© 2013

ВЕСТНИК

Индекс 72895

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Том 20, № 4, 2013

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 25.05.2012 г. Журнал представлен в E-Library (Россия), Google Scholar и Ulrich's Periodical Directory (США)

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле. Выходит 4 раза в год **(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-50121 от 04.06.2012 г.)**

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:
Тульский государственный университет,
Тульское региональное отделение
Академии медико-технических наук.

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Российская академия медицинских наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Международная академия творчества, Академия медико-технических наук, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания, Академия фундаментальных наук.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА:
Сургутский государственный университет

Главная редакция, техническая редакция:
Главный редактор:
Хадарцев А.А. – д.м.н., проф. (Тула)
Зам. главного редактора:
Еськов В.М. – д.б.н., д.ф-м.н., проф. (Сургут);
Яшин А.А. – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).
Борисова О.Н. – д.м.н. (Тула); Веневцева Ю.Л. – д.м.н. (Тула); Винокуров Б.Л. – д.м.н., проф. (Сочи); Волков В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Грязев М.В. – д.т.н., проф. (Тула); Заруби-на Т.В. – д.м.н., проф. (Москва); Иванов Д.В. – д.м.н. (Москва); Сапожников В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Субботина Т.И. – д.м.н., проф. (Тула); Филатова О.Е. – д.б.н., проф. (Сургут); Хромушин В.А. – д.б.н., к.т.н. (Тула); Цкипури Ю.И. – д.м.н, проф. (Тула).

Зав. редакцией: Е.В Дронова
Редактор: Е.В. Дронова
Перевод: И.С. Данилова
Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
ТулГУ, мединститут, тел. (4872) 33-10-16,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (англ.), http://medtsu.tula.ru (рус.).

Отпечатано в издательстве ТулГУ
300600, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
Тираж 1000 Заказ

Редакционный совет, редакционная коллегия:
Биологические науки:
Воронцова З.А. – д.б.н., проф. (Воронеж);
Дедов В.И. – д.б.н., проф. (Дубна);
Наумова Э.М. – д.б.н., (Тула); Подлубная З.А. – д.б.н., проф. (Пущино); Фудин Н.А. – член-корр. РАМН, д.б.н., проф. (Москва).

Технические науки:
Гуляев Ю.В. – академик РАН, д.т.н., проф. (Москва);
Леонов Б.И. – д.т.н. (Москва); Майборода Л.А. – д.т.н., проф. (Санкт-Петербург); Минаков Е.И. – д.т.н., проф. (Тула); Нефедов Е.И. – д.т.н., проф. (Москва); Соколов Э.М. – д.т.н., проф. (Тула); Фролов В.Н. – д.т.н., проф. (Воронеж); Хрупачев А.Г. – д.т.н. (Тула).

Медицинские науки:
Агаджанян Н.А. – акад. РАМН, д.м.н., проф. (Москва); Агасаров Л.Г. – д.м.н., проф. (Москва); Атлас Е.Е. – д.м.н., доцент (Тула); Беличенко О.И. – д.м.н., проф. (Москва); Березов Т.Т. – акад. РАМН, д.м.н., проф. (Москва); Брин В.Б. – д.м.н., проф. (Владикавказ); Гонтарев С.Н. – д.м.н., проф. (Белгород); Гусейнов А.З. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Есауленко И.Э. – д.м.н., проф. (Воронеж); Зилов В.Г. – акад. РАМН, д.м.н., проф. (Москва); Киреев С.С. – д.м.н., проф. (Тула); Кириллов М.М. – д.м.н., проф. (Саратов); Козырев К.М. – д.м.н., проф. (Владикавказ); Козырев О.А. – д.м.н., проф. (Смоленск); Купеев В.Г. – д.м.н. (Москва); Ледванов М.Ю. – д.м.н., проф. (Москва); Несмеянов А.А. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Никитин М.В. – д.м.н. (Геленджик); Пальцев М.А. – акад. РАН и РАМН, д.м.н., проф. (Москва); Смоленский А.В. – д.м.н., проф. (Москва); Тутельян В.А. – акад. РАМН, д.м.н., проф. (Москва); Фролов В.А. – д.м.н., проф. (Москва); Хетагурова А.К. – д.м.н., проф. (Москва); Чучалин А.Г. – акад. РАМН, д.м.н., проф. (Москва).

Педагогические науки:
Косенок С.М. – д.пед.н., проф. (Сургут); Таймазов В.А. – д.пед.н., проф. (Санкт-Петербург).

Иностранные члены:
Bredikis Jurgis Juozo (Литва); Fitzgerald E. (США);
Naska Ph. (США); Whittaker C. (США);
Tyminsky V.G. (Германия); G.V. Tyminsky (Германия);
Weidong Pan (Китай); Khuchinsky T. (Польша);
Kofler W. (Австрия), M. Taborsky (Чехия);
M. Bachmaier (Чехия).

© 2013

JOURNAL

Index 72895

OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Volume 20, № 4, 2013
Periodic Theoretical and Scientific – Practical Journal

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency - PI FS77-50121 from 04.06.2012 and prooved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation - p. 368 from 25.05.2012. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index, Google Scholar and Ulrich's Periodical Directory (USA).

The journal was founded in July, 1994 in Tula. The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:
Tula State University,
Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:
The Russian Academy of Medical Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The International Academy of creative Endeavors, The Academy of Medical and Technical Sciences, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History, The Academy of Fundamental Sciences.

FINANCIAL SUPPORT:
Surgut State University.

Editorial Office, Editorial Staff:
Editor-in-Chief:
Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).
Deputy Editor-in-Chief:
Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).
Borisova O.N. – Doctor of Medical Science (Tula); Venevtseva I.L. – Doctor of Medical Science (Tula); Vinokurov B.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Sochi);Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Griazev M.V. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Ivanov D.V. – PhD., Sc.D. (Moscow); Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut); Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Edited by E.V. Dronova
Editor E.V. Dronova
Translation I.S. Danilova
Computer make-up and production of original cover
E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE: Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200028, phone +7 (4872)33-10-16,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (english), http://medtsu.tula.ru (russian).

Editorial Board, Editorial Council:

Biological Sciences:
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh); Dedov V.I. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Dubna); Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences, (Tula); Podlubnaia Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Pushchino); Fudin N.A. – Corr. Member of RAMS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow).

Technical Sciences:
Guliaev I.V. – acad. RAS, Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Maiboroda L.A. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Saint Petersburg); Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Nefedov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Sokolov E.M. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Khrupachev A.G. – Doctor of Technical Sciences (Tula).

Medical Sciences:
Agadzhanian N.A. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Atlas E.E. – Doctor of Medical Science (Tula);
Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Berezov T.T. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
Zilov V.G. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Kirillov M.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Saratov);
Kozyrev K.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
Ledvanov M.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Nikitin M.V. – Doctor of Medical Science (Gelendzhik); Pal'tsev M.A. – acad. RAS & RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Tutel'ian V.A. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Frolov V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Chuchalin A.G. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Pedagogical Sciences:
Kosenok S.M. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Surgut);
Taimazov V.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Saint Petersburg).

Foreign members:
Bredikis J.J. (Lithuania); E. Fitzgerald (USA); Ph.Naska (USA); C. Whittaker (USA); V.G. Tyminsky (Germany); G.V. Tyminsky (Germany); Weidong Pan (China); T. Khuchinsky (Poland); W. Kofler (Austria); M. Taborsky (Czech Republic); M. Bachmeier (Czech Republic).

Содержание

Содержание Стр.

РАЗДЕЛ I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

В.А. Хромушин, А.Г. Ластовецкий, В.И. Даильнев, К.Ю. Китанина, О.В. Хромушин. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии 7

В.В. Еськов, Ю.В. Никитина, Н.А. Дудин. Хаотическая динамика параметров плазменного звена гемостаза при синдроме критической ишемии нижних конечностей 12

В.М. Еськов, В.В. Королев, А.А. Хадарцев, Н.А. Фудин. Моделирование динамики движения вектора состояния организма человека в условиях импульсной гипергравитационной физической нагрузки 16

РАЗДЕЛ II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

С.В. Левич, Е.В. Александрова, А.С. Шкода, А.М. Камышный. Поиск веществ с антимикробной и противогрибковой активностями среди новых производных 3-бензилксантина 25

А.М. Аслоньянц, П.В. Нефедов, Г.В. Ильченко. Динамика показателей иммунного статуса студенток медицинского колледжа 28

М.Ю. Яницкая. Типы толстой кишки, выявляемые методом гидроэхоколонографии при хронических запорах у детей 31

С.В. Мурадов. Микробиологические свойства и биомедицинское тестирование пелоидных препаратов из активированной лечебной грязи 38

Е.С. Пругло, А.С. Гоцуля, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш. Влияние новых солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*h*-пурин-7(6*h*)-ил)метил)-4-фенил-4*h*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты на уровень сахара в крови крыс в тесте толерантности к глюкозе 41

Д.С. Савченко. Изучение генотоксичности и цитотоксичности нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра 44

П.А. Акимов, Н.А. Терёхина. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике почечной недостаточности 47

Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский. Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких (краткое сообщение) 50

Ад.В. Сирусина, Аэ.В. Сирусина, Е.Ю. Шаламова, О.Н. Рагозин. Гендерные различия паттерна латентных факторов качества жизни в зависимости от стажа проживания в северном регионе 53

А.Ю. Татаринова, А.В. Смоленский, А.В. Михайлова. Тканевая допплерография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка у спортсменов 57

М.А. Золотарева. Строение мышечной оболочки в различных отделах стенки мочеточников человека 61

М.М.Магомедов, З.А.Магомедова, П.М. Нурмагомедова, Ш.Х.Рабаданов. Опыт использования препарата селеназа в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза осложненный перитонитом 64

К.А Хадарцева, Л. К. Раннева, Е.Б. Силаева. Воспалительные заболевания органов малого таза и фиброзно-кистозная мастопатия (краткое сообщение) 69

Э.Р. Меликова, В.Б. Брин. Влияние молибдата аммония на функцию почек у паратиреоидэктомированных крыс 71

Н.А. Фудин, С.Я. Классина, Ю.Е. Вагин. Восстановительные эффекты тепловых воздействий после интенсивной физической нагрузки 74

Е.В. Блинова, Д.С. Блинов, С.Г. Крупнов, Н.А. Курганов, В.П. Балашов, М.А. Соловьева, Л.Н. Сингх, Ю.Н. Елизарова, Е.Ю. Гончаров. Морфофункциональная характеристика миокарда при экспериментальном повреждении сердца на фоне сахарного диабета и действия цитопротекторов 78

К.С. Голохваст, В.В. Чайка, С.Ю. Борисов, А.А. Сергиевич, С.А. Цыбанков, М.Г. Гамидов. Морфологическая оценка влияния частиц цеолитсодержащего туфа куликовского месторождения размером 10-50 мкм на организм крыс линии вистар при пероральном введении 82

А.В. Черных, Ю.В. Малеев, А.Н. Шевцов. Клиническая анатомия околощитовидных желез. новые данные и подходы 86

С.Н. Русак, Г.С. Козупица, О.Е. Филатова, В.В. Еськов, Н.Г.Шевченко. Динамика статуса вегетативной нервной системы у учащихся младших классов в погодных условиях г. Сургута 92

С.С. Обернихин. Различия в морфологических изменениях тимуса у потомства самок мышей, подвергшихся на ранних сроках беременности иммуностимулирующему воздействию, после введения эндотоксина грамотрицательных бактерий 96

В.П. Балашов, И.А. Исаева, А.С. Горшков, А.А. Косых. Метаболическая активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при модификации pH среды инкубации и действии l-карнитина (краткое сообщение) 100

Содержание

А.В. Сергеев, С.С. Степанов, В.А. Акулинин, А.В. Мыцик. Иммуногистохимическая морфометрическая характеристика nру-содержащих нейронов различных полей коры большого мозга человека при хронической ишемии 103

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

Л.Н. Пантелеев, Ю.С. Астахов, А.А. Иванов, Ю.В. Соболев, Е.Л. Акопов. Офтальмологический лечебно-диагностический комплекс на основе щелевой лампы и мультиволнового лазера 109

В.Н. Ильичева, Д.А. Соколов, В. В. Минасян. Особенности проницаемости гематоэнцефалического барьера различных корковых формаций головного мозга при воздействии антропогенных факторов 113

В.А. Дзензерский, И.И. Соколовский, Ф.П. Бабинец, Ю.Н. Лаврич, С.В. Плаксин, Л.М. Погорелая, Л.В. Соколовская, Ю.А. Филиппов, Н.М. Хачапуридзе, С.А. Яшин. Защита от электромагнитных полей с использованием фрактального экрана-реструктуризатора 115

Н.А. Насонова, Н.В. Маслов, Н.В. Сгибнева, В.В. Спицин. Структурно-функциональная характеристика нейроцитов хвостатого ядра при действии однократного ионизирующего излучения в дозе 0,5 гр 121

М.Б. Алиев. Устройство и принцип действия зажимного механизма искусственного сфинктера мочевого пузыря А-1 123

О.П. Гундарова, В.П. Федоров, Н.В. Маслов. Биофизические основы реакции нейрона на малые радиационные воздействия 126

И.Н.Большаков, Ю.И. Шеина, В.А. Кузнецов, А.В. Игнатов, Г.И. Каптюк, А.М. Карапетян. Экспериментальная полная транссекция спинного мозга и его биоинженерная реконструкция 130

РАЗДЕЛ IV. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

Д.И. Кича, А.С. Макарян, И.В. Пачгин. Интеграционные процессы в здравоохранении 139

В.Г. Донцов. Материальный фактор формирования мотиваций к полезному труду у работников здравоохранения 142

РАЗДЕЛ V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

А.А.Яшин. Дуальность представления информационных сигналов в биосистемах: обобщенная теорема Котельникова 146

РАЗДЕЛ VI. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.М. Шнитков, Е.А. Конкина., Е.В. Шниткова. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности 154

А.А. Сергиевич, В.В. Чайка, К.С. Голохваст, П.П. Хороших. К механизмам биологической активности нано- и микрочастиц природных минералов в эксперименте 160

И. Г. Герасимов, А. А. Яшин. Ионно-молекулярная модель памяти. Основные определения. Виды памяти (краткий обзор) 165

И.Г. Герасимов, А.А. Яшин. Ионно-молекулярная модель памяти. Материальные носители доставки и хранения информации 171

Ю.В. Кухаренко, Е.С. Попова. Роль микроциркуляторных нарушений в этиопатогенезе заболеваний пародонта у пациентов с патологией прикуса (краткий литературный обзор) 176

На 1-й странице обложки: «Приближение белой ночи», С.А. Булгаков, 2001 г.

