



Попов А.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Исследование влияния лекарственного средства модафинил на нейродинамические показатели простой зрительно-моторной реакции в условиях депривации сна

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.05.2023

Принята: 15.06.2023

Контакты: antonydoc@rambler.ru

Резюме

Цель. Изучение влияния лекарственного средства модафинил в дозе 200 мг (2 капсулы) на нейродинамические показатели работоспособности у лиц, пребывающих в условиях депривации сна.

Материалы и методы. Исследование проводилось по схеме проспективного открытого однокрупного несравнительного исследования оценки эффективности лекарственного средства модафинил (modafinil) для коррекции психофизиологической работоспособности в условиях депривации сна.

Исследование проведено с участием 54 здоровых добровольцев в условиях однократного перорального приема натошак двух капсул лекарственного средства модафинил либо плацебо. Добровольцы мужского пола в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст – 21,3 года. Группы по 27 человек принимали однократно по 2 капсулы модафинила по 100 мг или 2 капсулы плацебо. Психологическую диагностику, а также диагностику функционального состояния ЦНС (по показателям простой зрительно-моторной реакции) проводили на стандартизированном сертифицированном оборудовании ООО «Нейрософт» – компьютерном комплексе «НС-Психотест». Для анализа свойств и состояний ЦНС использовали скорость сенсомоторной реакции и критерии Т.Д. Лоскутовой.

Результаты. Пребывание в условиях депривации сна приводит к ухудшению нейродинамических показателей УР (уровень реакции) и УФВ (уровень функциональных возможностей), определенных по методике Т.Д. Лоскутовой ($p=0,05$). Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00 часами) накануне ночи в условиях лишения сна позволяет сохранить уровни нейродинамических показателей СР (скорость реакции), ФУС (функциональный уровень системы), УР, УФВ на прежнем уровне ($p=0,05$). Прием препарата модафинил не вызывал каких-либо нежелательных реакций.

Заключение. Лекарственное средство модафинил может быть рекомендовано для приема внутрь однократно вечером в дозе 200 мг с целью поддержания уровня работоспособности в условиях депривации сна.



Ключевые слова: модафинил, нейродинамические показатели, работоспособность, депривация сна

Anton S. Popov
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Investigation of the Effect of the Drug Modafinil on the Neurodynamic Parameters of a Simple Visual-Motor Reaction in Conditions of Sleep Deprivation

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.05.2023

Accepted: 15.06.2023

Contacts: antonydoc@rambler.ru

Abstract

Purpose. The purpose of the study (trial) is to study the effect of the drug modafinil at a dose of 200 mg (2 capsules) on neurodynamic performance indicators in people living in conditions of sleep deprivation.

Methods. The study was conducted according to the scheme of a prospective, open, single-group, incomparable study of the effectiveness of the drug modafinil for the correction of psychophysiological performance in conditions of sleep deprivation.

The study was conducted with the participation of 54 healthy volunteers, in conditions of a single oral intake on an empty stomach of two capsules of the drug modafinil or placebo. Male volunteers aged 18 to 34 years, the average age was 21,3 years. Groups of 27 people took once 2 capsules of the drug modafinil 100 mg or 2 capsules of placebo. Psychological diagnostics, as well as diagnostics of the functional state of the central nervous system (according to indicators of a simple visual-motor reaction) were carried out on standardized certified equipment of Neurosoft – the computer complex «NS-Psychotest». To analyze the properties and states of the central nervous system, the sensorimotor reaction rate and the criteria of T.D. Loskutova were used.

Results. Staying in conditions of sleep deprivation leads to deterioration of neurodynamic parameters of RL (reaction level) and LF (level of functionality) determined by the method of T.D. Loskutova ($p=0.05$). Taking the drug modafinil at a dose of 200 mg in the evening (between 19.00 and 20.00 hours) on the eve of the night in conditions of sleep deprivation, it allows you to keep the levels of neurodynamic indicators of RS (reaction speed), FLS (functional level of the system), RL (reaction level), LF (level of functionality) at the same level ($p=0.05$). taking the drug modafinil did not cause any adverse reactions.

