

На правах рукописи



**КУДИНОВА ЕЛЕНА ВЕНИАМИНОВНА**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА  
ПРИ СТРЕСС-СИНДРОМЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕТОДОМ  
БИОРЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ**

**03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Тюмень – 2005**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель –**

доктор медицинских наук,  
профессор **СЕМЧЕНКО**  
**Валерий Васильевич**

**Научный консультант –**

доктор медицинских наук,  
профессор **ЕРЕНИЕВ**  
**Степан Иванович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор **ЛОГВИНОВ**  
**Сергей Валентинович**

доктор медицинских наук,  
профессор **НИЗАМОВ**  
**Фатых Хаялович**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится 24 января 2005 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета К 208.101.02 при ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ по адресу: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ по адресу: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Автореферат разослан 13 января 2005 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

С.А. Орлов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Изучение особенностей структурно-функциональной реорганизации нейронных сетей и межнейронных взаимоотношений различных отделов головного мозга в процессе формирования патологических систем мозга является важной нейробиологической проблемой (О.С. Сотников и др., 1994; Г.Н. Крыжановский, 1997; В.Н. Ярыгин и др., 1997; С.В. Логвинов, 2000; Н.Н. Боголепов и др., 2001; В.В. Семченко и др., 2002).

Любая стрессорная реакция организма сопровождается гиперфункцией гиппокампа и его структурно-функциональной реорганизацией и интегративно-пусковой деятельности (О.С. Виноградова и др., 2000; Y. Geinisman et al., 1996, 2001; Э.С. Габриелян, Э.А. Амроян и др., 1996; В.В. Семченко, С.С. Степанов, 2003).

С формированием патологического очага в гиппокампе, формируется феномен отражения воздействия внешней среды, который в конечном итоге запускает контуры патологической циркуляции информации (J.W. Papez, 1937; П.К. Анохин, 1962; К.В. Судаков, 1984; 1997), так как гиппокамп обладает структурно-функциональными особенностями (О.С. Виноградова, 1965) и полифункциональными свойствами, направленными на адаптацию организма к меняющимся условиям внешней среды (Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер и др., 1997). Поэтому многие авторы на первое место в резервировании памяти на маловероятные события, выдвигают не кору мозга, а гиппокамп (В. Milner, 1970; К. Popper, J.C. Eccles, 1978; О.С. Виноградова, 1975; К. Прибрам, 1975; Г.В. Иваницкий, 1991; Gray, 1995; Е.И. Николаева, 2002).

Вызванные стрессорными факторами нейродинамические изменения свидетельствуют о существовании сенсорной памяти (Р. Шмидт, Г. Тевс, 1996), предполагающие наличие в первичных сенсорных системах ёмкого хранилища, удерживающего сенсорное впечатление (Р. Шмидт, Г. Тевс), которое при переходе в долговременную память, оказываются «увязанными» в пространственную схему информационного цикла, включаясь при определенном эмоциональном состоянии, провоцируя появление «застойного» очага возбуждения в результате закрепления сенсорной энграммы. (Р.Д. Mac Lean, 1949; Л.И. Афтанас, 2002).

Новая функциональная система закрепляется вследствие постоянной активности пластическими процессами, являясь фактором хронизации самой системы, и патологического процесса в целом. Тогда врожденная или приобретенная недостаточность естественной резистентности органа, при стрессе, может сделать их мишенью при тех формах патологии, которые изначально не имели избирательного «выхода» на тот или иной орган (Г.Н. Крыжановский, 1997).

Ликвидация детерминантного очага ведет к распаду и исчезновению индуцированного ею комплекса (Г.Н. Крыжановский, 1996; В.Т. Долгих, 1997). Чем раньше при дисфункции начинается активация компенсаторных процессов, тем полноценнее и адекватнее восстанавливаются функции. В гиппокампе такой механизм восстанавливает до 80% синапсов (Т.А. Кураев, и др., 2000).

Традиционные средства, используемые при лечении стресс-синдрома и его последствий, практически не снижают опасность формирования патологических систем головного мозга в ответ на стрессовые раздражения, поэтому оказываются малоэффективными.

Одним из перспективных методов коррекции патологических систем головного мозга в настоящее время является биорезонансная терапия, основанная на принципах регистрации и модулирования слабых электромагнитных излучений биологических тканей (Н.Д. Девятков, М.Б. Голанд и др., 1991; И.Л. Блинков, 1996; Ю.А. Готовский и др., 1996, 1998, 1999; В.Н. Волченко, 1997; Ю.Н. Выговский, А.Н. Малов, 2002). В тоже время исследований по выяснению влияния биорезонансной терапии на структурно-функциональное состояние структур лимбической системы головного мозга при стресс-синдроме нами не обнаружено.

Для проведения подобных исследований наиболее удобной экспериментальной является модель рефлекторной эпилепсии при действии звукового раздражителя. Установлено, что при стрессе структурные изменения гиппокампа влияют на когнитивную функцию и уровень судорожной готовности головного мозга (Т. Kadar et al., 1990; С.В. Cave, L.R. Squire, 1991; R. Schmidt-Kastner, T.F. Freund, 1991; J.A. Nunn et al., 1994; P. Sah, J.M. Bekkers, 1996; T.C. Foster, T.C. Dumas, 2001). Аудиогенные стрессовые воздействия сопровождаются общебиологическим универсальным защитно-приспособительным механизмом, характеризующийся появлением двигательной активности и судорожных пароксизмов экспериментальных животных, которые можно оценить количественно (Л.В. Крушинский, 1960; К.К. Блинова, Л.В. Динерштейн и др., 1973; С.И. Ерениев, 1997).