На 2-й странице обложки: рисунки к статье авторов: И.Н.Большаков, Ю.И.Шеина, В.А.Кузнецов, А.В.Игнатов, Г.И.Каптюк, А.М.Карапетян «Экспериментальная полная транссекция спинного мозга и его биоинженерная реконструкция»

На 3-й странице обложки: рисунки к статье автора: Д.С. Савченко «Изучение генотоксичности и цитотоксичности нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра»

На 4-й страницах обложки: представляем членов редакционной коллегии

Содержание

CONTENTS

I. BIOLOGY OF COMPOUND SYSTEMS. MATHEMATIC BIOLOGY AND BIOINFORMATION IN MEDICOBIOLOGICAL SYSTEMS

V.A. Khromushin, A.G. Lastoveckiy, V.I. Dailinev, K.YU. Kitanina, O.V. Khromushin. Experience in Performing Analytical Calculations using Algebraic Model of Constructive Logic in Medicine and Biology 7

V.V. Eskov, Y.V. Nikitina, N.A. Dudin. Chaotic Dynamics of the Plasma Hemostasis Prameters in Critical Limb Ischemia Syndrome 12

V.M. Eskov, V.V. Korolev, A.A. Khadartsev, N.A. Fudin. Modeling of the Dynamics of State Vector of Human Organism in the Conditions of Pulse Hyper-Gravitational Physical Loading 16

II. CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS

S.V. Levich, E.V. Aleksandrova, A.S. Shkoda, A.M. Kamyshniy. Search of Compounds with Antibacterial and Antifungal Activities among New Derivatives of 3-Benzylxanthine 25

A.M. Aslonyants, P.V. Nefedov, G.V. Ilchenko. Dynamics of Indicators of Immune Status in the Students of Medical College 28

M.Y. Yanitskaya. The Types of the Colon Revealed by Hydrocolonic Echography at Chronic Constipation in Children 31

S.V. Muradov. Microbiological Properties and Biological Testing of Peloid Drugs from Activated Mud 38

Ye.S. Pruglo, A.S. Gotsulya, O.I. Panasenko, Ye.G. Knysh. Effect of New Salts 2-((5-((1,3-Dimethyl-2,6-Dioxo-2,3-Dihydro-1*h*-Purin-7(6*h*)-Yl)Methyl)-4-Pheny l-4*h*-1,2,4-Triazol-3-Yl)Thio) Acetate Acids on Blood Sugar in Rats in Glucose Tolerance Test 41

D.S. Savchenko. Investigation of Genotoxicity and Cytotoxicity of Nanocomposite Highly Dispersed Silica with Silver Nanoparticles 44

P.A. Akimov, N.A. Terekhina. Biochemical Analysis of Vitreous Humor in Postmortal Diagnosis of Renal Failure 47

L.V. Tribunceva, A.V. Budnevskiy. Monitoring System in the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease 50

Ad.V. Sirusina, Ae.V. Sirusina, E.Yu. Schalamova, O.N. Ragozin. Gender Pattern Differences of Latent Factors of Quality of Life Depending on Length of Stay in the Northern Region 53

A.YU. Tatarinova, A.V. Smolensky, A.V. Mikhaylova. Evaluation of the Diastolic Function of the Left Ventricular by means of Tissue Doppler 57

M.A. Zolotareva. The Structure of the Muscle Membrane in Various Parts of the Walls of the Human Urinary Tract 61

M.M. Magomedov, Z.A. Magomedov, P.M. Nurmagomedova, Sh.Kh. Rabadanov. Experimental Use of the Selenase in complex treatment of purulent and Inflammatory Diseases of the Small Pelvis Organs with Peritonitis 64

K.A. Khadartseva, L.K. Ranneva, E.B. Silaeva. Pelvic Inflammatory Disease and Fibrocystic Breast Diseases (Brief Report) 69

E.R. Melikova, V.B. Brin. The Effects of Ammonium Molybdate on Renal Function in the Rats after Parathyreoidectomy 71

N.A. Fudin, S.YA. Klassina, YU.YE. Vagine. Rhythmic Thermal Impacts as a Means of Restoring Persons Engaged in Physical Training and Sport after Intensive Physical Activity 74

E.V. Blinova, D.S. Blinov, S.G. Krupnov, N.A. Kurganov, V.P. Balashov, M.A. Solovvyova, L.G. Singh, U.N. Elizarova, E.U. Goncharov. Morphofunctional Feature in Experimental Myocardial Damage Heart on the Background of Diabetes and Cytoprotector 78

K.S. Golokhvast, V.V. Chayka, S.Yu. Borisov, A.A. Sergiyevich, S.A. Tsybankov, M.G. Gamidov. Morphological Evaluation of the Effect of Particles of the Zeolitic Tuff in the Kulikovsky Deposit Size of 10-50 Microns on Organism of the Wistar Rats at Oral Introduction 82

A.V. Chernyh, Y.V. Maleev, A.N. Shevtsov. Clinical Anatomy of the Parathyroid Glands. New Data and Approaches 86

S.N. Rusak, G.S. Kozupitsa, O.E. Filatova, V.V. Eskov. Dynamics of Status Vegetative Nervous System in the Children in Primary School in Weather Conditions in the Surgut 92

S.S. Obernikhin. Differences in Endotoxin-Induced Changes of Thymic Morphology in Offspring of Femal Mice Exposed in Early Pregnancy Single Stimulation of Immunity 96

V.P. Balashov, I.A. Isaeva, A.S. Gorshkov, A.A.Kosyh. Metabolic Activity of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells by means of Moification of pH-Condition of Incubation and the L-Carnitine Effects 100

A.V. Sergeev, S.S. Stepanov, V.A. Akulinin, A.V. Mytsik. Immuno-Histochemical and Morphometric Characteristics NPY-Positive Neurons of the Different Fields of Human Cerebral Cortex at the Chronical Ischemia 103

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT

L.N. Pnteleev, U.S. Astakhov, A.A. Ivanov, J.V. Sobolev, E.L. Akopov. Ophthalmological Diagnostic Complex Based on a Slit Lamp and Multi-Waves Laser 109

Содержание

V.N. Ilicheva, D.A. Sokolov, V.V. Minasyan. Peculiarities of Blood-Brain Barrier Permeability of Different Cortical Formations of Brain under the Influence of Antropogenic Factors 113

V.A. Dzenzerskyy, A.I. Sokolovsky, F.P. Babynets, YU.N. Lavrich, S.V. Plaksin, L.M. Pogorelaya, L.V. Sokolov, Y.A. Filippov, N.M. Khachapuridze, S.A. Yashin. Protection against Electromagnetic Fields by means of Fractal Screen-Restructor 115

N.A. Nasonova, N.V. Maslov, N.V. Sgibneva, V.V. Spitsin. Structural and Functional Characteristics of Caudate Nucleus Neurocytes after Single Irradiation in the Dose of 0,5 Gy 121

M.B. Aliev. Design and Principle of Operation of the Clamping Mechanism Artificial Urinary Sphincter A-1 123

O.P. Gundarova, V.P. Fedorov, N.V. Maslov. Biophysical Foundations Neuron Response to Small Radiation Exposure 126

I.N. Bolshakov, Yu.I. Sheina, V.A Kuznetsov, A.V. Ignatov, G.I. Kaptyuk, A.M. Karapetya. Experimental Complete Transection Spinal Cord and its Bioengineering Reconstruction 130

IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMIC AND JURIDICAL QUESTIONS OF MEDICINE

D.I. Kicha, A.S. Makaryan, I.V. Pachgin. Integration Processes in the Health Care 139

V.G. Dontsov. Material Factor in the Formation of Motivation for the Useful Work of Health Workers 142

V. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF. REVIEWS

A.A. Yashin. Duality of Presentation of Information Signals in Biological Systems: Generalized Kotel'nikov Theorem 146

VI. LITERATURE REVIEWS

A.M. Shnitkov, E.A. Konkina., E.V. Shnitkova. Structural and Functional Features of Cardiovascular System of Foetus and Newborns at Placental Insufficiency 154

A.A. Sergievich, V.V. Chayka, K.S. Golokhvast, P.P. Khoroshikh. About Mechanisms of Biological Activity of the Nano- and Microparticles of Natural Minerals in the Experiment 160

I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-molecular memory model. Basic notions. Types of Memory (Review) 165

I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-Molecular Memory Model. Physical Media Delivery and Storage of Information 171

Y.V. Kukharenko, E.S.Popova. The Role of Microcirculatory Disturbances in the Etiopathogenesis of Periodontal Disease in Patients with Malocclusion (brief literature review) 176

On the 2nd page of the cover drawings to the article authors: I.N. Bolshakov, Yu.I. Sheina, V.A Kuznetsov, A.V. Ignatov, G.I. Kaptyuk, A.M. Karapetya. «Experimental Complete Transection Spinal Cord and its Bioengineering Reconstruction»

On the 3nd page of the cover drawings to the article authors: D.S. Savchenko. Investigation of Genotoxicity and Cytotoxicity of Nanocomposite Highly Dispersed Silica with Silver Nanoparticles

On the 4nd page of the cover: present members of the editorial board

Раздел I

БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

УДК 517.958:57

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ

В.А. ХРОМУШИН*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, В.И. ДАИЛЬНЕВ***, К.Ю. КИТАНИНА*, О.В. ХРОМУШИН****

**Тульский государственный университет, проспект Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012*
***Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Добролюбова, 11, г. Москва, Россия, 127254*
****Министерство здравоохранения Тульской области, 300045, Россия, г. Тула, ул. Оборонная, 114г.*
*****Тульское региональное отделение Академии медико-технических наукул, Смидович, д. 12, г. Тула, Россия, 300012*

Аннотация. В статье изложен опыт выполнения аналитических расчетов в медицине и биологии с использованием математического аппарата алгебраической модели конструктивной логики, созданной с России в 1983 г. В своей основе она является моделью интуитивистского исчисления предикатов, отображающей индуктивную часть мышления – формулирование сравнительно небольшого набора кратких выводов из массивов информации большой размерности. Исходными данными для построения модели является таблица. Каждая строка в этой таблице рассматривается как случай, в котором занесены значения факторов в виде любых числовых значений и результат их воздействия. Результирующая модель представлена набором результирующих составляющих в виде факторов с указанием пределов определения, объединенных знаком конъюнкции (указывающим на совместное воздействие). Каждая результирующая составляющая характеризуется мощностью, являющейся сутью числа строк в таблице, которые соответствуют указанным пределам определения факторов при их совместном действии, определенных алгоритмом алгебраической модели конструктивной логики. Показана оптимальность результата сравнением с тупиковой дизъюнктивной формой, как не допускающей дальнейшее упрощение, при синтезе логической комбинационной схемы. Алгоритм обладает возможностями частичного избегания влияния скрытых переменных, которые медленно эволюционируют во времени.

Приведены основные этапы анализа, включая построение экспертной системы, а также указаны пути дальнейшего совершенствования алгоритма. Алгебраическая модель конструктивной логики по своим возможностям не уступает нейросетевым алгоритмам по аналитическим возможностям, удобна в использовании и не требует этапа обучения. Алгебраическая модель конструктивной логики принципиально отличается от многих известных алгоритмов, в том числе от нейросетевых алгоритмов. Ее использование наряду с другими позволяет достичь большей уверенности в оценке результата.

Ключевые слова: модель, логика, анализ, экспертная система.