Conclusion. The drug modafinil can be recommended for oral administration once in the evening at a dose of 200 mg in order to maintain the level of performance in conditions of sleep deprivation.

Keywords: modafinil, neurodynamic parameters, performance, sleep deprivation

■ ВВЕДЕНИЕ

Модафинил – лекарственное средство, которое позволяет успешно лечить нарколепсию, улучшая при этом умственные способности человека, его применявшего. Модафинил также был описан как средство, которое обладает активностью по отношению к центральной нервной системе (ЦНС) и может быть использовано при болезни Паркинсона [1, 2].

Для лечения гиперсомнии, связанной с нарколепсией и обструктивным апноэ во сне, рекомендуется однократный прием препарата в дозе 200 мг, хотя существуют данные, согласно которым рекомендовано двукратное применение по 200 мг как более эффективное. Однократный прием модафинила в дозе 400 мг не приводит к существенному повышению его эффективности по сравнению с дозировкой в 200 мг. При лечении сонливости, связанной со сдвигом рабочих смен, рекомендуется однократный прием 200 мг препарата за час до начала смены, хороший эффект достигается также при однократном приеме в дозе 300 мг. Во всех случаях суточная дозировка не должна превышать 400 мг.

Исследования влияния препарата на показатели работоспособности при приеме накануне предстоящей бессонной ночи не проводились.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытание проводилось на моноцентральной основе. Проведение испытания было организовано на базе медицинского пункта УО «Белорусская государственная академия авиации» и кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» с участием 54 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст составил 21,3 года.

Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет; верифицированное состояние «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных (срок действия флюорографии не более 12 месяцев) методов обследования; масса тела $\pm 30\%$ от нормальных значений ИМТ; уровень артериального давления крови не выше 140 мм рт. ст., не ниже 110 мм рт. ст. для систолического и не выше 90 мм рт. ст. и не ниже 70 мм рт. ст. для диастолического; число сердечных сокращений 60–85 уд/мин (с учетом возрастных особенностей); нормальное положение электрической оси сердца на ЭКГ, величины и продолжительности зубцов и интервалов на ЭКГ в норме; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств.

Биостатистический этап выполнен на базе кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Исследование проводилось по схеме проспективного открытого однокрупного несравнительного исследования оценки эффективности лекарственного средства модафинил (modafinil) для коррекции психофизиологической работоспособности в условиях депривации сна. Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Лекарственные средства назначались испытуемым однократно утром по 2 капсулы препарата модафинил или 2 таблетки плацебо.

Продолжительность испытания для каждого субъекта исследования составляла 3 дня.



Таблица 1
Дизайн исследования
Table 1
Research design

Наименование действия	Визит (осмотр) – день			
		1	2	3
	Скрининг	1 день	2 день	3 день
Получение информированного согласия добровольца	X			
Демографические данные	X			
Анамнез	X			
Критерии включения	X			
Критерии невключения	X			
Критерии исключения/прекращения		X	X	
Рандомизация	X			
Измерение артериального давления и пульса	X	X	X	X
Общий анализ крови	X			
Общий анализ мочи	X			
ЭКГ в 12 отведениях	X			
Определение кортизола в слюне		X	X	
Выполнение теста «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР)		X	X	
Выполнение теста СЗМР		X	X	
Выполнение теста РДО		X	X	
Выполнение теста помехоустойчивости		X	X	
Прием препарата		X		
Прием плацебо		X		

Испытание начиналось в день 1 с начального обследования (визит 1). Доброволец подписывал информированное согласие в двух экземплярах, после чего выполняли предварительное обследование.

Предварительное обследование включало получение демографических данных, сбор анамнеза (в т. ч. аллергологического и фармакологического), первичную оценку приемлемости добровольцев для испытаний. Клиническое обследование включало анализ общего состояния добровольца, определение частоты пульса, температуры тела, систолического и диастолического артериального давления в положении сидя.