**Цель исследования.** Изучить закономерности структурно-функциональных изменений гиппокампа при формировании стресс-синдрома для обоснования возможности их коррекции с помощью метода биорезонансной терапии.

**Задача исследования:**

- Изучить закономерности деструктивных и компенсаторно-восстановительных изменений нейронов и синапсов в различных секторах гиппокампа половозрелых белых крыс в течение трёх месяцев после начала аудиогенных стрессовых раздражений.
- Выявить особенности изменения порога судорожной готовности и когнитивную функцию головного мозга белых крыс в процессе формирования стресс-синдрома при аудиогенных стрессовых раздражениях.
- Определить характер влияния биорезонансной терапии на структурно-функциональное состояние гиппокампа и психоневрологическое состояние белых крыс при формировании стресс-синдрома в ответ на аудиогенные стрессовые раздражения.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Морфологической основой формирования аудиогенного стресс-синдрома у половозрелых белых крыс является увеличение содержания реактивно измененных пирамидных нейронов и синапсов, снижение общей численной плотности нейронов и синапсов с последующей реорганизацией межнейронных отношений всех секторов гиппокампа, которые приводят к снижению порога судорожной готовности, нарушению когнитивной функции головного мозга и существенно изменяют поведенческие реакции экспериментальных животных.

2. Биорезонансная терапия при аудиогенных стрессовых раздражениях обладает нейропротекторным действием, стимулирует компенсаторно-восстановительные процессы в поврежденных участках гиппокампа, снижает чувствительность к стрессовому действию звуковых раздражений и улучшает когнитивную функцию мозга и поведенческие реакции.

**Новизна исследования.** Впервые проведен сравнительный комплексный системный анализ закономерностей реализации деструктивных и компенсаторно-восстановительных изменений во всех секторах гиппокампа при формировании аудиогенного стресс-синдрома у белых крыс. Разработаны методологические подходы к новому прижизненному методу диагностики и коррекции гиппокампа с использованием биорезонансной терапии.

Выявлена избирательность поражения гиппокампа при аудиогенном стрессе. Дегенеративным изменениям подвергаются все сектора, но максимальные, с очаговым выпадением нейронов, только в секторе CA<sub>3</sub>, а минимальные в секторе CA<sub>1</sub>, и максимальной численной плотностью обратимо измененных гиперхромных несморщенных нейронов. Эти изменения способствуют появлению пейсмекерной зоны в секторе CA<sub>1</sub>, повышению информативности нейронов и патологической реверберацией возбуждения формирующей стресс-синдром.

Впервые в эксперименте показано, что с помощью биорезонансного корригирующего воздействия нормализуется структурно-функциональное состояние нейронов и межнейронных синапсов гиппокампа, устраняются патологические сенсорные энграммы, что предотвращает формирование патологических систем мозга, формирующихся при стресс-синдроме, в связи с чем, повышается порог судорожной готовности мозга и восстанавливается его когнитивная функция.

**Теоретическое и практическое значение работы.** Дано теоретическое и экспериментальное обоснование возможности применения биорезонансной терапии для коррекции структурно-функциональных изменений гиппокампа формирующиеся при аудиогенном стрессе. Разработаны теоретические положения о полиморфизме, гетерохронности и фазности изменений citoархитектоники и межнейронных отношений в различных отделах гиппокампа в процессе формирования стресс-синдрома у животных без и с биорезонансным воздействием, совокупность которых является новым достижением в изучении реализации

механизмов повреждения и пластичности мозга на фоне биоинформационной регуляции процессов пато - и саногенеза гиппокампа.

Результаты настоящего исследования расширяют и углубляют существующие представления об стресс-синдроме, возникновении острого стресса и закреплении хронического при участии гиппокампа.

Практическая значимость работы состоит в том, что разработаны методические рекомендации, которые послужат фундаментальной базой для целенаправленного внедрения метода биорезонансной диагностики и терапии в практику лечения стресс-синдромов и связанных с ними заболеваний.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV съезде физиологов Сибири (Новосибирск, 2002), IV Международной конференции «Колосовские чтения - 2002» по функциональной нейроморфологии (Санкт-Петербург, 2002), Всероссийской конференции «Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга (Москва, 2003), Всероссийской конференции «Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и пострелизационных состояний. Принципы их коррекции» (Москва, 2003), Всероссийской научно-практической конференции (Ленинск-Кузнецкий, 2003), Всероссийской научной конференции «Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы» (Москва, 2003), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), Всероссийской научной конференции, посвященной памяти А.А.Никифоровой «Морфологические науки - практической медицине» (Омск, 2004), на VII Конгрессе международной ассоциации морфологов (Казань, 2004), Международном эмбриологическом симпозиуме «ЮГРА-ЭМБРИО. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханты-Мансийск, 2004).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, получен патент на полезную модель «устройство для биорезонансной диагностики» № 37634 (2003 год), уведомление о положительном результате экспертизы на изобретение «способ биорезонансной терапии» № 2003113576, приоритет от 08.05.2003 года.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методик исследования, 4 глав собственных исследований, заключения и выводов. Общий объем диссертации составляет 198 страниц, фактические данные иллюстрированы 15 таблицами, 12 графиками и 38 микрофотографиями. Указатель литературы включает 330 источников, из них иностранных – 59. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

# СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 1. Материал и методы

**1.1. Экспериментальная модель.** Исследования выполнены в условиях хронического эксперимента на 127 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 170-210 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария ЦНИЛ Омской государственной медицинской академии. Использовались животные с высоким и низким порогом судорожной готовности мозга. При выполнении экспериментов соблюдались все правила работы с лабораторными животными (приказ МЗ РФ № 755 от 12.08.77). Для моделирования стресс-синдрома использована модель рефлекторной эпилепсии при действии звукового раздражения интенсивностью 86 дБА и 102 дБА (Л.В. Крушинский, 1960) в режиме киндлинга (Л.Б. Каримуллина и др., 2000) с интервалом между звуковыми раздражениями 48 часов (Е.А. Рябинская и др., 1989; W.O. Voggan et al., 1971). Эксперимент проведен совместно с кандидатом ветеринарных наук Г.Н. Величко на базе Омской государственной медицинской академии (ЦНИЛ). Раздел работы по моделированию стресс-синдрома, изучению показателей высшей нервной деятельности и судорожной готовности мозга выполнен совместно с доктором медицинских наук С.И. Ерениевым.

