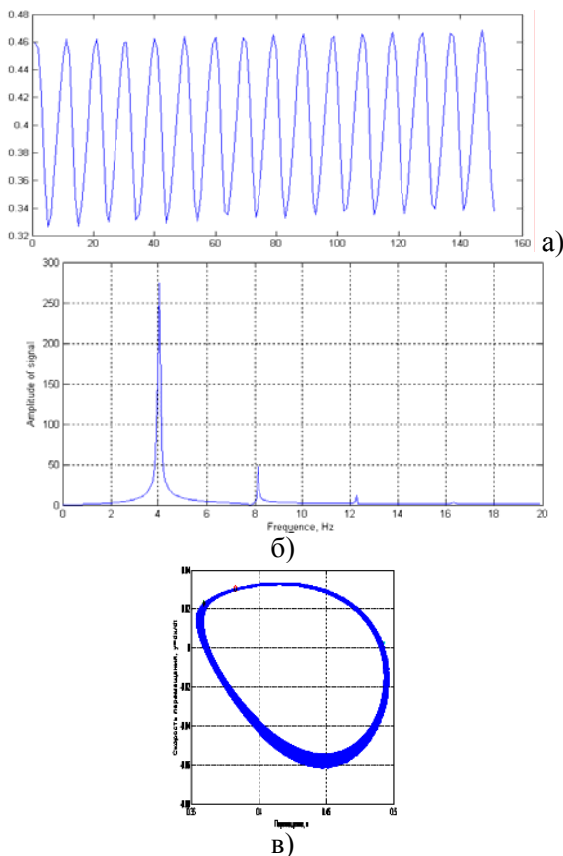


Рис. 2. Здесь: а) – временная развертка сигнала с выход $Y_2(t)$ трехкомпарментной системы в ответ на импульсное воздействие $Ud=295$ усл.ед.; б) – АЧХ сигнала; в) – фазовый портрет ВСС при длительности $t=100$ с

Появление периодичности в характеристиках НМС (как и в любой реальной биосистеме) соответствует патологическому явлению, например, болезни Паркинсона. Следует отметить, схожесть теппинга условно здорового человека с тремором больного Паркинсоном в конечном итоге испытания – движений. При этом в теппинге возбуждения происходят изначально, а при патологии спонтанно возникает очаг возбуждения.

Для исследования данного сходства были проведены эксперименты по снятию теппинграммы с кисти условно здорового испытуемого С.К.Е. и треморограммы с кисти руки испытуемого Т.К.А. при болезни Паркинсона. Обследование производилось не инвазивными методами и соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.).

Измерения осуществлялись биоизмерительным комплексом (БИК). В его основу был положен разработанный сотрудниками НИИ БМК при Сургутском государственном университете, бесконтактный способ регистрации тремора и теппинга [7,8].

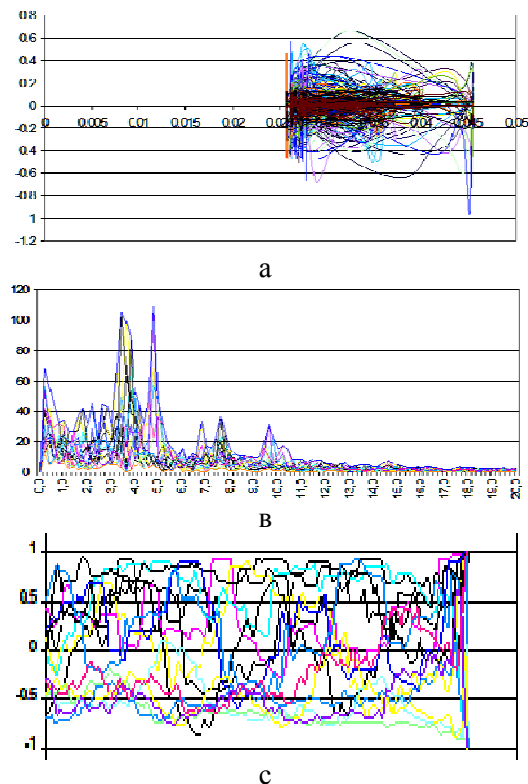


Рис. 3. Суперпозиция фазовых плоскостей (А), амплитудно-частотных характеристик (В), автокорреляционных функций (С) 15-ти треморограмм, зарегистрированных у одного человека Т.К.А. с болезнью Паркинсона

На рис. 3 и 4 представлены суперпозиции 15-ти треморограмм человека с болезнью Паркинсона (фазовые плоскости (А), АЧХ (В) и вид автокорреляционных функций (С)), а так же суперпозиция модельного представления патологического режима.