Если доброволец отвечал критериям включения/исключения, то он включался в группу здоровых лиц для проведения испытания.

Проводилось психофизиологическое тестирование.

Доброволец самостоятельно в присутствии врача-исследователя вынимал вслепую из барабана бирку с написанной на ней группой участия (А либо В). Значение вытянутой им бирки добровольцу не сообщалось. Добровольцы, вытянувшие бирку с буквой А, включались в первую группу испытуемых, а вытянувшие бирку с буквой В – во вторую группу.

Визит 2 (день 1) – добровольцы получали плацебо (1-я группа добровольцев) либо препарат (2-я группа добровольцев) однократно в вечерние часы (17:00–19:00);

о получении и приеме ставили подпись в индивидуальной регистрационной карте добровольца.

Визит 3 (день 2) – проведение психофизиологического тестирования, физикальный осмотр: измерение кровяного давления (ммHg), пульса (уд/мин), температуры тела (С).

Визит 3 (день 3) – физикальный осмотр: измерение кровяного давления (ммHg), пульса (уд/мин), температуры тела (С), оценка безопасности приема препарата.

Добровольцы принимали однократно натошак (без разжевывания таблеток) лекарственных средства в положении сидя с 150 ± 2 мл питьевой воды комнатной температуры. Добровольцы могли пить жидкость в любое время в объеме до 2000 мл в сутки. Прием пищи осуществлялся в течение периода исследований в режиме регулярного трехразового питания (завтрак, обед и ужин). Добровольцам запрещалось спать после приема препарата и до следующего визита к врачу-исследователю.

Контроль приема добровольцами лекарственных препаратов: после приема лекарственного средства врачом-исследователем проводился контроль ротовой полости и рук добровольцев. В индивидуальной регистрационной карте зафиксировано время приема лекарственного средства и подпись добровольца.

Во время участия в исследовании добровольцы были обеспечены 3-разовым питанием (в рамках диеты Б), исключая кофеинсодержащие напитки и продукты (кофе, какао, шоколад), фруктовые соки. Было запрещено пользоваться жевательной резинкой. Калорийность завтрака составила 500–600 ккал, соотношение белков, жиров, углеводов – 20 : 20 : 60 соответственно. Калорийность и соотношение белков, жиров, углеводов обеда – 600–700 ккал (20 : 20 : 60 соответственно), ужина – 600–700 ккал (30 : 25 : 45 соответственно).

Оценку безопасности применения лекарственных средств (развитие ожидаемых и неожиданных нежелательных реакций) проводили при каждом физикальном осмотре добровольцев при каждом визите добровольцев. Измерение артериального давления в положении сидя и частоты пульса на лучевой артерии проводили до приема лекарственного средства и при каждом посещении.

Методика ПЗМР предназначена для диагностики скорости данной реакции. Обследуемому последовательно предъявлялись световые сигналы красного цвета в количестве 70 сигналов при каждом испытании. При появлении сигнала обследуемый должен был как можно быстрее нажать на кнопку, стараясь при этом не допускать ошибок (ошибками считаются преждевременное нажатие кнопки и пропуск сигнала). Обследуемый держит зрительно-моторный джойстик ведущей рукой, поместив большой палец на кнопку, находящуюся на поверхности джойстика [2, 4].

Психологическую диагностику, а также диагностику функционального состояния ЦНС (по показателям ПЗМР) проводили на стандартизированном сертифицированном оборудовании ООО «Нейрософт» – компьютерном комплексе «НС-Психотест». Для анализа свойств и состояний ЦНС (на основании результатов по методике ПЗМР) использовали скорость сенсомоторной реакции и критерии Т.Д. Лоскутовой: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ). При выполнении методики ПЗМР оценивали по показателю скорости реакции (СР) [5].

Величина ФУС определяется абсолютными значениями времени ПЗМР.

Величина УР интерпретируется как устойчивость состояния ЦНС.