Сравнительный анализ влияния биорезонансной терапии (БРТ) на структурно-функциональное состояние гиппокампа и психоневрологическое состояние белых крыс в процессе формирования аудиогенного стресс-синдрома проводили на двух группах животных. У животных группы I (n=63) БРТ не применялась, а у животных группы II БРТ проводилась по стандартной схеме, с помощью программно-аппаратного комплекса «Оберон» (В.И. Нестеров, 2000). Основные этапы БРТ заключались в следующем: 1) тестирование состояния головного мозга экспериментальных животных на аппарате «Оберон»; 2) формирование исходных данных информационного аналога собственного фонового излучения; 3) изготовление лечебного препарата – нозода, в режиме инверсии; 4) проведение биоинформационного воздействия на головной мозг с помощью активного фонового излучения нозода, который вводился по 0,1 мл 1 раз в сутки (Л.С. Елесеева, Н.Б. Морозова, 1982; А.В. Скворцов, 1994; Л.М. Узварик, 2000; Е.В. Кудинова, 2003)

**1.2. Методы морфологического исследования.** Забор материала для морфологического исследования производили у животных группы I (n=32) и II (n=32) под эфирным наркозом через 14, 21, 30, 45, 60 и 90 суток после 4, 7, 10, 15, 20 и 30 кратных аудиогенных стрессовых раздражений соответственно. Мозг животных фиксировали перфузией смеси 4 %-параформальдегида и 1 %-го раствора глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) с 5% раствора сахарозы в течение 15-20 минут

под давлением 90 мм. рт.ст. и последующей иммерсионной дофиксацией фронтальных блоков мозга в том же фиксаторе в течение 2-4 часов при +40С (Н.Н. Боголепов, 1976). Верификацию секторов гиппокампа осуществляли с использованием стереотаксического атласа мозга взрослых крыс (G. Paxinos, Ch. Watson, 1982). После фиксации материал промывали в фосфатном буфере, заключали в парафин и готовили светооптические препараты. Для электронной микроскопии выделяли гиппокамп, а затем ориентированные в виде пирамид кусочки секторов CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub>, CA<sub>3</sub>, CA<sub>4</sub> (по 5 кусочков на случай) помещали в 1%-ый раствор четырехоксида осмия на 2 часа. После осмирования материал промывали и заключали в смесь эпона и аралдита (1:1). Контролем служил мозг животных, у которых после трехкратного через 48 часов аудиогенного раздражения (86 дБА) сохранилась ответная реакция 0 баллов (без визуального двигательного возбуждения).

**Светооптическое исследование.** Для светооптического исследования использовали тонкие (10 мкм) серийные фронтальные срезы головного мозга на уровне гиппокампа. Срезы помещали на предметные стекла и окрашивали 0,1%-ым толуидиновым синим по Нисслю. При светооптическом исследовании проводили общую оценку и морфометрический анализ популяции пирамидных нейронов секторов CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub>, CA<sub>3</sub>, CA<sub>4</sub> гиппокампа. В каждой серии эксперимента при увеличении x40 с помощью микрометра (окуляр x15) на стандартном отрезке длиной 250 мкм, проходящем вдоль слоя пирамидных нейронов, подсчитывали количество нормохромных, гиперхромных несморщенных, гиперхромных сморщенных и клеток-теней, согласно принципам проведения морфометрического анализа биологических объектов (С.М. Блинков, И.И. Глезер, 1964; Г.Г. Автандилов, 1980; В.В. Семченко и др., 1995, 1999, 2000; Т.М. Mayhew, 1979, 1992; M.W. Miller, G. Potempa, 1990; Y. Geinisman et al., 1996).

При формировании вариационных рядов в каждой группе животных использовали метод случайной выборки 10 полей зрения (J.J. Norden, 1986). Это позволило унифицировать морфометрическую оценку динамики изменения нейронов. Морфометрический анализ проведен совместно с кандидатом медицинских наук А.С. Хижняком.

**Электронномикроскопическое исследование.** Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме «Ultracut-E» (фирма Reichert-Jung), помещали на сетки без подложки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца с использованием методики, принятой в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биологических наук Е.И. Рябчикова). Просмотр и фотографирование ультратонких срезов производили на электронном микроскопе «Hitachi-600H».

Ультрамикроскопическое исследование проводилось для оценки общего состояния нейропиля, цитоплазмы и ядра клеток. Для этого в каждом случае (срок) анализировали по 50 полей зрения нейропиля, произвольно отснятых при



просмотре материала в электронном микроскопе при увеличении 7000-25000. Определение численной плотности синапсов проводили на электроннограммах при конечном увеличении 30000. Численная плотность синапсов относительно единицы площади среза пересчитывалась на 100 мкм<sup>2</sup> нейропиля (С.С. Степанов, 1997; Т.М. Mayhew, 1979, 1992; S.E. Dyson, D.G. Jones, 1984).

Использование комплексного методического подхода (световая и электронная микроскопия, морфометрический анализ) позволило получить полную количественную и качественную характеристику нейронов и межнейронных синапсов изучаемых секторов гиппокампа.