EXPERIENCE IN PERFORMING ANALYTICAL CALCULATIONS USING ALGEBRAIC MODEL OF CONSTRUCTIVE LOGIC IN MEDICINE AND BIOLOGY

V.A. KHROMUSHIN*, A.G. LASTOVECKIY**, V.I. DAILINEV***, K.YU. KITANINA*, O.V. KHROMUSHIN****

**Tula State University, 300012, Tula, Russia, Lenin Avenue, 92*
***Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health, 127254, Moscow, str. Dobrolyubova, 11*
****Ministry of the Public Health of the Tula Region, 300045, Russia, Tula str. Defense, 114g.*
*****Tula Regional Branch of the Academy of Medico-Technical Sciences, 300012, Russia, Tula str. Smidovich, 12*

Abstract. This paper describes the experience of analytical calculations in medicine and biology using the mathematical apparatus of algebraic model of constructive logic, created with Russia in 1983. Basically it is a model intuitionism calculus, displaying the inductive part of the thinking - formulation of a relatively small set of summary of the information arrays of large dimension. The initial data to build the model is a table. Each row in this table is treated as a case in which the values of the factors are listed in the form of any numeric value, and the result of their exposure. The resulting model is represented by a set of the resulting components as factors indicating the detection limits, combined mark conjunction (pointing to the joint effect). Each resulting component characterized by the capacity, which is the essence of the number of rows in the table that meet the specified limits of the determining factors in their joint action defined by algebraic model of constructive logic. Optimality is demonstrated by a comparison with a dead-end disjunctive form, as not allowing further simplification in the synthesis of combinational logical schema. The algorithm has the potential partial avoidance of the impact of hidden variables that are slowly evolve over time.

The stages of the analysis, including the building of the expert system, are demonstrated and also the ways of further improvement of the algorithm are specified. An algebraic model of constructive logic of their capabilities is not inferior to neural network algo-

rithms for analytical capabilities, convenient in use and doesn't require the training phase. An algebraic model of constructive logic is fundamentally different from many well-known algorithms including neural network algorithms. Its use along with other allows to reach greater confidence in the assessment of the results.

Key words: model, logic, analysis, expert system.

Алгебраическая модель конструктивной логики (АМКЛ) разработана в России в 1983 году и предназначена для построения многофакторной нелинейной математической модели [1]. В последние 15 лет она используется для анализа в медицине и биологии [2]. Наряду с этим АМКЛ используется для построения экспертных систем [3,4].

АМКЛ в своей основе является моделью интуитивистского исчисления предикатов, отображающей индуктивную часть мышления – формулирование сравнительно небольшого набора кратких выводов из массивов информации большой размерности. С общей точки зрения систему можно применять как средство, согласующее информационные каналы исследуемого объекта и пользователя [1-5]. С философской точки зрения АМКЛ обеспечивает отыскание закономерностей в хаосе.

Алгоритм АМКЛ отдалённо напоминает синтез цифровых автоматов с нахождением тупиковой дизъюнктивной формы и по этой причине использует её терминологию. Только в данном случае факторы представлены любыми числовыми значениями, а не только 0 или 1 [9].

Исходными данными для построения модели является таблица. Каждая строка в этой таблице рассматривается как случай, в котором занесены значения факторов (в факторных столбцах) и результат их воздействия (в целевом столбце).

Результирующая модель представлена набором результирующих составляющих в виде факторов с указанием пределов определения, объединенных знаком конъюнкции (указывающим на совместное воздействие). Каждая результирующая составляющая характеризуется мощностью (W), являющейся сутью числа строк в таблице, которые соответствуют указанным пределам определения факторов при их совместном действии.

Результирующие логические выражения характеризуют сочетанные факторы (с указанием пределов определения каждого из них) по их мощности как степени влияния на результат.

В качестве примера в табл. 1 приведена математическая модель по гестозам [3].

Алгоритм АМКЛ позволяет:

1. Построить математическую модель с минимальным числом результирующих составляющих, дизъюнктивно объединенных между собой.

2. Определить сочетание факторов (показанных через знак &) и пределы их определения без участия исследователя.

3. Определить мощность каждой результирующей составляющей (W), численно равной числу строк, на которых выполняется условие определения переменных этой результирующей составляющей.

4. Исключить отдельные избыточные факторы (как это показано в примечании в рассматриваемом примере), без которых математическая модель может быть построена.

АМКЛ обладает возможностями частичного избегания влияния скрытых переменных (отсутствующих в исходной таблице), которые медленно эволюционируют во времени [1].

Алгоритм реализован на языке Visio C++ и не имеет ограничений по числу строк в таблице. В частности, для анализа смертности населения Тульского региона за 6 лет число анализируемых случаев доходило до 160 000.

Этапы анализа приведены на рис. 1.

На каждом этапе анализа используется специально созданное программное обеспечение, облегчающее выполнение аналитических работ и расширяющие возможности аналитика.

Таблица 1

Математическая модель по гестозам

Переменная цели: X1.
Значение цели: 1 (наличие гестоза).
Маска: отсутствует.
Совпало целевых и нецелевых строк: 0.

Результирующие составляющие математической модели
1. W= 57. (0< X4 < 2)
2. W= 6. (307< X15 < 318) & (0< X4 <= 3)
3. W= 4. (280< X15 < 283) & (0< X4 < 3)
4. W= 4. (17<= X2 < 19) & (1< X5 <= 2)
5. W= 4. (139< X16 < 141) & (1< X5 <= 2)
6. W= 3. (34< X2 < 36) & (0< X4 < 4)
7. W= 3. (36< X17 < 36,2) & (1< X5 <= 2)
8. W= 3. (35,1 < X17 < 35,4) & (0< X4 <= 3)
9. W= 2. (182< X3 < 185)
10. W= 2. (164< X3 < 166) & (34< X17 < 34,8) & (1< X5 <= 2)
11. W= 2. (132< X16 < 134) & (1< X5 <= 3)
12. W= 2. (40< X2 <= 41)
13. W= 2. (122< X16 < 124) & (0< X4 <= 4)
14. W= 2. (297< X15 < 301) & (162< X3 < 170)
15. W= 2. (29< X2 < 31) & (2< X4 <= 3)
16. W= 2. (181< X15 < 186) & (0< X4 <= 3)
17. W= 2. (33< X2 < 36) & (2< X4 < 4)
18. W= 2. (34,7< X17 < 34,9) & (0< X4 <= 3)
19. W= 2. (240< X15 < 244) & (119< X16 < 123)
20. W= 2. (32,3< X17 < 32,5) & (0<= X9 < 1)
21. W= 2. (43,6 < X17 < 44)
22. W= 2. (34,2< X17 < 34,6) & (1< X5 <= 2)
23. W= 2. (340< X15 < 346)
24. W= 2. (129< X16 < 131) & (181< X15 < 200)
25. W= 2. (40,2< X17 < 40,4) & (242< X15 < 326)
26. W= 2. (36,9< X17 < 37,3) & (301< X15 < 318)
27. W= 1. (221< X15 < 223) & (0< X4 <= 3)
28. W= 1. (97< X16 < 99)
29. W= 1. (207< X15 < 209) & (163< X3 < 168)
30. W= 1. (302< X15 < 304)
31. W= 1. (33< X17 < 33,2) & (127< X16 < 139)
32. W= 1. (221< X15 < 223) & (1<= X6 < 2)
33. W= 1. (40< X17 < 40,2) & (154< X3 < 170)
34. W= 1. (42,2< X17 < 42,4) & (1< X6 <= 3)
35. W= 1. (181< X15 < 184) & (1< X11 <= 3)
36. W= 1. (33,9< X17 < 36,5) & (209< X15 < 211) & (1<= X6 < 3)
37. W= 1. (40,2 < X17 < 40,4) & (0< X10 <= 2)
38. W= 1. (38,8 < X17 < 39) & (125< X16 < 130)
39. W= 1. (36,5< X17 < 36,7) & (164< X3 < 169)
40. W= 1. (121< X16 < 127) & (25< X2 < 29) & (2< X4 <= 4)
41. W= 1. (250< X15 < 252) & (31,7<= X17 < 36,4)
42. W= 1. (144< X16 <= 146) & (32,7<= X17 < 38,9)
43. W= 1. (299< X15 < 301)
44. W= 1. (231< X15 < 234) & (0< X11 < 3)
45. W= 1. (315< X15 < 317) & (22<= X2 < 35)
46. W= 1. (331< X15 < 333)
47. W= 1. (38,6< X17 < 38,8) & (165< X3 <= 175)
48. W= 1. (151< X16 < 158)
49. W= 1. (127< X16 < 129) & (190< X15 < 196)
50. W= 1. (148< X16 < 150)
51. W= 1. (28,9< X17 < 29,7) & (16< X2 < 33)

Примечание: 1. Алгоритм построения АМКЛ исключил факторы 7, 8, 12, 13, 14. 2. Жирной чертой отделены главные (наиболее мощные) результирующие составляющие, определенные по методике, изложенной в публикации. Для выполнения этой операции создана программа, реализующая два алгоритма выделения главных составляющих [6,10]

Накопление массивов данных (например, в регистрах по проблемным направлениям здравоохранения) сопровождается тщательной верификацией каждой вносимой записи, что является обычным правилом ведения регистров. В частности, для ведения регистра смертности в составе программного обеспечения, созданного в рамках международного проекта, используется модуль acme.exe (CDC, USA), позволяющий безошибочно автоматически определять первоначальную причину смерти. Наряду с этим для верификации результата используется метод аналитического тестирования [7]. Эти меры позволяют достичь высоких показателей достоверности.

На этапе предварительного анализа исследователь определяется с выбором факторов, используемых для построения АМКЛ. С этой целью анализируется каждый фактор по отдельности путем его изменения от минимального значения до максимального с оценкой его влияния на результат. С помощью специального программного обеспечения строятся графики по которым наглядно видно влияния анализируемого фактора на результат и точки его максимального проявления.

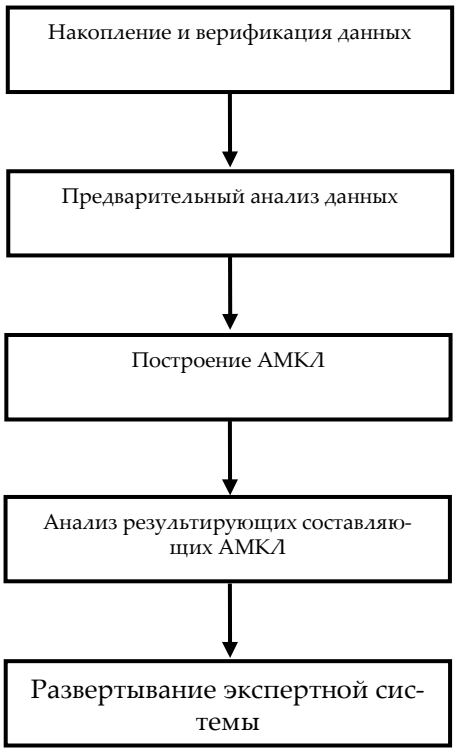
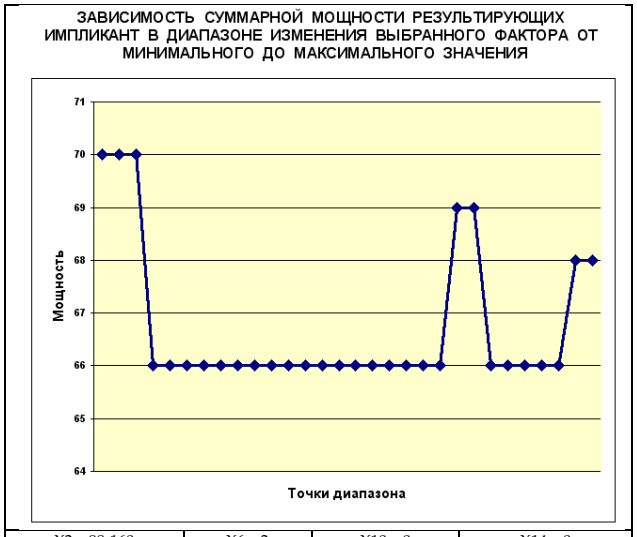


Рис. 1. Этапы анализа

Следует отметить, что алгоритм АМКЛ позволяет исключить ряд факторов, без которых можно построить математическую модель. Но это не может в полной степени заменить предварительный анализ, на этапе которого выбираются факторы для дальнейшего анализа. Иначе результирующая математическая модель будет излишне детализирована, что затруднит этап интерпретации результата.

Процедура построения математической модели с помощью созданного программного обеспечения сводится к импорту исходного массива данных, выбора фактора, принятого в качестве цели, указание целевого значения и запуска на построение математической модели. Многолетняя практика работы с программой показывает, что с ней могут работать не подготовленные пользователи.

На следующем этапе с помощью специально созданного программного обеспечения осуществляется анализ каждого фактора в полученной математической модели в части его влияния на максимальную суммарную мощность, которая также необходима для построения экспертной системы. При этом суммарная мощность результирующих составляющих не может быть получена простым суммированием мощностей каждой результирующей составляющей. Причиной этому является не перекрывающиеся по пределам определения значения факторов в результирующих составляющих и их разный состав. В результате этого анализа строятся графики для каждого фактора, как это показано на рис. 2.