УФВ позволяет судить о способности обследуемого формировать адекватную заданию функциональную систему и достаточно длительно ее удерживать.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS-15.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные по методике ПЗМР, позволяют делать выводы о свойствах и текущем функциональном состоянии ЦНС. Получаемые показатели указывают на работоспособность обследуемого, наличие либо отсутствие патологических изменений неврологического характера, тип темперамента и т. п. [3].

Время ПЗМР является интегральным показателем скорости проведения возбуждения по различным элементам рефлекторной дуги. По мнению ряда авторов, основную роль играет проведение возбуждения по центральным структурам [5], что позволяет рассматривать время ПЗМР в качестве критерия возбудимости и лабильности центральной нервной системы, достаточно адекватного показателя функционального состояния нервной системы [6]. Возрастные характеристики групп, сформированных в результате случайного распределения методом лототрона, представлены на рис. 1.

Средний возраст испытуемых в первой группе составил 21,5 года, во второй группе – 21,2 года. Сопоставимость групп по возрасту проверялась с использованием критерия U Манна – Уитни для независимых выборок. В результате значение критерия составило 0,568. Выявлено, что при уровне значимости 0,05 гипотеза H_1 о различии распределений возраста в группах 1 и 2 не подтверждается. Группы однородны по полу и возрасту.

Также проведена проверка сопоставимости групп по основным параметрам нейродинамических показателей.

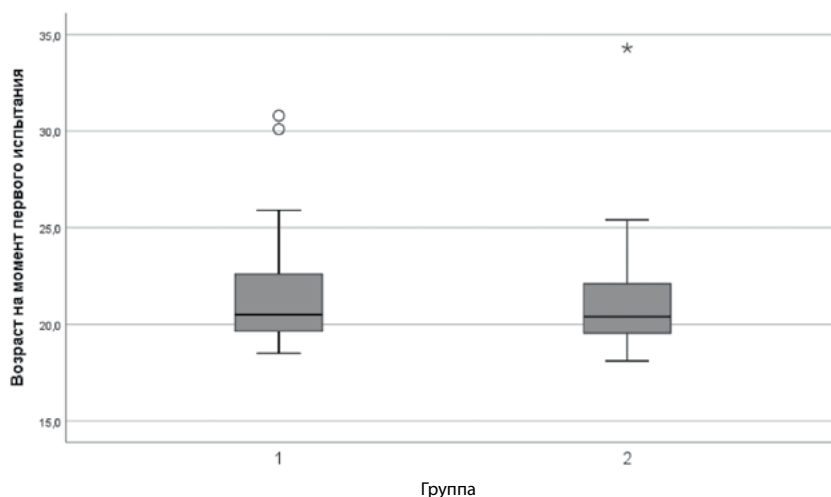


Рис. 1. Характеристика групп испытуемых по возрасту
Fig. 1. Characteristics of the groups of subjects by age

Таблица 2
Значения нейродинамических показателей при измерении после полноценного отдыха
Table 2
Values of neurodynamic parameters when measured after a full rest

	1-я группа (плацебо), N=26	2-я группа (модафинил), N=26
ФУС, Me (25; 75)	4,555 [4,24; 4,76]	4,580 [4,370; 4,760]
УР, Me (25; 75)	2,025 [1,68; 2,267]	2,065 [1,760; 2,330]
УФВ, Me (25; 75)	3,645 [3,260; 3,927]	3,705 [3,480; 3,970]
СР, Me (25; 75)	219 [202; 230]	213 [197; 220]

Таблица 3
Значения теста Манна – Уитни при сравнении параметров работоспособности 1-й и 2-й групп на фоне полноценного сна
Table 3
The values of the Mann – Whitney test when comparing the 1st and 2nd groups against the background of a full sleep

	Оценка по СР	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
U Манна – Уитни	277,500	302,000	330,000	310,500
W Вилкоксона	655,500	680,000	708,000	688,500
Z	-1,506	-1,081	-,597	-,934
Асимпт. знач. (двух-сторонняя)	0,132	0,280	0,551	0,350

Полученные результаты и итоги расчетов представлены в табл. 2 по следующим параметрам: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ), оценка работоспособности по скорости реакции (СР).