**1.3. Методы оценки психоневрологического состояния экспериментальных животных.** Контроль функционального состояния ЦНС животных в течение 90 суток эксперимента осуществляли посредством комплекса поведенческих тестов, характеризующих уровень судорожной готовности (общая двигательная активность, количество и характер судорожных пароксизмов), психо-эмоциональное состояние (количество грумингов, уринаций, дефикаций) и познавательную функцию мозга (обучение и память). Для выявления оценки интегративной деятельности мозга использовали условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) по модифицированной методике (Я. Буреш и др., 1991; С.И. Ерениев, 1997).

**1.4. Статистический анализ.** Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа (Г.Ф. Лакин, 1980; М.Б. Славин, 1989) с привлечением программ «EXCEL» и «Statistica-5» (В. Боровиков, 2001; О.Ю. Реброва, 2002), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (С. Гланц, 1998).

На первом этапе статистического анализа определяли основные характеристики изучаемых параметров (средняя, медиана, квартили, дисперсия, стандартное отклонение, дисперсия, стандартная ошибка, асимметрия и эксцесс). Затем проводили тест на нормальность распределения вариационных рядов (О.Ю. Реброва, 2002).

На втором этапе исследования, в случае нормального или близкого к нормальному распределения, при условии равенства дисперсий распределения признаков в двух сравниваемых группах, использовали методы параметрической статистики. Различия между выборками определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA) и t-критерия для независимых выборок. Во всех остальных случаях - с помощью непараметрического рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, критерия Колмогорова-Смирнова и критерия- $\chi^2$ . Материал был представлен как медиана, верхний и нижний квартили, а также как среднее  $\pm$  стандартное отклонение или ошибка средней (В.Ю. Урбах, 1963; С. Гланц, 1998).

Раздел работы по статистическому анализу и обработке электронномикроскопического материала выполнен совместно с доктором медицинских наук С.С. Степановым.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1. Структурно-функциональные изменения гиппокампа в динамике формирования стресс-синдрома при аудиогенных раздражениях и их коррекция с помощью биорезонансной терапии

Психоневрологические изменения, выявленные при многократных аудиогенных раздражениях (102 дБА) в киндлинговом режиме, сопровождались существенной реорганизацией цито- и синаптоархитектоники гиппокампа.

**Цитоархитектоника.** Структурно-функциональной реорганизации подвергались все сектора гиппокампа. При этом деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения нейронов имели типичный диффузно-очаговый характер.

В ходе морфометрического анализа светооптического материала были найдены существенные различия динамики общей численной плотности нейронов и содержания основных форм, реактивно измененных нейронов в различных секторах гиппокампа, при многократных аудиогенных раздражениях. С помощью дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса) у животных группы I во всех секторах гиппокампа были выявлены статистически значимые изменения по всем изученным показателям, а в группе II – по всем показателям кроме показателя численной плотности гипохромных нейронов в секторе CA<sub>1</sub> (табл. 1). Степень структурно-функциональных изменений существенно отличалась в зависимости от секторов гиппокампа и использования БРТ.

Максимальное уменьшение общей численной плотности нейронов в группе I было отмечено в секторе CA<sub>1</sub> на 21-е сутки (36,4%), CA<sub>2</sub> – на 21-е сутки (52,2%), CA<sub>3</sub> – на 45-е сутки (58,8%) и CA<sub>4</sub> – на 90-е сутки эксперимента (50%). Содержание необратимо измененных нейронов в этой группе по срокам значительно отличалось. Так, содержание гиперхромных сморщенных нейронов в секторе CA<sub>1</sub> через 14 суток эксперимента составляло 27,3%, в секторе CA<sub>2</sub> – 56,5%, в секторе CA<sub>3</sub> – 27,8% и в секторе CA<sub>4</sub> – 20,0%. Максимальное содержание несморщенных гиперхромных нейронов в секторе CA<sub>1</sub> составило 60,0% на 21-е сутки, секторе CA<sub>2</sub> – 53,8% на 45-е сутки, секторе CA<sub>3</sub> – 55,6% на 60-е сутки и секторе CA<sub>4</sub> – 38,9% на 30-е сутки.

Таким образом, аудиогенные пороговые раздражения в киндлинговом режиме у животных группы I оказывают значительное повреждающее действие на нейроны всех отделов гиппокампа. Степень выраженности повреждения гиппокампа по снижению общей численной плотности нейронов (максимальное значение в группе) варьирует от 36,4% (CA<sub>1</sub>, 21-е сутки) до 58,8% (CA<sub>3</sub>, 45-е сутки), а по содержанию необратимо измененных нейронов от 20,0% (CA<sub>4</sub>, 14-е сутки) до 56,5% (CA<sub>2</sub>, 14-е сутки).

Таблица 1. Результаты дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса) динамики морфометрических показателей различных секторов гиппокампа внутри групп сравнения

Показатель	Параметры оценки статистических различий (F-критерий, p)	
	группа I	группа II
<b>Сектор CA<sub>1</sub></b>		
Общая численная плотность нейронов	F(6,82)=6,34*	F(6,78)=4,77*
Численная плотность гипохромных нейронов	F(6,82)=9,76*	F(6,79)=1,07*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	F(6,82)=5,78*	F(6,79)=4,84*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	F(6,82)=13,16*	F(6,79)=12,08*
<b>Сектор CA<sub>2</sub></b>		
Общая численная плотность нейронов	F(6,79)=23,3*	F(6,76)=8,22*
Численная плотность гипохромных нейронов	F(6,84)=3,75*	F(6,70)=2,27*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	F(6,84)=12,56*	F(6,70)=9,07*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	F(6,84)=18,37*	F(6,70)=15,87*
<b>Сектор CA<sub>3</sub></b>		
Общая численная плотность нейронов	F(6,70)=18,42*	F(6,70)=10,44*
Численная плотность гипохромных нейронов	F(6,70)=0,97*	F(6,70)=2,27*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	F(6,70)=29,23*	F(6,70)=9,07*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	F(6,70)=10,26*	F(6,70)=15,87*
<b>Сектор CA<sub>4</sub></b>		
Общая численная плотность нейронов	F(6,68)=22,12*	F(6,68)=17,90*
Численная плотность гипохромных нейронов	F(6,68)=27,64*	F(6,68)=4,67*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	F(6,68)=8,62*	F(6,68)=8,09*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	F(6,68)=6,57*	F(6,68)=7,05*

Примечание. \* - статистически значимые различия динамики морфометрических показателей внутри групп сравнения при  $p < 0,05$ .