X2 = 98-160	X6 = 2	X10 = 0	X14 = 0
X3 = 165	X7 = 2	X11 = 0	X15 = 310
X4 = 1	X8 = 1	X12 = 0	X16 = 120
X5 = 2	X9 = 0	X13 = 1	X17 = 36,1

Рис. 2. Влияние фактора X2

График показывает влияние фактора на суммарную мощность при его изменении от минимального значения до максимального при заданных значения остальных факторов (чаще всего выбираются максимальные значения, определенные на этапе предварительного анализа).

Одновременно с этим на этом этапе с помощью этого программного обеспечения выгружаются данные, включая рассчитанную суммарную мощность, для загрузки в экспертную систему.

Результат экспертной оценки рассчитывается программой по предъявленным значениям задействованных факторов (рассматриваемому случаю). Алгоритм программы предусматривает суммирование мощностей тех результирующих составляющих математической модели, для которых предъявленные значения находятся в пределах определения ее факторов. Вероятность результата вычисляется делением мощности, полученной в ходе указанного вычисления, на максимально возможную мощность (выраженной в процентах).

АМКЛ по своим возможностям не уступает нейросетевым алгоритмам, как это показано в работе [8]. Она не требует этапа обучения и удобна для построения экспертной системы. Тем не менее, это не главное его достоинство. АМКЛ основана на логике предикатов и принципиально отличается от многих известных алгоритмов (в частности, от нейросетевых алгоритмов). Это является его главной

ценностью, поскольку достижение результата принципиально разными средствами позволяет достичь большей уверенности в нем.

АМКЛ обладает высокими характеристиками. Программное обеспечение позволяет обрабатывать массивы до 255 переменных и строит достаточно оптимальную математическую модель. Сравнительный анализ результатов тупиковой дизъюнктивной формы, полученной в результате синтеза комбинационной логической схемы, и АМКЛ, для которой 0 и 1 являются частным случаем, указывает на полное их совпадение [9]. В тоже время для данных, представленных произвольным числом (не только 0 или 1), задача получения оптимального результата является более сложной задачей.

Проводимые с помощью АМКЛ аналитические работы чаще всего выполнялись для проведения системного анализа с выявлением причинно-следственных связей в медицине и биологии. Среди выполненных аналитических работ можно выделить следующие:

1. Анализ рождаемости и смертности, в том числе от дорожно-транспортных происшествий, с целью выявления закономерностей и слабых мест, проводимый на основе данных регистров рождаемости и смертности населения Тульской области [11,12,20].

2. Результаты анализа данных государственного медико-дозиметрического регистра по Тульской области с выявлением заболеваемости и смертности на территориях с правом на отселение [11,13,14].

3. Анализ распространенности листериоза среди различных групп населения и видов животных с определением их роли как источников инфекции [15,16].

4. Исследования, направленные на изучение шунгитовой породы, позволило установить ряд важных закономерностей [17,18]. Так в работе [17] впервые выявлены и обоснованы причинно-следственные связи между изменениями вирулентных свойств бактерий, являющихся этиологическими агентами гнойно-воспалительных заболеваний под действием ароматических, алифатических и гетероциклических углеводородов в составе шунгита. С помощью АМКЛ впервые установлены структурные группы органических соединений, ответственных за различные типы биологической активности органической массы шунгитовой породы в работе [18].

5. Системный анализ особенностей состояний функций женского организма в норме и при паталогии [19].

6. В работе [8] было проведено тестирование экспертных систем на основе АМКЛ и обученной *нейронной сети* (НС) с помощью программы Panalyzer, в которой реализованы автоматическая стратегия и тактика обучения, обеспечивающих оптимальное изменение параметров обучения для достижения поставленной цели. При этом НС имела число нейронов 5, число тактов обмена 2, допустимое отклонение 5% и была полностью обучена через 231775 такт. В результате тестирования экспертных систем был сделан вывод, что АМКЛ лучше распознает класс здоровых (89%) по сравнению с 72,2% для НС и хуже распознает класс больных (75%) по сравнению с 81,2% для НС. Учитывая близость результатов и ограниченное число случаев, автор пришел к выводу, что АМКЛ обладает большей значимостью и предпочтительностью использования для построения экспертной системы [8].

Оценивая перспективность возможных направлений использования АМКЛ в медицине и биологии следует отметить задачи оптимизации действий по ускорению достижения требуемого результата. Для таких многофакторных задач имеется много альтернативных путей достижения результата. Все остальные пути будут оцениваться как не достижение результата. Эти пути достижения и не достижения результата вместе со значениями факторов заносятся в исходную таблицу. В результате построения модели наиболее мощные результирующие составляющие будут указывать на первоочередные действия, которые необходимо выполнять для достижения положительного результат. В случае не получения результата с предыдущей более мощной результирующей составляющей выполняют действия соответствующие следующей менее мощной результирующей составляющей.

Предложенная стратегия действий подтверждается работой [9]. В ней в качестве исходных данных использован последовательный ряд двоичных чисел, в которых выделены те, которые соответствуют достижению результата. Результирующая модель, полностью совпадающая с дизъюнктивной тупиковой формой, показывает оптимальность покрытия целевых строк при наименьшем числе факторов в результирующих составляющих АМКЛ.

Дальнейшее совершенствование АМКЛ направлено, прежде всего, на стремление получить более компактную модель. Первоначальный алгоритм осуществляет построение модели в едином вычислительном цикле и сужает возможности модификации модели по обеспечению большей компактности. По этой причине работы по совершенствованию АМКЛ предусматривают первоначальное формирование точечного пространства с последующим получением результирующих составляющих [5].

Выводы. Накопленный в последнее десятилетие опыт работы с АМКЛ указывает на возможность использования данного математического аппарата для выявления причинно-следственных связей и построения экспертных систем в медицине и биологии.

Литература

1. Щеглов, В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем / В.Н. Щеглов // Автореферат кандидата технических наук.– Ленинград: Технологический институт им. Ленсовета.– 1983.– 20 с.

2. Хромушин, В.А. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики / А.А. Хадарцев, О.В. Хромушин, Т.В. Честнова.– Тула: Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал, (2011.– N1, публикация 3–2), http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf.

3. Хромушин, В.А. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов / В.А. Хромушин, М.В. Паньшина, В.И. Даильнев, К.Ю. Китанина, О.В. Хромушин/ Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал).– 2013.– N 1, публикация 1–1, http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/ExpSys.pdf.

4. Хромушин, В.А. Использование алгебраической модели конструктивной логики при построении экспертных систем / В.А. Хромушин, В.В. Махалкина // Вестник новых медицинских технологий.– 2009.– N 3.– С. 40–41.

5. Хромушин, В.А. Алгоритмы и анализ медицинских данных / А.А. Хадарцев, В.Ф. Бучель, О.В. Хромушин // Учебное пособие.– Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2010.– 123 с.

6. Хромушин, В.А. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики /

В.А. Хромушин, В.В. Махалкина // Вестник новых медицинских технологий.– 2009.– N 3.– С.39-40.

7. Хромушин, В.А. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров / В.А. Хромушин, К.А. Хадарцева, И.Ю. Копырин, О.В. Хромушин // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– N 4.– С.252–253.

8. Махалкина, В.В. Обработка слабоструктурированной информации при построении базы знаний экспертной системы микроэлементных нарушений у человека / В.В. Махалкина // Автореферат кандидата биологических наук.– Тула: ТулГУ, 2009.– 23 с.

9. Хромушин, В.А. Сравнительный анализ алгебраической модели конструктивной логики / В.А. Хромушин// Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал).– 2013.– N 1, публикация 1–19, http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf.

10. Хромушин, О.В. Способ выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики / О.В. Хромушин.– Тула: Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал).– 2012.– N 1, публикация 1–2, http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3966.pdf.

11. Хромушин, В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах / В.А. Хромушин // Автореферат на соискание ученой степени доктора биологических наук.– Тула: НИИ новых медицинских технологий, 2006.– 44 с.

12. Мартыненко, П.Г. Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики / П.Г. Мартыненко, В.Г. Волков, В.А. Хромушин // Вестник новых медицинских технологий.– 2009.– № 1.– С. 210–211.

13. Щеглов, В.Н. Логические модели структур заболеваний за 1986-1999 годы участников ликвидации аварии на ЧАЭС и/или мужчин, проживающих в пораженной зоне и имеющих злокачественные новообразования органов дыхания / В.Н. Щеглов, В.Ф. Бучель, В.А. Хромушин // Радиация и риск.– 2002.– № 13.– С. 56–59.

14. Хромушин, В.А. Информационно-аналитическая база Государственного медико-дозиметрического регистра по Тульской области / Хромушин В. А., Щеглов В. Н., Бучель В. Ф.//Сборник трудов «Экологические проблемы Тульского региона».– Тула, 2002.– С.126–130.

15. Честнова, Т.В. Контекстно-развивающаяся база данных для логической интеллектуальной системы, используемой в здравоохранении / Т.В. Честнова, В.Н. Щеглов, В.А. Хромушин // Эпидемиология и инфекционные болезни.– 2001.– №4.– С. 38–40.

16. Честнова, Т.В. Системный анализ и управление микробиологическим мониторингом при листериозе / Т.В. Честнова // Автореферат доктора биологических наук.– Тула: ТулГУ, 2003.– 36 с.

17. Прокопченков, Д.В. Системный анализ химического состава шунгитовой породы, как основы ее биологической активности / Д.В. Прокопченков // Автореферат кандидата биологических наук.– Тула: ТулГУ, 2008.– 26 с.

18. Серегина, Н.В. Системный анализ изменений вирулентных свойств условно-патогенных бактерий при взаимодействии их с природными биологически активными веществами / Н.В. Серегина // Автореферат кандидата биологических наук.– Тула: ТулГУ, 2008.– 27 с.

19. Хадарцева, К.А. Системный анализ параметров вектора состояния организма женщин репродуктивного возраста при акушерско-гинекологической патологии / К.А. Хадарцева // Автореферат доктора медицинских наук.– Тула: ТулГУ, 2009.– 43 с.

20. Дейнеко, Д.А. Выявление некоторых механизмов повреждающего фактора при наезде автомобиля на пешехода при осуществлении судебно-медицинской экспертизы / Д.А. Дейнеко, М.В. Лебедев // Социальные аспекты здоровья населения. Электронный журнал.– 2013.– Т. 31.–№3.– С. 16.

References

1. Shcheglov VN. Algebraicheskie modeli konstruktiv-noy logiki dlya upravleniya I optimizatsii khimiko-tekhnologicheskikh sistem [dissertation]. Leningrad (Lenin-grad region): Tekhnologicheskiy institut im. Lensoveta; 1983. Russian.

2. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [The review of analytic works with the application of constructive logic model development]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2011 [cited 2011 Aug 16];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru /VNMT/Bulletin/ E2011-1/LitObz.pdf

3. Khromushin VA, Pan'shina MV, Dail'nev VI, Kitanina VI, _Khromushin OV. Postroenie ekspertnoy sistemy na osnove algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki na primere gestozov [Makingup an expert system on the basisof algebraic model of constructive logics on example gestosys]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2013 [cited 2013 Jan 3];1:[about 10 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/ExpSys .pdf.

4. Khromushin VA, Makhalkina VV. Ispol'zovanie algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki pri postroenii ekspertnykh sistem [The Use to Algebraic Model of the Constructive Logic at Building of the Expert Systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):40-1. Russian.

5. Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel' VF, Khromushin OV. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2010. Russian.

6. Khromushin VA, Makhalkina VV. Obobshchennaya otsenka rezul'tiruyushchey algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [The generalised estimation of resulting algebraic model of the constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):39-40. Russian.

7. Khromushin VA, Khadartseva KA, Kopyrin IYu, Khromushin OV. Metod analiticheskogo testirovaniya v verifikatsii dannykh meditsinskikh registrov [The method of analytical testing in verifying of medical register data]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):252-3. Russian.

8. Makhalkina VV. Obrabotka slabostrukturirovannoy informatsii pri postroenii bazy znaniy ekspertnoy sistemy mikroelementnykh narusheniy u cheloveka [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2009. Russain.

9. Khromushin VA. Sravnitel'nyy analiz algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Comparative analysis of algebraic model of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elek-tronnyy zhurnal) [Internet]. 2013 [cited 2013 Aug 12];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf. Russian.

10. Khromushin OV. Sposob vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostavlyayushchikh v algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [The method of separation of main resultant components in the algebraic model of constructive logic]. Vestnik

novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2012 [cited 2013 May 15];1:[about 6 p.]. Russian. Available from:http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3966.pdf.

11. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh / V.A. Khromushin [dissertation]. Tula (Tula region): NII novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.

12. Martynenko PG, Volkov VG, Khromushin VA. Prognozirovanie prezhdevremennykh rodov: rezul'taty algebraicheskogo modelirovaniya na osnove konstruktivnoy logiki [The prognosis of premature labor: results of algebraic simulation on basis of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(1):210-1. Russian.

13. Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Logicheskie modeli struktur zabolevaniy za 1986-1999 gody uchastnikov likvidatsii avarii na ChAES i/ili muzhchin, prozhivayushchikh v porazhennoy zone i imeyushchikh zlokachestvennye novoobrazovaniya organov dykhaniya. Ra-diatsiya i risk. 2002;13:56-9. Russian.

14. Khromushin VA, Shcheglov VN, Buchel' VF. Informatsionno-analiticheskaya baza Gosudarstvennogo mediko-dozimetricheskogo registra po Tul'skoy oblasti. Sbornik trudov "Ekologicheskie problemy Tul'skogo regiona". Tula; 2002. Russian.

15. Chestnova TV, Shcheglov VN, Khromushin VA. Kontekstno-razvivayushchayasya baza dannykh dlya logicheskoy intellektual'noy sistemy, ispol'zuemoy v zdravookhranenii. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2001;4:38-40. Russian.

16. Chestnova TV. Sistemnyy analiz i upravlenie mikrobiologicheskim monitoringom pri listerioze [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2003. Russian.

17. Prokopchenkov DV. Sistemnyy analiz khimicheskogo sostava shungitovoy porody, kak osnovy ee biologicheskoy aktivnosti [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2008. Russian.

18. Seregina NV. Sistemnyy analiz izmeneniy virulentnykh svoystv uslovno-patogennykh bakteriy pri vzaimodeystvii ikh s prirodnymi biologicheski aktivnymi veshchestvami [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2008. Russian.

19. Khadartseva KA. Sistemnyy analiz parametrov vektora sostoyaniya organizma zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri akushersko-ginekologicheskoy patologii [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2009. Russian.

20. Deyneko DA, Lebedev MV. Vyyavlenie nekotorykh mekhanizmov povrezhdayushchego faktora pri naezde avtomo-bilya na peshekhoda pri osushchestvlenii sudebno-meditsinskoy ekspertizy. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. Elektronnyy zhurnal. [Internet]. 2013;31(3):16. Russian.

УДК 616-092.4

ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.В. ЕСЬКОВ*, Ю.В. НИКИТИНА**, Н.А. ДУДИН*

ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийский автономного округа Югры», пр. Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628400

***МБУЗ «Клиническая городская больница №1», ул.Губкина,1, г.Сургут, ХМАО-Югра, Россия, 628415*

Аннотация. Активное развитие диагностической базы медицинских инструментальных исследований диктует необходимость внедрения нового методического обеспечения. Сейчас это можно осуществить на базе системного анализа и синтеза с целью идентификации информационной значимости клинико-диагностических критериев квазистационарных состояний системы гемостаза. Такая задача наиболее успешно решается на основе нового направления системного анализа и синтеза, управления и обработки информации в доказательной медицине: идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека в аспекте теории хаоса и самоорганизации, и компартментно-кластерной теории биосистем. Согласно данным классической статистики наиболее эффективное лечение у больных 3 группы, при этом и вторая группа даёт существенный эффект. В результате идентификации объемов квазиаттракторов лучшие результаты по изменению rX и xV получены у больных 2 группы, в третьей группе данные менее выражены. Согласно данных анализа матриц межаттракторных расстояний выявлено наибольшее увеличение расстояний (Zij) между хаотическими центрами квазиаттракторов в третьей группе, что свидетельствует о более эффективном консервативном лечении в третьей группе по сравнению с 1 и 2 группами.

Ключевые слова: плазменное звено гемостаза, фазовое пространство, квазиаттрактор, ишемия нижних конечностей.

CHAOTIC DYNAMICS OF THE PLASMA HEMOSTASIS PRAMETERS IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA SYNDROME

V.V. ESKOV*, Y.V. NIKITINA**, N.A. DUDIN*

**Surgut State University, 628400, Russia, Surgut, Lenin Avenue, 1*

***Clinical Hospital № 1, 628415, Russia, Yugra, Surgut, Gubkin Street, 1*

Abstract. Active development of medical diagnostic base of instrumental studies demands the introduction of a new methodological support. Now it can be done on the basis of system analysis and synthesis of information to identify the significance of clinical diagnostic criteria for quasi-stationary states of the hemostatic system. Such a task is most successfully solved by the new trend of system analysis and synthesis, management and processing of information in evidence-based medicine: identification of quasi-attractors parameters of the human body state vector in terms of the theory of chaos and self-organization, and compartment-cluster theory of biological systems. According to classical statistics, the most effective treatment we observe in the third group patients, while the second group makes a significant impact too. As a result, the volume of quasi-attractors identify the best results in a change rX and xV obtained from

the second group patients, in the third group the data are less evident. According to the data analysis of interattractors distances matrices showed the greatest increase in the distances (Zij) between the chaotic centers of the quasi-attractors in the third group, that shows a more effective conservative treatment in the third group than in group 1 and group 2.

Key words: plasma hemostasis, phase space, quasi-attractor, lower limb ischemia.

Нарушения в системе гемостаза являются одним из важнейших патогенетических факторов развития острых и хронических нарушений кровообращения при атеросклеротических поражениях магистральных сосудов нижних конечностей. У больных с критической ишемией этот фактор может оказывать существенное влияние на течение и прогноз заболевания и во многом определяет неудовлетворительные результаты реконструктивных операций на сосудистом русле, когда имеются предпосылки для рецидивирующего острого тромбоза шунтов. Это сопровождается увеличением количества повторных операций, вплоть до выполнения вынужденных ампутаций конечности. Для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с критической ишемией требуется комплексный подход, основанный на учете имеющихся нарушений в системе гемостаза.

К сожалению, до настоящего времени нет единого взгляда на значимость тех или иных факторов риска и стандартизированных подходов к оценке величины тромбогенной опасности, поскольку невозможно определить в каждом клиническом случае их критичность. В публикациях различных авторов делаются акценты на особенностях оперативного вмешательства и применяемого наркоза либо на детализацию преимущественно приобретенных факторов риска. Стандартом профилактики послеоперационных тромбозов у больных с окклюзионными процессами артериального русла в настоящее время является использование антикоагулянтов прямого действия. Их применение снижает частоту ретромбозов, однако для достижения максимальной эффективности и безопасности профилактики необходим учет выраженности и коррекции нарушений в плазменном звене гемостаза.

Современный этап развития естествознания в целом и клинической медицины, в частности, характеризуется активным внедрением наряду с существующими двумя (детерминистским и стохастическим) подходами инновационного третьего подхода, базирующегося на *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС).

Цель исследования – изучение динамики поведения *квазиаттракторов* (КА) вектора состояний плазменного звена системы гемостаза человека при критической ишемии нижних конечностей, на основе изучения характеристик квазиаттракторов методами системного анализа и синтеза.

Применение методов системного анализа и синтеза в медицинских исследованиях – наименее разработанные в клинической практике подходы клинической кибернетики, внедрение которых является актуальной задачей современного этапа биомедицинских исследований [1-3].

Активное развитие диагностической базы медицинских инструментальных исследований диктует необходимость внедрения нового методического обеспечения. Сейчас это можно осуществить на базе системного анализа и синтеза с целью идентификации информационной значимости клинико-диагностических критериев квазистационарных состояний системы гемостаза. Такая задача наиболее успешно решается на основе нового направления системного анализа и синтеза, управления и обработки информации в доказательной медицине: идентификации параметров КА вектора состояния организма человека в аспекте теории хаоса и самоорганизации, и компартментно-кластерной теории биосистем [1-3].

Системный синтез позволяет решать задачи выделения наиболее значимых диагностических признаков, которые в системном синтезе определяются как собственно параметры порядка. Характеристики КА в фазовом пространстве (интегративные параметры интервалов устойчивости организма), существенно зависят от стадии и степени выраженности патологических нарушений [3]. При этом важно учитывать количественную меру приближенности исследуемой системы к хаосу [4,5]. Идентификация с помощью инновационных подходов в рамках ТХС параметров порядка и расстояний между центрами квазиаттракторов в фазовом пространстве состояний организма, с использованием методов системного синтеза в рамках компартментно-кластерной теории биосистем, представляет возможность дать принципиально новую трактовку теоретического описания динамики патологического процесса [6-8].

Материалы и методы исследования. Исследования проводились у 108 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, поступивших в сосудистое отделение МБУЗ «КГБ №1» г. Сургута, ХМАО-Югры.

Лабораторная диагностика выполнялась на базе КДЛ больницы до и после лечения. В зависимости от проводимого консервативного лечения больные делились на три группы: 1 группа пациенты получавшие в послеоперационном периоде аспирин, пентоксифиллин, реополиглюкин; 2 группа – пациенты получавшие в послеоперационном периоде аспирин, плавикс, пентоксифиллин, реополиглюкин; 3 группа – пациенты получавшие в послеоперационном периоде аспирин, плавикс, гепарин, пентоксифиллин, реополиглюкин. Мужчин было обследовано 94, женщин 14. Возраст от 40 до 65, в среднем 52,5 лет. Из них у 34 больных была 3 степень и у 60 больных – 4 степень заболевания по А.В. Покровскому. У всех больных выполнена операция бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава аллотрансплантатом. В данном материале представлено исследование плазменного звена гемостаза: ПТ (протромбиновое время по Квику) – PT, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) – APTT, ТВ (тромбиновое время) – test thrombin, МНО (международное нормализованное отношение) – INR. В работе использовалось следующее оборудование: анализатор для исследования системы гесостаза: «CA-1500» («Sysmex», Япония). Для выполнения исследований забиралась кровь из локтевой вены натощак в вакуумные одноразовые пробирки с цитратом натрия. Условия взятия, транспортировки, первичной обработки образцов проводились согласно требований ГОСТ Р 53079.4-2008 «Обеспечение качества клинических лабораторных исследований», часть 4 – правила ведения преаналитического этапа. Исследование параметров гемостаза оценивали до лечения и после проведенного консервативного лечения.

Статистическая обработка проводилась с учетом распределения признаков в группах: в случае нормального распределения, с использованием t-критерия Стьюдента, если выборки не подчинялись нормальному закону распределения по тесту Колмогорова – Смирнова, то вычисляли медиа-

ны и использовали непараметрический тест Вилкоксона.

Анализ результатов параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния плазменного звена системы гемостаза производилась с помощью зарегистрированной программы «Идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве» и программного продукта «Klasters».

Результаты и их обсуждение. Оценка параметров плазменного звена гемостаза проводилась с учетом того, что организм человека является системой с множеством уровней организации и управления. Работа различных функциональных систем организма, оптимальное управление со стороны ВНС всеми ФСО обеспечивает гомеостаз, т.е. поддержание основных параметров организма в определенных жизненно-необходимых пределах, соответствующих саногенезу. Описать такие процессы возможно, если использовать медико-кибернетический подход с позиции системного анализа и биоинформационного анализа, в рамках которого важно определить иерархические уровни организации управления как отдельными ФСО, так и их комплексами в общей системе управления гомеостазом организма [6-8].

Таблица 1

Результаты лабораторного исследования плазменного звена гемостаза у больных первой группы (n=36)

Показатели	Референтные значения (норма)	Единицы измерения	Среднее значение нормы	До лечения	После лечения	Значение *p*
ПТ	70-130	%	85± 6,5	91,51±1,09	95,56±2,29	0,411*
АЧТВ	26-40	секунды	33± 6,7	36,0±1,08	34,95±0,88	0,303*
ТВ	14-21	секунды	17,5± 1,23	18,71±0,2	18,07±0,16	0,025
МНО	0,8-1,3	у.е.	1,05± 0,09	1,02±0,01	1,00±0,02	0,000

Примечание: n – количество обследуемых; ПТ – протромбиновый тест по Квику, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение; *p* – критерий достоверности (*– *p*>0,05)

Таблица 2

Результаты лабораторного исследования плазменного звена гемостаза у больных второй группы (n=36)

Показатели	Референтные значения (норма)	Единицы измерения	Среднее значение нормы	До лечения	После лечения	Значение *p*
ПТ	70-130	%	85± 6,5	91,59±2,62	97,72±2,10	0,000
АЧТВ	26-40	секунды	33± 6,7	37,35±0,53	36,02±0,63	0,026
ТВ	14-21	секунды	17,5± 1,23	18,81±0,33	18,13±0,18	0,056*
МНО	0,8-1,3	у.е.	1,05± 0,09	1,04±0,01	1,07±0,02	0,088*

Примечание: n – количество обследуемых; ПТ – протромбиновый тест по Квику, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение; *p* – критерий достоверности (* – *p*>0,05)

1. Результаты исследований больных первой группы представленны в табл. 1. Очевидно, что до лечения все показатели находились в рамках нормальных значений. В процессе проведенного лечения отмечена незначительная отрицательная динамика: снижение АЧТВ (на 3%), ТВ (на 3,4%), МНО (на 2%) и повышение ПТ (на 4,4%). Достоверно значимые изменения после проведенного лечения характерны только для ТВ и МНО (*p*<0,005), т.е после лечение состояние плазменного звена гемостаза сдвинулось в сторону гиперкоагуляции.