Сравнение групп по показателям работоспособности с использованием критерия U Манна – Уитни для независимых выборок при уровне значимости 0,05 не подтвердило гипотезу H1 о различии в группах 1 и 2 ни по одному из анализируемых показателей работоспособности – ФУС, УР, УФВ, СР (значения критерия Манна – Уитни U, W Вилкоксона, Z и асимптотическая значимость (p) представлены в табл. 3). Можно сделать вывод, что группы при исследовании изначально в условиях полноценного сна сопоставимы по данным нейродинамическим показателям.

Далее с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона оценивались наличие и направленность сдвига оцениваемых нейродинамических показателей после пребывания в условиях депривации сна и приема лекарственного препарата либо плацебо (в зависимости от принадлежности добровольца к группе А или В) вечером.

Результаты оценки сдвигов нейродинамических показателей в первой группе (прием плацебо) показали уменьшение значений всех показателей (отрицательный сдвиг). При этом достоверное ухудшение показателей наблюдалось в значениях УР и УФВ. Значения Z и асимптотическая значимость (p) по каждому показателю представлены в табл. 4 при уровне значимости 0,05. Показатели значений нейродинамических параметров в условиях полноценного сна (первый замер) и после пребывания в условиях депривации сна (второй замер) в первой группе представлены на рис. 2–5.



При оценке сдвига нейродинамических показателей во второй группе (прием препарата модафинил) также отмечается их снижение. Однако ни по одному из нейродинамических показателей отрицательный сдвиг не имеет статистически значимого уровня. При уровне значимости 0,05 гипотеза Н1 о различии нейродинамических показателей работоспособности в группах 1 и 2 не подтверждается. Значения Z и асимптотическая значимость (p) по каждому показателю представлены

Таблица 4
Значения критерия Вилкоксона в 1-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна
Table 4
Values of the Wilcoxon test in group 1 when comparing neurodynamic parameters against the background of full sleep and after being in conditions of sleep deprivation

	Оценка по СР	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
Z	-0,517	-1,622	-2,078	-2,222
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,605	0,105	0,038	0,026

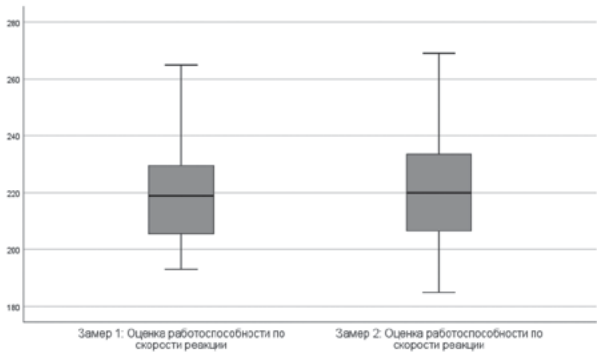


Рис. 2. Показатели СР в 1-й группе
Fig. 2. Indicators of RS indicators in the first group

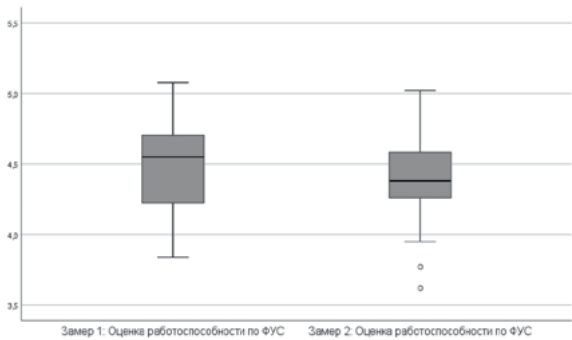


Рис. 3. Показатели ФУС в 1-й группе
Fig. 3. Indicators of FLS indicators in the first group