Совершенно иная динамика общей численной плотности нейронов и содержания реактивно измененных клеток, была характерна для гиппокампа белых крыс группы II. Во всех секторах гиппокампа животных этой группы, при парном сравнении по срокам с группой I с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, выявлена статистически значимо более высокая общая численная плотность нейронов и меньшее содержание реактивно измененных нейронов.

В секторе CA<sub>1</sub> нейропротекторный эффект БРТ проявлялся к концу эксперимента (90 суток) сохранением 30% нейронов, в секторе CA<sub>2</sub> – 11,1% нейронов и в секторе CA<sub>4</sub> – 18,2% нейронов (соответственно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,025$ ). В секторе CA<sub>3</sub> различия по общей численной плотности нейронов выявлялись только через 21 сутки после начала эксперимента и составили 25,0% ( $p < 0,001$ ). При парном сравнении по срокам в секторе CA<sub>1</sub> гиппокампа животных группы II содержание гипохромных нейронов было в два раза выше, чем в группе I, только через 21 сутки эксперимента. Содержание

несморщенных гиперхромных нейронов статистически значимо не различалось ни по одному сроку, а содержание сморщенных нейронов в 2-3 раза ( $p < 0,001$ ) превосходило таковое в группе I.

В секторе  $CA_2$  гиппокампа животных группы II содержание гипохромных нейронов не различалось, а содержание несморщенных и сморщенных гиперхромных нейронов значительно превосходило таковое в группе I. Максимальное различие (в 5 раз,  $p < 0,001$ ) по содержанию несморщенных гиперхромных нейронов отмечалось через 30 суток после начала эксперимента, а по содержанию сморщенных гиперхромных нейронов (в 3 раза,  $p < 0,01$ ) – через 14 суток после начала эксперимента.

В секторе  $CA_3$  гиппокампа животных группы II содержание гипохромных нейронов не различалось, а содержание несморщенных и сморщенных гиперхромных нейронов, как и в секторе  $CA_2$ , превосходило таковое в группе I. Однако степень различия была ниже и пик максимальных различий приходился на другие сроки. Максимальное различие (в 2,5 раз,  $p < 0,001$ ) по содержанию несморщенных гиперхромных нейронов отмечалось через 60 суток, а по содержанию сморщенных гиперхромных нейронов (в 3 раза,  $p < 0,01$ ) – через 21 и 90 суток.

Наибольшие различия по содержанию гипохромных нейронов были выявлены в секторе  $CA_4$ . Через 14 суток после начала эксперимента у животных группы II этих клеток было в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) больше, чем у животных группы I. Однако через 30, 45 и 60 суток в группе II содержание гипохромных клеток не изменилось, а в группе I увеличилось и превосходило таковое в группе II в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Как и в секторах  $CA_2$  и  $CA_3$ , в секторе  $CA_4$  гиппокампа животных группы I содержание гиперхромных несморщенных и сморщенных клеток было выше, чем в группе II (табл. 2).

С помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) динамики морфометрических показателей цитоархитектоники гиппокампа было выявлено, что между группами сравнения только по дисперсии показателя численной плотности гипохромных нейронов в секторах  $CA_1$  и  $CA_3$  не было статистически значимых различий. Все остальные показатели группы I значительно отличались от таковых группы II при  $p < 0,01$  и  $< 0,0001$  (табл. 2).

Таким образом, результаты морфометрического анализа свидетельствуют о существовании статистически значимого положительного влияния БРТ на цитоархитектонику всех изученных секторов гиппокампа. В наибольшей степени нейропротекторный эффект БРТ проявляется в секторе  $CA_1$  и, а в наименьшей степени – в секторе  $CA_3$ . Вполне вероятно, что различная реакция пирамидных нейронов изученных секторов гиппокампа на БРТ объясняется особенностями их структурно-функциональной организации (T. Kadar et al., 1990; R. Schmidt-Kastner, T.F. Freund, 1991; J.A. Nunn et al., 1994; B.R. Hu, T. Wieloch, 1995; P. Sah, J.M. Bekkers, 1996; T.C. Foster, T.C. Dumas, 2001).

Таблица 2. Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих цитоархитектонику различных секторов гиппокампа у белых крыс группы I (без БРТ) и II (БРТ)

Показатели	Критерии MANOVA и степень значимости различий, $df_1=7$ , $df_2=10$		
	Wilks' Lambda	Rao's R	p
<b>Сектор CA<sub>1</sub></b>			
Общая численная плотность нейронов	0,07	14,52	0,0006*
Численная плотность гипохромных нейронов	0,33	2,36	0,126
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	0,15	6,58	0,008*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	0,03	40,11	< 0,0001*
<b>Сектор CA<sub>2</sub></b>			
Общая численная плотность нейронов	0,02	82,24	< 0,0001*
Численная плотность гипохромных нейронов	0,17	7,52	0,002*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	0,06	24,51	< 0,0001*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	0,09	15,96	< 0,0001*
<b>Сектор CA<sub>3</sub></b>			
Общая численная плотность нейронов	0,17	6,90	0,004*
Численная плотность гипохромных нейронов	0,48	2,03	0,147
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	0,12	10,86	0,0006*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	0,03	50,17	< 0,0001*
<b>Сектор CA<sub>4</sub></b>			
Общая численная плотность нейронов	0,22	5,05	0,011*
Численная плотность гипохромных нейронов	0,08	16,98	< 0,0001*
Численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов	0,05	26,54	< 0,0001*
Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов	0,04	36,19	< 0,0001*

Примечание. \* - наличие статистически значимых различий между группами I и II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 90 суток).