По данным хаотической динамики ВСОЧ, приведенным в табл. 4, биоинформационный анализ исследования плазменного звена гемостаза у больных первой группы выявил определённую тенденцию в динамике параметров квазиаттракторов в процессе консервативного лечения: показатель асимметрии (rX) после лечения увеличился в 3,5 раза; с увеличением расстояния между геометрическим центром квазиаттрактора и статистическим центром квазиаттрактора, у пациентов первой группы после лечения, увеличился и показатель объема параллелепипеда Vx (в 2,9 раза), внутри которого находится квазиаттрактор поведения вектора состояния плазменного звена гемостаза. Полученные данные биоинформационного анализа по пациентам первой группы совпадают с данными классической статистики: в процессе лечения наблюдается сдвиг плазменного звена гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

2. Результаты исследований больных второй группы приведены в табл. 2. Все лабораторные значения до лечения во 2 группе, также как и в первой, находятся в рамках нормальных значений.

В процессе проведенного лечения положительная динамика отмечается незначительно: увеличение МНО на 2,8%. По остальным параметрам отмечена отрицательная динамика: снижение АЧТВ (на 3,6%) и ТВ (на 3,6%), повышение ПТ (на 6,7%). При этом достоверно значимые отличия выявлены по ПТ и АЧТВ, (p<0,005).

По данным табл. 4, общий показатель ассиметрии (rX) после лечения уменьшился в 12,6 раз. Это указывает на уменьшение разброса стохастических и хаотических параметров КА вектора состояния плазменного звена гемостаза в процессе лечения. С уменьшением расстояния между геометрическим центром КА и статистическим центром КА, у пациентов второй группы после лечения, уменьшился и показатель объема параллелепипеда xV (в 3,2 раза), внутри которого находится КА поведения вектора состояния плазменного звена гемостаза. Сравнение данных биоинформационного анализа с данными классической статистики дает следующие результаты: если показатели классической статистики изменились разнонаправлено, то по данным биоинформационного анализа состояние плазменного звена гемостаза значительно сдвинулось в сторону гипокоагуляции. Это говорит о более результативном итоге консервативного лечения пациентов второй группы по сравнению с первой.

3. Результаты исследований больных третьей группы демонстрируют в отличие от вышепредставленных более положительную динамику: повышение АЧТВ на 27%, МНО на 2,8% и, в отличие от 1 и 2 группы, повышение ТВ на 0,3% (в предыдущих было снижение) и снижение ПТ (в предыдущих было повышение) на 10,5%, Таким образом, все показатели исследования плазменного звена гемостаза в третьей группе после лечения, находятся в пределах нормальных значений. Достоверно значимые отличия характерны для АЧТВ и МНО, что говорит о достоверности изменений гемостаза в сторону гипокоагуляции.

Оценка исследования плазменного звена гемостаза методом многомерных фазовых пространств в 3 группе (таб.4) указывает на увеличение разброса стохастических и хаотических параметров КА вектора состояния плазменного звена гемостаза в процессе лечения. Но расстояние между геометрическим центром КА [5,6] и статистическим центром КА xV, в отличие от rX, у пациентов третьей группы после лечения, уменьшилось – в 1,4 раза (на 26%).

Таблица 3

Результаты лабораторного исследования плазменного звена гемостаза у больных третьей группы (n=36)

Показатели	Референтные значения (норма)	Единицы измерения	Среднее значение нормы	До лечения	После лечения	Значение *p*
ПТ	70-130	%	85± 6,5	100,87±2,21	91,38±1,03	0,885*
АЧТВ	26-40	секунды	33± 6,7	32,17±0,84	40,87±1,21	0,000
ТВ	14-21	секунды	17,5± 1,23	18,4±0,12	18,46±0,16	0,748*
МНО	0,8-1,3	у.е.	1,05± 0,09	1,07±0,01	1,10±0,01	0,005

Примечание: n – количество обследуемых; ПТ – протромбиновый тест по Квику, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение; *p* – критерий достоверности (* – *p*>0,05)

Таблица 4

Итоговые результаты идентификации параметров квазиаттракторов по показателям исследования плазменного звена гемостаза у больных в процессе консервативного лечения

Группы обследованных пациентов	General asymmetry value rX, у.е.		General V value vX, у.е.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1 группа	1.3252	4.5828	814.7053	2 400.2722
2 группа	4.8374	0.3838	2 956.4700	909.9090
3 группа	80.4604	88.2793	379.3257	280.0512

Таблица 5

Матрица расстояний (*Zh*) между центрами хаотических квазиаттракторов поведения вектора состояния параметров плазменного звена гемостаза до и после лечения в 4-мерном фазовом пространстве

	средняя норма	1(до)	2(до)	3(до)	сумма	x среднее
средняя норма	0,00	7,17	7,87	15,92	30,96	7,74
1 (после)	10,34	3,88	4,65	6,21	25,08	6,27
2 (после)	13,26	6,42	6,62	4,53	30,81	7,70
3 (после)	10,11	5,03	3,46	12,78	31,38	7,85
сумма	33,71	22,38	22,6	39,44		
x среднее	8,43	5,60	5,65	9,86		

Обработка данных в ФПС производилась до построения матриц. Было проведено попарное сравнение расстояний между центрами для всех пар КА движения вектора состояния плазменного звена гемостаза. На основе этих расчётов были построены матрицы межаттракторных расстояний движения ВС.

Сравнивая элементы столбцов расстояний между хаотическими центрами КА (при сложении всех элементов столбцов) в гипотезе равномерного распределения, было установлено, что наибольшие отличия были получены в 3 группе сравнения до и после лечения (12,78 у.е.). Во второй группе – 6,62 у.е. (до и после лечения) и самые низкие значения в первой группе – 3,88 у.е.

При сравнении общих (суммарных) расстояний, были получены следующие значения параметров плазменного звена гемостаза: в третьей группе после лечения наибольшее значение – 31,38 у.е. (по сравнению с первой и второй аналогичными группами), и оно ближе всего к расстоянию суммарных референтных значений (30,96 у.е.).

Выводы:

1. Согласно данным классической статистики наиболее эффективное лечение у больных 3 группы, при этом и вторая группа даёт существенный эффект.

2. В результате идентификации объемов КА лучшие результаты по изменению rX и xV получены у больных 2 группы, в третьей группе данные менее выражены.

3. Согласно данных анализа матриц межаттракторных расстояний выявлено наибольшее увеличение расстояний (Zij) между хаотическими центрами КА в третьей группе, что свидетельствует о более эффективном консервативном лечении в третьей группе по сравнению с 1 и 2 группами.

4. Учитывая вышеперечисленное, новые методы могут быть использованы для оценки адекватности и эффективности проводимой консервативной терапии при критической ишемии нижних конечностей. Поэтому крайне важно внедрять в практическую медицину раннее распознавание угрозы ретромбоза методом расчета матриц межаттраторных расстояний КА ВСОЧ [1-3].

Литература

1. Еськов, В.М. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, А.В. Гудков, С.А. Гудкова, Л.И. Сологуб // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. XIX.– № 1.– С. 38–41.

2. Еськов, В.М. Стационарные режимы функциональных систем организма и их идентификация в рамках компартментно-кластерного подхода / В.М. Еськов, Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев, В.А. Папшев, Ю.М. Попов // Вестник новых медицинских технологий.– 2003.– Т. X.– № 4.– С. 63–67.

3. Еськов, В.М. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно кластерного подхода / В.М. Еськов, О.Е. Филатова, Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий.– 2004.– Т. XI.– № 4.– С. 5–6.

4. Eskov, V.M. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems / V.M. Eskov, T.V. Gavrilenko, V.V. Kozlova, M.A. Filatov // Measurement Techniques.– 2012.– Vol. 55.– N. 9.– P. 1096–1102.

5. Eskov, V.M. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova, M.A. Filatov // Journal of Biomedical Science and Engineering.– 2012.– Vol. 5.– №. 10.– P. 602–607.

6. Dahl, O.E. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders / O.E. Dahl//Vascular Health and Risk Management.– 2012.– Vol. 8.– P. 45–57.

7. Doweik, L. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease / L. Doweik, T. Maca, M. Schillinger, A. Budinsky, S. Sabeti, E. Minar // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.– 2003.– Vol. 26 (4).– P. 381–386.

8. Benoit, E. Iafrati. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement / E. Benoit, T.F. O'Donnell, G.D. Kitsios, D. Mark // Journal of Vascular Surgery.– 2012.– Vol. 55.– № 3.– P. 781–789.

References

1. Eskov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpreta-tsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and biophysical interpretation of life within the framework of third

paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):38-41. Russian.

2. Es'kov VM, Fudin NA, Khadartsev AA, Papshev VA, Popov YuM. Statsionarnye rezhimy funktsional'nykh sistem organizma i ikh identifikatsiya v ramkakh kompar-tmentno-klasternogo podkhoda [Primary Multigastrocancer (Combined Adenocarcinoma and Non-differentiated Cancer)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2003;10(4):63-7. Russian.

3. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustoychivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompar-tmentno klasternogo podkhoda [Encephalic phase-tone in norm and pathology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(4):5-6. Russian.

4. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-102.

5. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE, Filatov MA. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012;5(10):602-7.

6. Dahl OE. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders. Vascular Health and Risk Management. 2012;8:45-57.

7. Doweik L, Maca T, Schillinger M, Budinsky A, Sabeti S, Minar E. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003;26(4):381-6.

8. Benoit E, O'Donnell E, Kitsios GD, Iafrati MD. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement. Journal of Vascular Surgery. 2012;55(3):781-9.

УДК 616-092.4

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ДВИЖЕНИЯ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ИМПУЛЬСНОЙ ГИПЕРГРАВИТАЦИОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

В.М. ЕСЬКОВ*, В.В. КОРОЛЕВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**, Н.А. ФУДИН***

** ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», пр. Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628400*

***ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012*

****Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина, ул. Моховая, д. 11, строение 4, г. Москва, Россия, 125009*

Аннотация. У 156 юношей и девушек изучено влияние гипергравитации с импульсным ускорением на аппарате «Power Plate». В работе установлены закономерности поведения параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека в многомерном фазовом пространстве состояний в условиях импульсной гипергравитационной физической нагрузки. Эффекты воздействия оценивались пульсоксиметрией, реовазографией, на многофункциональном комплексе M35 (USA). Обработка результатов на лицензионном пакете статистических программ и методов нейросетевой идентификации параметров порядка. Установлено, что при однократном воздействии импульсной гипергравитационной физической нагрузке регуляция сердечно-сосудистой системы проявляется изменением расстояния между центрами квазиаттрактора вектора состояния организма человека, а также объема m-мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор, обусловлена факторами пола и исходным уровнем частоты сердечного ритма. Выявлены особенности изменения параметров региональной гемодинамики и артериального давления у молодых людей с нормальным сердечным ритмом и тахикардией. Низкоамплитудная гипергравитация у нетренированных с нормальным сердечным ритмом вызывает разнонаправленное изменение параметров квазиаттракторов. Выявлена информативность методов теории хаоса и самоорганизации при исследовании влияния нагрузок на организм человека. В многопараметрических исследованиях влияния гипергравитации на функции кардиоваскулярной системы большую прогностическую значимость имеют результаты обработки данных с помощью метода многомерных фазовых пространств.

Ключевые слова: гипергравитация, физическая нагрузка, квазиаттракторы, теория хаоса и самоорганизации, кардиоваскулярная система.

MODELING OF THE DYNAMICS OF STATE VECTOR OF HUMAN ORGANISM IN THE CONDITIONS OF PULSE HYPER-GRAVITATIONAL PHYSICAL LOADING

V.M. ESKOV, V.V. KOROLEV, A.A. KHADARTSEV, N.A. FUDIN

**Surgut State University of Khanty-Mansiysk Autonomous Region - Yugra, 628400, Russia, Surgut, Lenin Avenue, 1*

***Tula State University, 300012, Tula, Russia, Lenin Avenue, 92*

****Institution of the Russian Academy of medical Sciences, P.K. Anokhin Institute of normal physiology, 125009, Russia, Moscow, street Mokhovaya, house 11, building 4*

Abstract. The effect of hyper-gravity with pulse acceleration was studied in 156 boys and girls by means of device «Power Plate». This paper presents the regularities of behavior parameters quasi-attractors of state vector organism of human being in multidimensional phase space of states in the conditions of pulse hyper-gravitational physical load. The effects were evaluated by means of pulsometry, rheovasography and the multifunctional complex M35 (USA). Processing of the results was carried out on a license package of

statistical programs and methods for neural network to identify the parameters of the order. It is established that a single exposure to a pulsed physical hyper-gravitational activity the regulation of the cardiovascular system is manifested by the change of the distance between the centers of quasi-attractors state vector of the human organism, as well as the volume of m-dimensional parallelepiped, bounding quasi-attractors, due to the factors of gender and the initial level of frequency of cardiac rhythm. Features of change of parameters of the regional hemodynamics and blood pressure in young people with normal cardiac rhythm and tachycardia were identified. Low-amplitude hyper-gravity of an untrained people with normal cardiac rhythm provokes various changes of the quasi-attractors parameters. Informative methods of the theory of chaos and self-organization in the study of the influence of stress on the human body were presented. In the researches, according to multiparameters, on the influence of hyper-gravity on the function of the cardiovascular system greater prognostic importance are the results of data processing by means of the method of multidimensional phase spaces.