Рис. 3 демонстрирует отсутствие возможности повторения не только двух произвольных движений, но и двух одинаковых серий таких (якобы произвольных) движений. Можно выделить некоторые характерные пики частот, но и они воспринимаются хаотически. Очевидно, что автокорреляционные функции $A(t)$ не стремятся к нулю, а это значит, что мы имеем дело не с хаосом (одновременно нет отрицательных констант Ляпунова и свойство перемешивания (*mixing property*) также не выполняется). Общая динамика при суперпозиции треморограмм (у больных паркинсонизмом) в виде АЧХ и $A(t)$ подобна таковым при суперпозиции 15-ти модельных треморограмм (рис. 4).

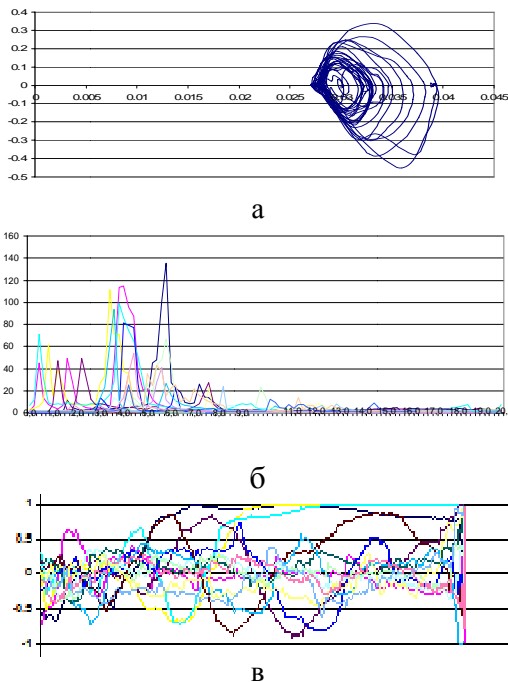


Рис. 4. Суперпозиция фазовых плоскостей (А), амплитудно-частотных характеристик (В), автокорреляционных функций (С) 15-ти модельных треморограмм представления патологического режима

Появление периодичности в характеристиках НМС (как и в любой реальной биосистеме) соответствует патологическому

явлению, например, болезни Паркинсона или специальному (осознанному) движению. Во время этого заболевания, как известно, активность мозга возрастает (неконтролируемо) на уровне стриатума. Поэтому для возврата пациента в нормальное состояние задача медиков заключается в подавлении активности стриатума лекарственными препаратами (например, *Юмексом*). Разработанная модель позволяет намеренно уменьшать интенсивность 1-го управляющего кластера (в виде стриатума), что приводит к уменьшению амплитуды перемещений сигнала на выходе кластера ДЕ.

При запредельных возбуждениях со стороны стриатума у больных паркинсонизмом (в моделях это $Ud=410$ усл. е.) в кластере НМС наступает ригидная стадия и в эффекторной системе возникает тяжелая форма паркинсонизма, когда мышцы не могут уже совершать никаких движений. В таком случае временная развертка активности эффекторных органов переходит в установившийся режим и принимает некоторое постоянное значение (рис. 5).

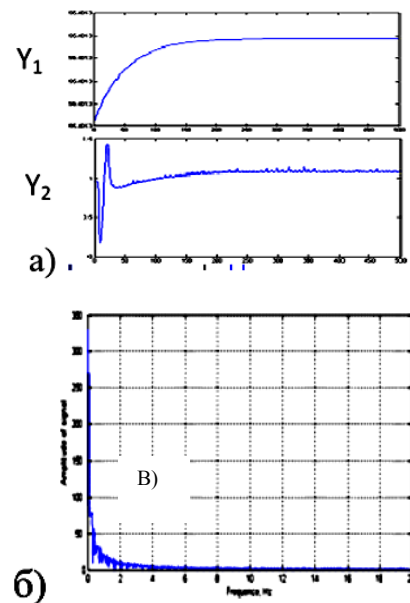


Рис. 5. Выход $Y(t)$ трёхкомпартментной системы в ответ на импульсное воздействие $Ud=410$ усл. ед.: а) временная развертка выходов $y_1(t)$ и $y_2(t)$ с кластеров верхнего и нижнего уровней иерархии соответственно; б) АЧХ интегративной величины

Получаемый в результате моделирования выходной сигнал $y=y(t)$ при различ-

ных ВУВ в виде Ud обладает различными свойствами. Фактически, уровень управляющего сигнала Ud и, как следствие, выходной сигнал можно условно разделить на 3 класса, по мере роста значения Ud . Конечные значения выходного сигнала $y=y(t)$ и ВУВ Ud зависят от конкретной настройки модели.