**Синаптоархитектоника.** Многократные пороговые звуковые раздражения в процессе формирования стресс-синдрома у животных группы I вызывают во всех секторах гиппокампа выраженную реорганизацию межнейронных синапсов. Синаптические терминалы, измененные по светлomu типу деструкции (отек-набухание, гидропическая дистрофия), появлялись в гиппокампе уже через 14 суток после начала эксперимента (4-5 аудиогенных воздействий). Для поврежденных синапсов было характерно просветление и набухание цитоплазмы, агглютинация и деструкция синаптических пузырьков, появление фибриллярного материала, различных вакуолей, разрушение митохондрий. В части синапсов все компоненты терминалы были полностью разрушены. Через 21 сутки (7 аудиогенных раздражений) после начала эксперимента содержание деструктивно измененных синаптических терминалов в различных секторах гиппокампа колебалось от 25 до 55%. Общая численная плотность синапсов в гиппокампе при этом уменьшалась на 15-35% (критерий Колмогорова-

Смирнова,  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольным значением (медиана – 44, верхний квартиль – 50, нижний – 32). В более отдаленном периоде (30-90 суток) содержание деструктивно измененных синапсов в гиппокампе снижалось до 20-30% (критерий  $\chi^2=5,130$ ,  $df=1$ ,  $p=0,024$ ), а дефицит общей численной плотности синапсов составлял 10-25%.

При столь выраженной деструкции синапсов восстановление межнейронных связей осуществлялось при активном росте отростков соседних неповрежденных аксонов и формировании новых синаптических контактов в результате активации процессов неосинаптогенеза. В отдаленном периоде (через 60, 90 суток после начала серии звуковых раздражений) появлялись участки нейропилия гиппокампа с очень высокой численной плотностью мелких контактов. Возможность реализации механизмов неосинаптогенеза в мозге взрослых животных подтверждается литературными данными (С.С. Степанов, 1997). Кроме того, реорганизации подвергались сохранившиеся синапсы. Они гипертрофировались, увеличивалась степень положительного искривления плоскости их контакта, происходило расщепление простых неперфорированных контактов с образованием перфорированных контактов. По данным литературы, подобные изменения являются основой структурных механизмов репаративной синаптической пластичности и значительно изменяют пространственную организацию нейронных сетей мозга (В.В. Семченко и др., 1995, У. Geinisman et al., 1996, 2001).

Поэтому репаративная реорганизация синапсов, сопровождаемая выраженными изменениями интегративно-пусковой деятельности любой перестраивающейся функциональной системы мозга, кроме восстановления межнейронных связей, несет опасность формирования патологических систем мозга на базе гиперактивных нейронов (К.В. Судаков, 1995, 1997; Г.Н. Крыжановский, 1997; В.В. Семченко и др., 1999). При многократных аудиогенных раздражениях интенсивная репаративная перестройка синаптоархитектоники гиппокампа, развивающаяся у животных группы I на фоне значительного дефицита нейронов, может быть структурной основой закрепления патологической информации и формирования доминантных патологических систем мозга на базе гиппокампа (Г.Н. Крыжановский, 1996).

БРТ оказывает положительное влияние на синаптоархитектонику гиппокампа. Так, после 7 аудиогенных воздействий (21-е сутки эксперимента) в гиппокампе животных группы II содержание деструктивно измененных синаптических терминалей было на 20% меньше ( $\chi^2=9,520$ ,  $df=1$ ,  $p=0,002$ ), чем в гиппокампе животных группы I. При этом общая численная плотность синапсов в гиппокампе животных группы II превосходила таковую у животных группы I на 15% (критерий Колмогорова-Смирнова,  $p < 0,01$ ). Многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA), проведенный по всем срокам и секторам гиппокампа между группами I и II, показал наличие статистически значимых различий по содержанию деструктивно измененных синаптических терминалей (Wilks' Lambda=0,14, Rao's R=6,62,  $p=0,006$ ) и общей численной плотности синапсов (Wilks' Lambda=0,23, Rao's R=5,08,  $p=0,012$ ).

Следовательно, в условиях применения БРТ при меньшем дефиците нейронов и синапсов в меньшей степени происходит репаративная замена значительной популяции поврежденных синапсов гиппокампа посредством механизмов неосинаптогенеза, а активация сохранившихся синапсов носит компенсаторный характер, направлена на

поддержание активности уже существующих нейронных цепей функциональных систем головного мозга и предотвращает формирование патологических систем мозга, формирующихся при стресс-синдроме.

Таким образом, возможность нормализации структурно-функционального состояния гиппокампа с помощью БРТ при развитии стресс-синдрома открывает широкие перспективы для лечения целого ряда заболеваний, в основе которых лежит формирование патологических систем мозга на базе гиперактивных нейронов гиппокампа.