Key words: hyper-gravity, physical load, quasi-attractors, theory of chaos and self-organization, cardiovascular system.

Введение. *Импульсная гипергравитационная физическая нагрузка* (ИГФН) является эффективным методом спортивной тренировки, благодаря воздействию на нейромышечную систему одновременно нескольких тренирующих факторов: трехмерностью воздействующего на тело ускорения регулируемой величины, интенсивной стимуляции проприорецепторов и высокой частотой рефлекторно вызванных мышечных сокращений – 30-50 в секунду [1]. Показано, что при воздействии ИГФН на мышцы человека в течение несколько десятков секунд активируются различные физиологические системы организма. Так, для системы кровообращения характерным является 4-5 кратное увеличение скорости кровотока в тренируемых мышцах за счет интенсивной активации так называемого мышечного насоса [2,3]. Мышечная система реагирует быстрым повышением показателей изометрической и взрывной сил [4], опорно-двигательный аппарат – увеличением объема движения в суставах, а стимуляция механизмов регуляции нейромышечной системы ведет к совершенствованию координации движений и равновесия [5].

Благодаря многократному усилению локального кровотока в мышцах, при физической нагрузке ускорением не происходит накопления молочной кислоты [6], что благоприятно сказывается на их работоспособности. Непосредственно после кратковременного воздействия ИГФН на нейромышечную систему человека в плазме крови возрастают концентрации анаболических гормонов (гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, тестостерон) а также повышаются уровни норадреналина и серотонина [7,8]. Это свидетельствует об активации механизмов регуляции гормональной и медиаторных систем мозга человека в результате интенсивной стимуляции проприорецепторов скелетных мышц, выявлено посттренировочное уменьшение в плазме крови концентрации кортизола [9]. Снижается тонус симпатической и парасимпатической нервной системы, что отражается на вегетативной регуляции функций кровообращения, дыхания, процессов метаболизма [10,11].

Таким образом, применение ИГФН в процессе физической тренировки вызывает многопараметрический ответ физиологических систем организма человека. Ключевой физиологической системой в адаптации к физической нагрузке является сердечно-сосудистая система. В литературе отсутствуют данные о влиянии полифакторного тренинга ускорением на показатели *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) и вегетативного баланса. Особый интерес подобные исследования представляют в рамках *компарментно-кластерного подхода* (ККП), позволяющего решить проблему идентификации параметров *квазиаттрактора вектора состояния организма человека* (ВСОЧ), определить параметры хаоса и синергизма в *биологической динамической системе* (БДС) и на основе этого спрогнозировать поведение отдельных *функциональных систем организма* (ФСО) и всего организма в целом. В связи с этим представляется актуальным изучение хаотической динамики ВСОЧ в условиях ИГФН и моделирование происходящих при этом процессов в многомерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС) с использованием методов *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС), которые все шире используются в математической биологии и биофизике сложных систем [12].

Материалы и методы исследования. *1. Дизайн и объект исследования.* В соответствии с поставленными целью и задачами работы нами было исследовано 156 человек. Все участники исследования в зависимости от задач исследования были разделены на три группы:

1 группу составили 86 юношей и девушек в возрасте 18,53±0,36 лет с нормальным и учащённым сердечным ритмом, принявших участие в исследовании кратковременных регуляторных реакций сердечно-сосудистой системы организма человека молодого возраста во время и после однократной ИГФН и обычного *статического приседа* (СП) методами кардиоинтервалографии и ТХС;

2 группу составили 20 юношей в возрасте 20,3±0,99 лет с нормальным и учащённым сердечным ритмом, принявших участие в исследовании кратковременных регуляторных реакций региональной гемодинамики в сосудах артериального русла организма человека молодого возраста после кратковременной проприоцептивной стимуляции различной интенсивности методами реовазографии и ТХС;

3 группу составили 50 юношей и девушек в возрасте 18,46±0,16 лет с нормальным и учащённым сердечным ритмом, принявших участие в исследовании изменения артериального давления после кратковременной проприоцептивной стимуляции различной интенсивности с позиции стохастического и синергетического подходов.

Критерии включения в исследуемые группы: возраст от 18 до 25 лет; ЧСС в состоянии покоя 60-80 уд/мин для обследуемых с нормальным сердечным ритмом и 90-110 уд/мин для обследуемых с учащённым сердечным ритмом; отсутствие опыта физических нагрузок с импульсной гипергравитацией до начала исследования.

Критерии исключения: хроническая венозная недостаточность в стадии декомпенсации; тромбоз; тяжелая сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия III ст.; наличие электрокардиостимулятора; острые воспалительные заболевания; онкологические и иммунопролиферативные заболевания; аутоиммунные заболевания; открытые раны, кожные заболевания (экзема, нейродермит); наличие штифтов и пластин для репозиции костных отломков в первые 8 недель; эндопротезирование суставов; грыжа позвоночника, дископатия в момент рецидива; желчекаменная болезнь; мочекаменная болезнь; мигрень; эпилепсия; сахарный диабет тяжелого течения; заболевания сетчатки глаза; наличие внутриматочных спиралей; беременность, период лактации.

Все потенциальные участники проекта были ознакомлены с правилами и противопоказаниями и брали на себя

полную письменную ответственность. Протокол исследования прошел экспертизу на предмет соответствия её международным и российским этическим принципам и нормам и был одобрен Этическим комитетом.

2. Протокол исследования. В качестве источника физической нагрузки с импульсным ускорением, создающей гипергравитацию применялся аппарат для реабилитации «Power Plate» (Голландия). Основным фактором воздействия на нейромышечную систему является ускорение, создаваемое движением платформы тренажера в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (вертикальная, горизонтальная, сагиттальная), преимущественно по вертикальной оси. Режимы и диапазоны работы генератора тренажера: частота колебаний 30-50 Гц, длительность одного упражнения 30-60 сек, амплитуда смещения платформы 2 мм (низкоамплитудный режим) и 4 мм (высокоамплитудный режим), диапазон создаваемого импульсного ускорения 2,28-5,09 G.

3. Методика однократной импульсной гипергравитационной физической нагрузки. Для исследования соматовегетативной регуляции функций организма человека при интенсивной проприоцептивной стимуляции на примере сердечно-сосудистой системы применялась методика однократной ИГФН. Под этой методикой понимается применение одного упражнения на гипергравитационной платформе продолжительностью 30-60 секунд с различной частотой колебаний и амплитудой смещения платформы. Изучение эффектов однократной ИГФН проводилось как во время, так и непосредственно после прекращения действия фактора ускорения на организм обследуемого. Участники исследования выполняли в качестве тестового проприоцептивного стимула одно упражнение СП в течение 30 секунд в двух условиях: *глубокий СП на платформе тренажера* «Power Plate». Режим работы тренажера: продолжительность – 30 секунд, частота колебаний – 30 Гц, амплитуда смещения платформы – 4 мм, импульсное ускорение – 5,09 G; *глубокий СП без импульсной гипергравитации*. Этот присед также выполнялся на платформе тренажера с выключенным генератором.

При обоих СП угол сгибания в коленных суставах равен 100°, в голеностопных суставах – не менее 80°. Необходимым условием выполнения глубокого СП было максимальное произвольное изометрическое напряжение четырехглавых мышц бедра.

4. Инструментальные методы исследования и математические методы обработки результатов. Применялся метод *вариационной пульсометрии* (кардиоинтервалографии) с определением 11-ти показателей функционального состояния *вегетативной нервной системы* (ВНС) и определения параметров ВСР с помощью пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С3» (Россия), метод *реовазографии* с помощью многоканального комплекса для реографических исследований «Рео-Спектр» (Россия). Динамика артериального давления регистрировалась на многофункциональном комплексе для электрофизиологических исследований M 35 (Biopac inc., USA).

Полученные данные обрабатывались стохастически с помощью лицензионного пакета статистических программ «SPSS v 13.0» и пакета прикладных программ «StatPlus Profession 2007» (США) с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров (тесты Колмогорова-Смирнова, Dunnett's, Tukey). Достоверность измерений оценивалась параметрическими (t-тест Стьюдента для зависимых и независимых выборок) и непараметрическими (t-тест Вилкоксона для зависимых выборок и критерий Манна-Уитни для независимых выборок) методами. Межгрупповые различия вычислялись с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или многомерного дисперсионного анализа (MANOVA). Статистически значимыми изменения средних величин считались при $p<0,05$.

Кроме того, полученные данные обработаны в рамках ТХС методами, обеспечивающими идентификацию параметров квазиаттрактора ВСОЧ и нейросетевой идентификацией параметров порядка и русел.

Результаты и их обсуждение. *1. Изменения параметров вариабельности сердечного ритма при однократной кратковременной проприоцептивной стимуляции различной интенсивности у молодых людей с нормальным сердечным ритмом и тахикардией.* Низкоинтенсивная проприоцептивная стимуляция во время обычного СП вызывает у юношей и девушек с *нормокардией* (Нк) более сильное сокращение продолжительности сердечного цикла в результате смещении вегетативного баланса в сторону преобладания *симпатической системы* (СИМ) [13,14], чем высокоинтенсивная стимуляция проприорецепторов скелетных мышц в условиях воздействия ИГФН, поскольку длительность КИ во время СП с ИГФН уменьшается на 11% (0,095±0,017 мс, $p<0,01$) и 9% (0,080±0,016 мс, $p<0,01$) меньше, чем при СП соответственною. У юношей и девушек с *тахикардией* (Тк) наоборот, при ИГФН сокращение длительности кардиоцикла происходит на 7% (0,042±0,010 мс, $p<0,05$) и 6,5% (0,044±0,013 мс, $p<0,05$) больше, чем при СП соответственно (рис. 1). Феномен большего сокращения длительности КИ у юношей и девушек с Тк во время ИГФН объясняется тем, что, интенсивный импульсный поток в *центральную нервную систему* (ЦНС) от проприорецепторов вызывает более сильное смещение вегетативного баланса в сторону преобладания СИМ с одновременным, но меньшим снижением тонуса блуждающего нерва, при исходно высокой симпатической активности. При этом, абсолютное значение длительности КИ за время воздействия СП и ИГФН у обследуемых с Нк на 5% (0,027±0,008 мс, $p<0,05$) и 25% (0,153±0,008 мс, $p<0,001$) выше, чем у обследуемых с Тк соответственно (рис. 1), следовательно, их сердечно-сосудистая система функционирует более синергично.

СП вызывает большее снижение ВСР, что связано с риском функционирования сердечно-сосудистой системы, а ИГФН является более комфортным видом физической нагрузки для ФСО. Поскольку стандартное отклонение КИ (SDNN) у юношей и девушек с Нк за время ИГФН сокращается на 29% (0,019±0,003 мс, $p<0,01$) и 19% (0,014±0,004 мс, $p<0,01$) меньше, чем при СП. В группе юношей с Тк параметр при СП сокращается на 33% (0,015±0,003 мс, $p<0,001$) относительно фона, а при ИГФН не претерпевает изменений и сохраняется на уровне 0,040±0,004 мс. У девушек с Тк уменьшение SDNN в двух условиях происходит в одинаковом процентном соотношении относительно первоначального уровня: 44% (0,021±0,003 мс, $p<0,001$) при СП и 44% (0,007±0,003 мс, $p<0,001$) при ИГФН. При этом абсолютное значение SDNN у обследуемых с Нк при СП и ИГФН выше на 21,6% (0,008±0,002 мс, $p<0,05$) и 24% (0,012±0,004 мс, $p<0,05$) соответственно, чем у обследуемых с Тк (рис. 1).

Во время СП прирост ЧСС у юношей и девушек с Нк происходит на 22% (15±1,91 уд/мин, $p<0,001$) и 19% (13±1,92 уд/мин, $p<0,001$) больше, чем во время ИГФН. У юношей и девушек с Тк наоборот, при ИГФН прирост ЧСС происходит на 7% (6,9±1,83 уд/мин, $p<0,001$) и 11% (10,4±2,49 уд/мин, $p<0,001$) больше, чем при СП. У обследуемых с Нк во время СП прирост ЧСС на 30% (11,5±1,67 уд/мин, $p<0,05$) больше, чем у юношей и девушек с Тк, однако абсолютные значения ЧСС за время воздействия у обследуемых с Нк меньше на

5% (5,5±1,65 уд/мин, p<0,05). В группе обследуемых с Нк прирост ЧСС во время ИГФН на 45% (10,9±1,58, p<0,001) меньше, чем у обследуемых с Тк, у которых абсолютное значение ЧСС на 28% (27,7±1,59, p<0,001) выше, чем в группе с Нк. Меньший прирост ЧСС у обследуемых с Нк во время ИГФН свидетельствует о меньшем нагрузке на сердце. А традиционный СП является большим стресс-фактором для сердечно-сосудистой системы лиц молодого возраста с Нк. ИГФН у юношей и девушек с Тк вызывает более сильную активацию СИМ, и в большей степени увеличивает частоту сердцебиения. Увеличение стандартного отклонения ЧСС (STDHR) во всех группах обследуемых при ИГФН свидетельствует о том, что физическая нагрузка с импульсным ускорением вызывает рост общей ВСР, что благотворно сказывается на работе сердечно-сосудистой системы.