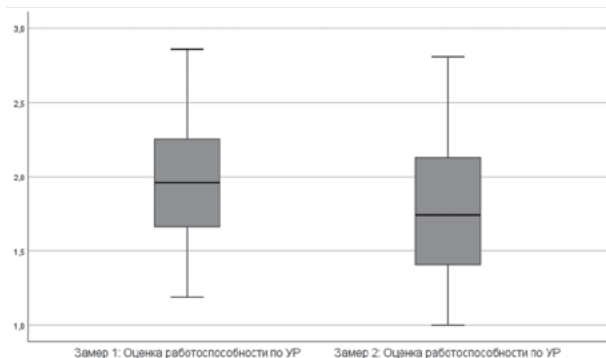


Рис. 4. Показатели УР в 1-й группе
Fig. 4. Indicators of RL indicators in the first group

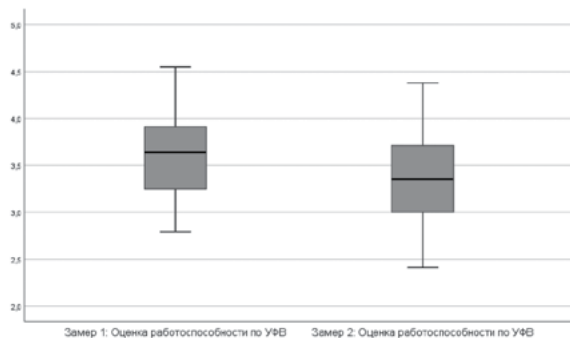


Рис. 5. Показатели УФВ в 1-й группе
Fig. 5. Indicators of LF indicators in the first group

Таблица 5
Значения теста Вилкоксона во 2-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна
Table 5
The values of the Wilcoxon test in group 2 when comparing neurodynamic parameters against the background of full sleep and after being in conditions of sleep deprivation

	Оценка по СР	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
Z	-1,158	-,841	-,505	-,420
Асимп. знач. (двух-сторонняя)	0,247	0,400	0,614	0,674

в табл. 5 при уровне значимости 0,05. Показатели нейродинамических параметров в условиях полноценного сна (первый замер) и после пребывания в условиях депривации сна (второй замер) во второй группе представлены на рис. 6–9.

Для оценки влияния препарата на нейродинамические показатели работоспособности после пребывания в условиях депривации сна произведена оценка различий между двумя группами с применением теста Манна – Уитни U.

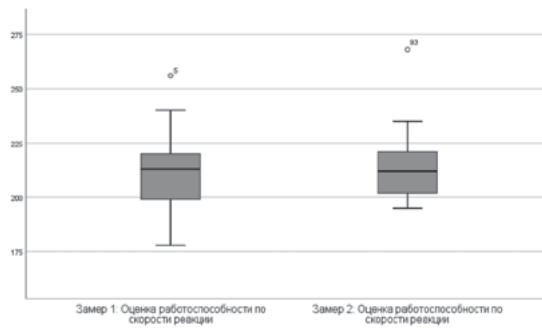


Рис. 6. Показатели СР во 2-й группе
Fig. 6. Indicators of RS indicators in the second group

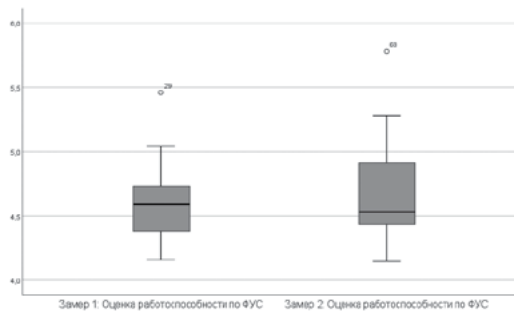


Рис. 7. Показатели ФУС во 2-й группе
Fig. 7. Indicators of FLS indicators in the second group

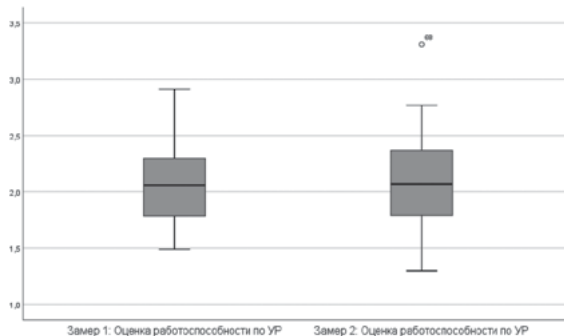


Рис. 8. Показатели УР во 2-й группе
Fig. 8. Indicators of RS indicators in the second group

Результаты показали, что во второй группе нейродинамические параметры работоспособности по ФУС, УР и УФВ выше. Значения Z и асимптотическая значимость (p) представлены в табл. 6 при уровне значимости 0,05.