## **2.2. Психоневрологическое состояние животных в динамике формирования стресс-синдрома при аудиогенных раздражениях и его коррекция с помощью биорезонансной терапии**

Под влиянием многократных дозированных звуковых раздражений интактных крыс у части животных группы I происходит стойкое снижение порога судорожной готовности мозга и появляются двигательные реакции в виде возбуждения, не трансформирующегося в эпилептиформный судорожный пароксизм (13,5% животных) или в виде аудиогенных эпилептиформных судорожных пароксизмов (13,5% животных). У остальной части животных снижение порога судорожной активности мозга носит временный характер и к концу эксперимента возвращается к исходному уровню.

Применение биорезонансной терапии (БРТ) у крыс с высокой чувствительностью к эпилептогенному действию звуковых раздражений приводит к снижению чувствительности и реактивности на звуковые раздражения. Эпилептиформные судорожные пароксизмы прекращаются у 72,7%, а аудиогенное двигательное возбуждение – у 45,4% животных. У остальных животных уменьшается доля и тяжесть аудиогенных эпилептиформных судорожных пароксизмов и аудиогенного двигательного возбуждения.

Наиболее выраженные нарушения поведенческих и эмоциональных реакций при пороговых звуковых раздражениях развиваются у животных группы I с исходной аудиогенной двигательной реакцией в 2-4 балла (эпилептиформные судорожные пароксизмы). При этом снижается способность к обучению, укорачивается сохранность энграммы долговременной памяти, возрастает общая двигательная активность животных и активизируется защитно-фобическое поведение.

Влияние БРТ при многократных дозированных звуковых раздражениях зависит от исходного порога судорожной готовности мозга и выраженности аудиогенной двигательной реакции во время звуковых раздражений. Более длительная сохранность энграммы долговременной памяти отмечается у высокопороговых животных с аудиогенной двигательной реакцией, не превышающей 1 балл (аудиогенное двигательное возбуждение, не трансформирующееся в эпилептиформный судорожный пароксизм).

Долговременная память улучшается у всех животных группы II с различным порогом судорожной готовности мозга. Способность к обучению при БРТ на фоне многократных пороговых звуковых раздражений улучшается у исходно высокопороговых животных с исходной аудиогенной двигательной реакцией в 0 баллов и у низкопороговых животных с исходной аудиогенной двигательной реакцией в 2-4

балла. В значительной мере нормализуются защитно-фобические реакции. Снижается ориентировочная (вертикальная, «стойки») и восстанавливается к норме исследовательская (горизонтальная, «норки») двигательная активность. Более выраженное нарушение познавательной функции мозга остается у животных с низким порогом судорожной активности мозга и продолжающимися на фоне БРТ эпилептогенными судорожными пароксизмами.

Таким образом, при формировании аудиогенного стресс-синдрома деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения нейронов и синапсов гиппокампа сопровождаются психоневрологическими нарушениями, интенсивность которых определяется характером и выраженностью структурных изменений гиппокампа. Биорезонансная терапия, оказывая положительное действие на структурно-функциональное состояние нейронов и синапсов гиппокампа, стимулирует компенсаторно-восстановительные процессы в поврежденных участках гиппокампа, снижает чувствительность к стрессовому действию звуковых раздражений и улучшает когнитивную функцию мозга. Это свидетельствует о том, что БРТ является эффективным методом биоинформационной коррекции головного мозга и может быть рекомендован в клиническую практику для разработки методов лечения больных со стресс-синдромом и его последствиями.

## ВЫВОДЫ

1. Определены методологические подходы для разработки и внедрения в клиническую практику метода биорезонансной терапии для лечения и профилактики стресс-синдрома и его последствий.

2. Выявлено, что из четырёх секторов гиппокампа только в секторе  $CA_3$ , структурно-функциональные изменения с диффузным и очаговым выпадением нейронов, с самым высоким количеством измененных нейронов до 90%, и высокой численной плотностью необратимо измененных гиперхромных сморщенных нейронов до 40% на 90 сутки эксперимента в группе без биорезонансной терапии.

3. В секторе  $CA_1$  установлена максимальная численная плотность обратимо измененных гиперхромных несморщенных нейронов – 71,42% и минимальная гиперхромных сморщенных нейронов 14,28% на 90 сутки эксперимента в группе без биорезонансной терапии. Структурно-функциональные изменения создают условия для повышения информативности нейронов и патологической реверберацией возбуждения по лимбическим структурам мозга, а сектор  $CA_1$  становятся пейсмекерной зоной запуска стресс-синдрома.

4. Формирование аудиогенного стресс-синдрома у животных без биоинформационного воздействия сопровождается увеличением содержания деструктивно измененных синаптических терминалей в различных секторах гиппокампа до 20-55%. Общая численная плотность синапсов в гиппокампе при этом уменьшалась на 10-35% по сравнению с контрольным значением.

5. В наибольшей степени нейропротекторный эффект биорезонансной терапии проявляется в секторе  $CA_1$  (55,7%) по общей численной плотности нейронов и  $CA_3$  (62,7%) по численной плотности гиперхромных несморщенных и сморщенных нейронов, а в наименьшей степени – в секторе  $CA_2$ . (37,0%). Через 90 суток эксперимента нейропротекторный эффект биорезонансной терапии проявляется



сохранением в секторе CA<sub>1</sub> 30%, в секторе CA<sub>3</sub> 25,0%, в секторе CA<sub>2</sub> – 11,1% и в секторе CA<sub>4</sub> – 18,2% нейронов.

6. Многофакторный анализ показывает, что в гиппокампе животных биорезонансная терапия оказывает положительное влияние на цито- и синаптоархитектонику, содержание деструктивно измененных синаптических терминалей было на 20% меньше, а общая численная плотность синапсов на 15% больше, чем в гиппокампе животных без биорезонансной терапии, появляются крупные перфорированные синапсы с большим количеством мелких митохондрий, во всех изученных секторах гиппокампа.