Заключение. Хаотический сигнал представляет постуральный тремор в моделях представлен сигналом на всём моделируемом интервале изменения Ud . Он изменяется в широких пределах, но отсутствует выраженная повторяемость при небольших флуктуациях b (обнаружить равнозначные сигналы в заданных пределах (Δt) не удалось). Амплитудно-частотная характеристика сигнала всегда имеет сложную структуру и варьирует на всем моделируемом промежутке времени [20,21].

Квазипериодический сигнал, в котором присутствуют периодические процессы, можно наблюдать при увеличении Ud . Но АЧХ имеет сложную структуру и *периодический сигнал не* характеризуется одной гармоникой. В АЧХ выражен набор частот, которые зависят от вариации Ud и b .

Возможно вырождение сигнала, когда сигнал вырождается в прямую линию, колебательные процессы не наблюдаются, режим соответствует глубоким патологиям, например, ригидной форме болезни Паркинсона.

Литература

1. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. Монография.– Самара: Российская акад. наук, Науч. совет по проблемам биологической физики, 2005.

2. Еськов В.М., Филатова О.Е., Папшев В.А. Сканирование движущихся поверхностей биологических объектов // Измерительная техника.– 1996.– № 5.– С. 66.

3. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник

новых медицинских технологий.– 2005.– Т. 12, № 1.– С. 12–14.

4. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.– 2006.– Т. 5, № 3.– С. 617–622.

5. Еськов В.М., Назин А.Г., Русак С.Н., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения севера РФ // Вестник новых медицинских технологий.– 2008.– Т. 15, № 1.– С. 26–29.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий.– 2010.– Т. 17, № 1.– С. 17–19.

7. Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Филатов М.А. Способ корректировки лечебного или физкультурно-спортивного воздействия на организм человека в фазовом пространстве состояний с помощью матриц расстояний // патент на изобретение RUS 2432895 от 09.03.2010 г.

8. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Способ корректировки лечебного или лечебно-оздоровительного воздействия на пациента // патент на изобретение RUS 2433788 от 01.02.2010 г.

9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18, № 3.– С. 330–331.

10. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18, № 3.– С. 331–332.

11. Еськов В.М., Балтикова А.А., Буров И.В., Гавриленко Т.В., Пашнин А.С. Можно ли моделировать и измерять хаос в медицине? // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19, № 2.– С. 412–414.

12. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные

подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19, № 3.– С. 25–28.

13. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity – особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий.– 2013.– Т. 20, № 1.– С. 17–22.

14. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика.– 2013.– № 1.– С. 68–81.

15. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В., Филатов М.А., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Еськов В.В., Соколова А.А., Химикова О.И., Башкатова Ю.В., Берестин Д.К., Ватамова С.Н., Даянова Д.Д., Джумагалиева Л.Б., Кузнецова В.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине / Том XI. Системный синтез параметров функций организма жителей Югры на базе нейрокompьютинга и теории хаоса-самоорганизации в биофизике сложных систем.– Самара: Офорт, 2014.– 192 с.

16. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия.– 2014.– № 5.– С. 41–46.

17. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вахмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.– 2015.– № 2.

18. Козлова В.В., Климов О.В., Майстренко Е.В., Умаров Э.Д. Корректировка лечебного или физкультурно-спортивного воздействия на организм человека в фазовом пространстве состояний с помощью матриц расстояний // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18, № 3.– С. 333–334.

19. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition // Neurophysiology.– 1993.– Т. 25, № 6.– P. 420.

20. Es'kov V.M., Kulaev S.V., Popov Yu.M., Filatova O.E. Computer technology for measurement of instability origin in stationary regimes of biological dynamic system // Measurement Techniques.– 2006.– № 1.– P. 40–45.