Результаты расчетов нейродинамических показателей представлены в табл. 7 и на рис. 10–13 по следующим параметрам: СР, ФУС, УР, УФВ.

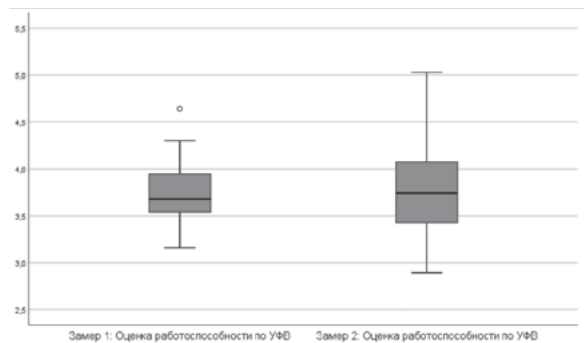


Рис. 9. Показатели УФВ во 2-й группе
 Fig. 9. Indicators of LF indicators in the second group

Таблица 6

Значения теста Манна – Уитни U при сравнении нейродинамических показателей в 1-й и 2-й группах на фоне пребывания в условиях депривации сна

Table 6

Values of the Mann – Whitney U test when comparing neurodynamic parameters in groups 1 and 2 against the background of being in conditions of sleep deprivation

	Оценка по СР	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
U Манна – Уитни	276,500	212,500	220,500	211,000
W Вилкоксона	654,500	590,500	598,500	589,000
Z	-1,523	-2,631	-2,491	-2,656
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,128	0,009	0,013	0,008
а. Группирующая переменная: группа				

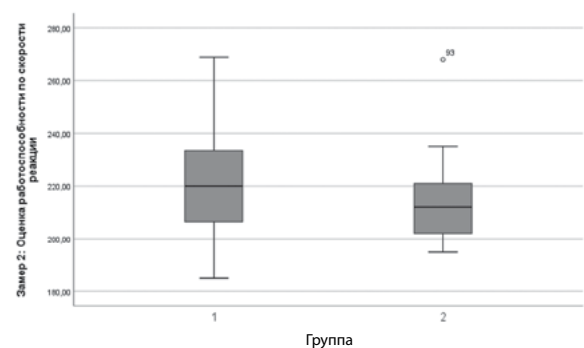


Рис. 10. Показатели СР в двух группах после депривации сна
 Fig. 10. RS indicators in two groups after sleep deprivation

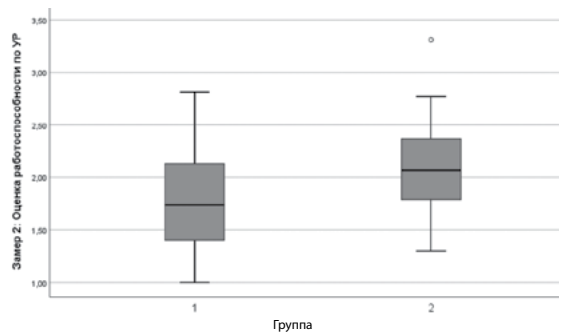


Рис. 11. Показатели УР в двух группах после депривации сна
Fig. 11. RS indicators in two groups after sleep deprivation