7. В эксперименте доказана возможность, устранения патологических сенсорных энграмм биорезонансной терапией, что предотвращает формирование патологических систем мозга, формирующихся при стресс-синдроме, приводит к снижению реактивности головного мозга в ответ на звуковые раздражения (эпилептиформные судорожные пароксизмы прекращаются у 72,7%, а двигательное возбуждение – у 45,4% животных), улучшает способность к обучению и долговременной памяти, нормализует защитно-фобические реакции и восстанавливает исследовательскую двигательную активность экспериментальных животных.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ**

Данные о закономерностях структурно-функциональной реорганизации гиппокампа при формировании аудиогенного стресс-синдрома внедрены в учебный процесс на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии, на кафедре медицинской биологии с основами генетики и экологии, центре ПДО врачей Омской государственной медицинской академии при изучении нервной ткани и гистофизиологии органов нервной системы. Результаты экспериментального исследования влияния биорезонансной терапии на структурно-функциональное состояние гиппокампа используются для обоснования необходимости включения биоинформационных методов профилактики, лечения стресс-синдрома и его последствий у различных категорий больных (санаторий «Русский лес» г.Омска).

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кудинова Е.В. Новые возможности ранней диагностики и прогнозирования исходов заболевания на основе нелинейного анализа /Е.В. Кудинова // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2002. Т.1X, №2 - С. 39-41.

2. Кудинова Е.В. Нелинейный метод NLS-диагностики в регуляции функциональных систем организма /Е.В. Кудинова // IV съезд физиологов Сибири: Тез. докл. - Новосибирск, 2002. – С.142.

3. Кудинова Е.В. Нелинейный метод диагностики в регуляции проявлений стресс-синдрома /Е.В. Кудинова // Колосовские чтения: Тез. докл. IV межд. конф. по функц. нейроморфологии. – СПб., 2002. - С.149-150.

4. Кудинова Е.В. Целенаправленная коррекция компенсаторно-восстановительных процессов в поврежденных отделах головного мозга с помощью биоинформационных методов / Е.В. Кудинова // Всероссийская конференция: Пластичность и структурно-

функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга. – М.: НИИ мозга РАМН, 2003. - С.51.

5. Кудинова Е.В. Участие гиппокампа в постреанимационной патологии ЦНС и возможные методы коррекции / Е.В.Кудинова // Тез. докл. всероссийской конференции: Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции. – М.: НИИ общей реаниматологии РАМН, 2003. - С.77-80.

6. Кудинова Е.В. Экспериментальное и клиническое обоснование использования биорезонансных методов диагностики и терапии при стресс-синдроме / Е.В. Кудинова // Всероссийская научно-практическая конференция. - Ленинск-Кузнецкий, 2003. - С.382-383.

7. Кудинова Е.В. Сопоставление морфологических и биорезонансных методов диагностики структурно-функционального состояния гиппокампа при аудиогенном стресс-синдроме /Е.В. Кудинова // Всероссийская научная конференция «Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы». – М.: Российский университет дружбы народов, 2003. - С.232-234.

8. Кудинова Е.В. Клиническое обоснование биорезонансных методов диагностики и терапии при аудиогенном стресс-синдроме /Е.В. Кудинова // Всероссийская научная конференция «Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы». – М.: Российский университет дружбы народов, 2003. - С.231-232.

9. Кудинова Е.В. Изменения ангиоархитектоники гиппокампа белых крыс при экспериментальном стресс-синдроме и их коррекция методом биорезонансной терапии / Е.В. Кудинова, С.С. Степанов // Омский научный вестник. - 2003. - Вып.24, приложение. - С.110-112.

10. Кудинова Е.В. Основы биорезонансной регуляции структурно-функционального состояния гиппокампа при стресс-синдроме / Е.В. Кудинова, С.С. Степанов, С.И. Ерениев // Омский научный вестник. - 2004. - Вып.26, приложение. - С.60-63.

11. Кудинова Е.В. Биоинформационные методы коррекции патологических процессов в гиппокампе белых крыс при стресс-синдромах / Е.В. Кудинова, В.В. Семченко // Морфология. СПб., 2004. - Т.126, № 4. - С. 65.

12. Кудинова Е.В. Морфо-функциональные изменения гиппокампа белых крыс при экспериментальном стресс-синдроме и их коррекция методом биорезонансной терапии неэлектромагнитным излучением / Е.В. Кудинова, В.В. Семченко, С.И. Ерениев // Международный эмбриологический симпозиум «ЮГРА-ЭМБРИО. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных».-Ханты-Мансийск, 2004. - С.244.

13. Устройство для биорезонансной диагностики: Патент № 37634 РФ / Е.В.Кудинова; № 2003113620; Заявл. 08.05.03; Опубл. 10.05.04. Бюл. №13.

14. Способ биорезонансной терапии: уведомление о положительном результате экспертизы № 014409 РФ / Е.В.Кудинова; № 2003113576, Заяв. 08.05.2003.

На правах рукописи

КУДИНОВА ЕЛЕНА ВЕНИАМИНОВНА

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ  
СТРЕСС-СИНДРОМЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕТОДОМ БИОРЕЗОНАНСНОЙ  
ТЕРАПИИ

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Тюмень – 2005

---

Сдано в набор 15.04.05. Подписано в печать 15.04.05  
Формат 60x84/16. Гарнитура Times New Roman. Усл.печ.л. 1,00. Бумага офсетная.  
Способ печати – оперативный. Тираж 100 экз. Лицензия ЛТ № 020074

---

Отпечатано с оригинал-макета. В типографии ООО «Вариант-Сибирь»  
644122, г. Омск, ул. Яковлева, 5. Тел./факс: 25-03-54

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN HIPPOCAMPAL STRESS -SYNDROME AND  
THEIR CORRECTION METHOD BIORESONANCE THERAPY