21. Eskov V.M., Eskov V.V., Braginskii M.Ya., Pashnin A.S. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions of physical effort // Measurement Techniques.– 2011.– Т. 54, № 8.– P. 832–837.

22. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques.– 2011.– Т. 53, № 12.– P. 1404–1410.

References

1. Vedyasova OA, Es'kov VM, Filatova OE. Sistemnyy kompartmentno-klasternyy analiz mekhanizmov ustoychivosti dykhatel'noy ritmiki mlekopitayushchikh. Monografiya. Samara: Rossiyskaya akad. nauk, Nauch. sovet po problemam biologicheskoy fiziki; 2005. Russian.

2. Es'kov VM, Filatova OE, Papshv VA. Skanirovanie dvizhushchikhsya povverkhnostey biologicheskikh ob"ektov. Izmeritel'naya tekhnika. 1996;5:66. Russian.

3. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YuM, Khadartsev AA. Popyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.

4. Es'kov VM, Zilov VG, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):617-22. Russian.

5. Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filatova OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klimato-

ekologicheskikh faktorov na zabolevaemost' naseleniya severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.

6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evolyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisaniy v ramkakh sinergeticheskoy paradigmy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):17-9. Russian.

7. Es'kov VM, Es'kov VV, Kozlova VV, Filatov MA, inventors; Sposob korrektyrovki lechebnogo ili fizkul'turno-sportivnogo vozdeystviya na organizm cheloveka v fazovom prostranstve sostoyaniy s pomoshch'yu matrits rasstoyaniy. Russian Federation patent RU 2432895. 2010. Russian.

8. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, inventors; Sposob korrektyrovki lechebnogo ili lechebno-ozdorovitel'nogo vozdeystviya na patsienta. Russian Federation patent RU 2433788. 2010. Russian.

9. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktal'naya dinamika povedeniya chelovekomernykh sistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):330-1. Russian.

10. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyie svoystva biosistem i ikh modelirovanie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):331-2. Russian.

11. Es'kov VM, Baltikova AA, Burov IV, Gavrilenko TV, Pashnin AS. Mozhno li modelirovat' i izmeryat' khaos v meditsine? Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):412-4. Russian.

12. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kamelev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razvitiy meditsiny s pozitsiy tret'ey paradigmy (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'ey paradigmy v meditsine). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(3):25-8. Russian.

13. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. Complexity – osobyie tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh sistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):17-22. Russian.

14. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYu. Neopredelen-

nost' i neprognoziruemost' –bazovye svoystva sistem v biomeditsine. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:68-81. Russian.

15. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, Filatov MA, Filatova OE, Gavrilenko TV, Es'kov VV, Sokolova AA, Khimikova OI, Bashkatova YuV, Berestin DK, Vatamova SN, Dayanova DD, Dzhumagalieva LB, Kuznetsova VN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Tom XI. Sistemnyy sintez parametrov funktsiy organizma zhiteley Yugry na baze neyrokomp'yutinga i teorii khaosa-samoorganizatsii v biofizike slozhnykh sistem. Samara: Ofort; 2014. Russian.

16. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Neopredelennost' v kvantovoy mekhanike i biofizike slozhnykh sistem. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2014;5:41-6. Russian.

17. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vakhmina YuV. Kinematika biosistem kak evolyutsiya: statsionarnye rezhimy i skorost' dvizheniya slozhnykh sistem – complexity. Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2015;2. Russian.

18. Kozlova VV, Klimov OV, Mays-trenko EV, Umarov ED. Korrektyrovka lechebnogo ili fizkul'turno-sportivnogo vozdeystviya na organizm cheloveka v fazovom prostranstve sostoyaniy s pomoshch'yu matrits rasstoyaniy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):333-4 Russian.

19. Es'kov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition. Neurophysiology. 1993;25(6):420.

20. Es'kov VM, Kulaev SV, Popov YuM, Filatova OE. Computer technology for measurement of instability origin in stationary regimes of biological dynamic system. Measurement Techniques. 2006;1:40-5.

21. Es'kov VM, Es'kov VV, Braginskii MYa, Pashnin AS. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions of physical effort. Measurement Techniques. 2011;54(8):832-7.

22. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Medical and biological measurements: characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques. 2011;53(12):1404-10.