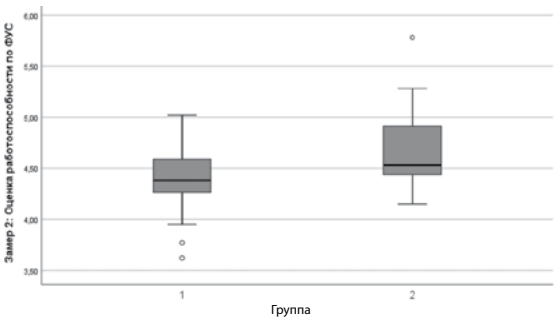


Рис. 12. Показатели ФУС в двух группах после депривации сна
Fig. 12. Indicators of FLS in two groups after sleep deprivation

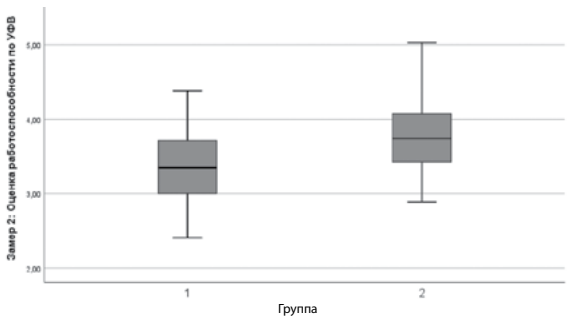


Рис. 13. Показатели УФВ в двух группах после депривации сна
Fig. 13. LF indicators in two groups after sleep deprivation

Таблица 7
Значения нейродинамических показателей при измерении после пребывания в условиях депривации сна
Table 7
Values of neurodynamic parameters when measured after being in conditions of sleep deprivation

		1-я группа (плацебо), N=26	2-я группа (модафинил), N=26
ФУС, Me (25; 75)	1/c ²	4,380 [4,200; 4,600]	4,530 [4,200; 4,960]
УР, Me (25; 75)	1/c	1,740 [1,320; 2,140]	2,070 [1,750; 2,410]
УФВ, Me (25; 75)	1/c ²	3,350 [2,990; 3,710]	3,740 [3,380; 4,120]
СР, Me (25; 75)		220 [206; 236]	212 [200; 222]

■ ВЫВОДЫ

1. Пребывание в условиях депривации сна приводит к ухудшению нейродинамических показателей УР и УФВ, определенных по методике Т.Д. Лоскутовой с использованием стандартизированного сертифицированного оборудования ООО «Нейрософт» – компьютерного комплекса «НС-Психотест» ($p=0,05$).
 2. Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00 часами) накануне ночи в условиях лишения сна позволяет сохранить уровни нейродинамических показателей СР, ФУС, УР, УФВ на прежнем уровне ($p=0,05$).
 3. При сравнении показателей работоспособности групп пациентов, принимавших модафинил и плацебо, значения показателей ФУС, УР, УФВ выше в группе лиц, принимавших модафинил ($p=0,05$).
 4. За время проведения исследования не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций.
 5. Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью поддержания работоспособности в условиях депривации сна.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Högl B., Sallet M., Brandauer E., et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002;25:62–66.
2. McClellan K.J., Spencer C.M. Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy. *CNS Drugs*. 1998 Apr;9(4):311–24. doi: 10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.
3. Shcherbakova A.E., Popova M.A., Chistova V.V. The functional state of the central nervous system and physiological reactions to stress in teachers with signs of emotional burnout (on the example of teachers of a pedagogical university). *Journal of Biomedical Research*. 2020;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo> (date of application: 14.06.2023). (in Russian)
4. Loskutova T.D. Reaction time as a psychophysiological method for assessing the functional state of the central nervous system. *Neurophysiological studies in the examination of working capacity*. Edited by A. Zimkina and V. Klimova-Cherkasova. L.: Medicine, 1978; pp. 165–194. (in Russian)
5. Blinov N.G. et al. *Workshop on psychophysiological diagnostics*. M.: VLADOS, 2000. 128 p. (in Russian)
6. Chelyshkova T.V. et al. Features of the functional state of the central nervous system of students in the process of educational activity. *Bulletin of the Adygea State University. Series 4: Natural-mathematical and technical sciences*, 2008;9:71–77. (in Russian)