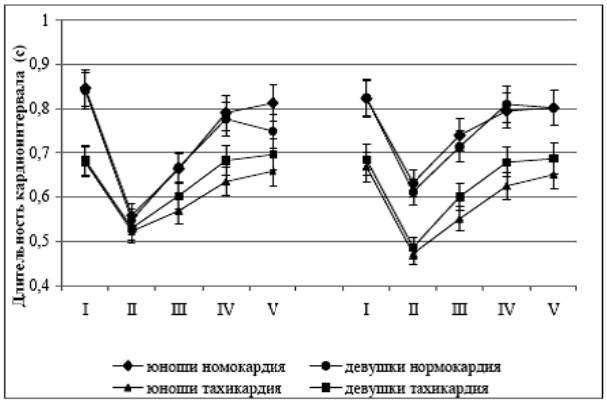


Рис. 1. Уменьшение длительности кардиоинтервалов во время и ее восстановление после проприоцептивной стимуляции разной интенсивности. Примечание: СП – статический присед, ИГФН – импульсная гипергравитационная физическая нагрузка. I – фон; II – во время воздействия (30 сек). После воздействия: III – за 1 минуту; IV – за 2 минуту; V – за 3-5 минуты. Достоверность изменений параметра относительно фона: * – p<0,05; *** – p<0,001. Достоверность различий параметра между группами: † – p<0,05; ††† – p<0,001

В вегетативной системе за время СП происходит значительное повышение симпатических влияний в регуляции сердечного ритма, так как значение параметра NN50 во всех группах обследуемых снижается на 95-97%. ИГФН в меньшей степени смещает вегетативный баланс в сторону преобладания СИМ за счет того, что большой поток стимулов в ЦНС блокирует симпатическую эфферентацию на периферию. ИГФН является меньшим стресс-фактором для КВС, что подтверждает исследование Hazell [15]. ВНС обследуемых с Нк мобильнее реагирует на ВУВ, но при этом сохраняет большую степень синергизма. Данную тенденцию подтверждает сходная динамика параметров RMSSD (квадратный корень из среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных КИ), RRti (триангулярный индекс), TINN (индекс триангулярной интерполяции гистограммы КИ).

Восстановление параметров ВСР происходит преимущественно в течение первой минуты после двух видов ВУВ. У обследуемых с Нк восстановление длительности КИ происходит на 20,4% (0,113±0,01 с, p<0,001) относительно периода воздействия СП, а у обследуемых с Тк – на 11% (0,058±0,009с, p<0,001), при этом абсолютные значения параметра у первых больше на 12,3% (0,082±0,011 мс, p<0,05) (рис. 1). Однако значение параметра сохраняется ниже исходного уровня на 21% (0,182±0,016 с, p<0,001) у юношей с Нк и 21% (0,110±0,011с, p<0,001) у юношей с Тк. У девушек с тем же сердечным ритмом параметр сохраняется на 20,8% (0,175±0,020 с, p<0,001) и 12% (0,080±0,016 с, p<0,001) ниже первоначального уровня соответственно.

Восстановление длительности КИ за первую минуту после ИГФН у обследуемых с Нк происходит на 17% (0,106±0,013 с, p<0,001) и на 22% (0,103±0,01 с, p<0,001) у обследуемых с Тк, при этом значение параметра в группе обследуемых с Нк на 21% (0,156±0,014 мс, p<0,001) выше, тем в группе с Тк. Значение параметра у юношей с Нк и Тк ниже фона на 10% (0,084±0,020 с, p<0,001) и 18% (0,118±0,013 с, p<0,001) соответственно. У девушек тех же групп длительность КИ на 13,4% (0,111±0,020 с, p<0,001) и 12,3% (0,084±0,016 с, p<0,001) ниже первоначального значения соответственно. Величина SDNN за первую минуту после ИГФН восстанавливается во всех группах, быстрее, чем после СП и возвращается к фоновому уровню. У обследуемых с Нк значение показателя после ИГФН на 34% (0,021±0,003 мс, p<0,001) выше, чем у обследуемых с Тк, что характеризует более высокую ВСР и лучшее функциональное состояние КВС.

Восстановление ЧСС за первую минуту последействия СП в группе обследуемых с Нк происходит на 16% (17,4±1,59 уд/мин, p<0,001), у обследуемых с Тк на 9,5% (10,9±1,72 уд/мин, p<0,001), абсолютное значение ЧСС у обследуемых с Нк ниже на 13% (11,92±1,64 уд/мин, p<0,01). Однако величина ЧСС на первой минуте после СП сохраняет значение выше фонового уровня на 29% (21±1,6 уд/мин, p<0,001) у юношей с Нк и на 20% (17,9±1,74 уд/мин, p<0,001) у юношей с Тк. У девушек с Нк превышение ЧСС также как и у юношей составляет 29% (20,9±2,09 уд/мин, p<0,001), а у девушек с Тк – 14,3% (12,8 ±2,27 уд/мин, p<0,001).

У обследуемых с Нк за первую минуту последействия ИГФН восстановление ЧСС относительно периода воздействия составляет 15% (14,4±1,59 уд/мин, p<0,001), у обследуемых с Тк 14% (18,2±1,59 уд/мин, p<0,001), при этом абсолютное значении ЧСС в группе людей с Нк на 28% (23,9±1,94 уд/мин, p<0,001) ниже. Однако значение ЧСС за первую минуту последействия ИГФН превышает фоновый уровень в группе юношей с Нк на 12% (8,7±2,00 уд/мин, p<0,001), а в группе юношей с Тк на 21% (19,3±2,01 уд/мин, p<0,001). У девушек с Нк и Тк превышение ЧСС составляет 15% (11,3±2,05 уд/мин, p<0,001) и 16% (13,9±2,88 уд/мин, p<0,001) соответственно.

Парасимпатические влияния на сердечный ритм за первую минуту после СП во всех группах обследуемых начинают восстанавливаться, но сохраняются на уровне меньше первоначального и вегетативный баланс смещен в сторону доминирования симпатической системы, об этом можно судить по изменению параметров NN50, RRti, TINN. Вегетативный баланс обследуемых с Нк претерпевает большие изменения, но ВСР при этом сохраняется на более высоком уровне, что свидетельствует о большей степени синергизма КВС, чем у обследуемых с Тк.

За вторую минуту, а также на промежутке времени между третьей и пятой минутами после двух видов физического воздействия продолжается подобная тенденция восстановления параметров ВСР. При этом после ИГФН большинство параметров ВСР раньше возвращается к первоначальному уровню, активность ПАР восстанавливается быстрее, особенно у обследуемых с Нк.

Во время СП у юношей с Нк и Тк происходит сокращение расстояния между геометрическим и стохастическим центрами *квазиаттрактора* (R_x) на 46% (9.3076), и 72% (23.7095) соответственно. Среди девушек с Тк коэффициент асимметрии (R_x) снижается на 66% (31.9069). А у девушек с Нк наблюдается наоборот, увеличение асимметрии ФСО на

50% (9.3455). Объем m-мерного параллелепипеда (m=8), ограничивающий квазиаттрактор ВСОЧ (V_x) за 30 секунд воздействия СП в группе юношей с Нк и Тк сокращается на 98% (52,432,330.65) и 96% (13,196,963.86) соответственно. Среди девушек с Нк и Тк показатель Vx сокращается на 98% (93,598,784.24) и 91% (21,341,975.20) соответственно. Сокращение V_x свидетельствует о снижении параметров хаоса в БДС. Наибольшая исходная степень асимметрии КВС была у девушек с Тк, а наибольшие параметры хаоса в БДС у девушек с Нк.

За время воздействия ИГФН сокращение R_x у юношей с Нк и Тк происходит на 6% (2.0029) и 46% (11.4503) относительно фона соответственно. Однако уменьшение параметра у юношей с Нк и Тк на 40% и 26% меньше, чем при СП соответственно.

У девушек с Нк асимметрия ФСО понижается на 76% (59.818), а у девушек с Тк снижается на 60% (19.7813). Сокращение V_x у юношей с Нк и Тк во время ИГФН происходит на 54% (9,136,701.16) и 50% (3,662,997.56) соответственно, однако оно на 44% и 46% меньше, чем при СП соответственно. У девушек с Нк и Тк значение V_x снижается на 87% (43,879,161.3) и 72% (15,777,785.54), однако оно на 11% и 19% меньше, чем во время СП соответственно. Таким образом, ИГФН оказывает меньший возмущающий эффект на параметры *квазиаттрактора* ВСОЧ.

Динамика изменения параметров *квазиаттрактора* ВСОЧ неоднозначна. В течение пяти минут после двух видов ВУВ наблюдаются вариационные процессы изменения. На первой минуте после СП происходит изменение значений асимметрии и повышение параметров хаоса в БДС у юношей с Нк на 217% (23.453) и 843% (7,200,648.715) соответственно. У юношей с Тк асимметрия изменяется на 460% (41.405), а степень хаоса наоборот увеличивается на 630% (30449619.66). У девушек с Нк и Тк после СП наблюдается изменение асимметрии на 46% (12.8343) и 38% (6.0809) соответственно с одновременным увеличением параметров хаоса на 952% (21,285,663.36) и 165% (3,379,691.55), оставаясь на 75% (72,313,120.9) и 77% (17,962,283.74) ниже фона соответственно. Уменьшение расстояния между центрами квазиаттракторов ВСОЧ (Z) за первую минуту последействия СП у юношей с Нк на 45% (91.5833), у юношей с Тк – на 27% (28.3672) характеризует повышение степени устойчивости БДС. Среди девушек тех же групп сокращение параметра происходит на 34% (71.6692) и 32% (46.3778) соответственно.

На первой минуте после ИГФН асимметрия ФСО повышается на 32% (9.8291) в группе юношей с Нк и сохраняется на 36% (11.832) ниже фона, а степень хаоса возрастает на 211% (16,658,843.26), превышая исходный уровень на 44% (7,522,142.1). У юношей с Тк асимметрия изменяется на 252% (34.2433), превышая исходный уровень на 91% (22.793), что на 37% больше, чем после СП. У юношей с Тк параметры хаоса изменяются на 124% (4,588,994.39), что превышает фон лишь на 13% (925,996.83). Повышение значения V_x после ИГФН происходит на 632% и 506% меньше среди групп юношей с Нк и Тк соответственно, чем после СП. У девушек с Нк и Тк на первой минуте после ИГФН наблюдается повышение синергизма на 17% (3.2129) и 52% (27.2339), сохраняя при этом значения на 80% (63.0309) и 23% (7.4526) ниже фона соответственно. Параметры хаоса в тех же группах девушек увеличиваются на 972% (62,437,598.2) и 271% (16,211,925.54), превышая фон на 37% (18,558,436.9) и 2% (434140) соответственно. Устойчивость БДС за первую минуту после ИГФН в группе юношей с Нк повышается на 37% (40.2834) относительно периода воздействия. В группе юношей с Тк значение Z увеличивается на 13% (6.9981). У девушек с Нк и Тк происходит повышение устойчивости БДС на 46% (58.2005) и 64% (48.0271) соответственно. На первой минуте после ИГФН БДС ведет себя более стабильно у девушек, ИГФН у юношей с Тк дестабилизирует систему, а у юношей с Нк различие между двумя видами ВУВ не значительно.

На второй минуте после СП происходит изменение параметров асимметрии у юношей с Нк и Тк на 12% (3.688) и 60% (30.165) соответственно. При этом параметры хаоса в БДС у юношей с Нк повышаются на 297% (23,884,029.13), сохраняя значение на 40% (21,347,652.8) меньше фонового. У юношей с Тк параметры хаоса снижаются на 78% (23,979,963.93) и сохраняет значение меньше фона на 49% (6,727,308.13). У девушек с Нк низкоинтенсивный проприоцептивный стимул снижает синергизм на 18% (2.8283) и параметр достигает первоначального уровня, а у девушек с Тк параметр увеличивается на 53% (5.3736) сохраняет значения на 68% (32.6142) ниже фона. У девушек с Нк и Тк хаос увеличивается на 108% (25,416,204.2) и 103% (5,613,382.84) соответственно. Несмотря на увеличения объема m-мерного параллелепипеда, его значение у всех обследуемых остается ниже первоначального уровня, что свидетельствует о низкой степени хаоса. Величина Z при этом в группе юношей с Нк остается на том же уровне, у юношей с Тк значение Z уменьшается на 4% (2.8624). Среди девушек с Нк и Тк сокращение параметра происходит на 10% (14.5812) и 34% (33.6351) соответственно.

За вторую минуту после ИГФН наблюдается повышение синергизма ФСО в группе юношей с Нк и Тк на 38% (8.0817) и на 37% (17.4676) соответственно. Однако степень хаоса в БДС юношей с Нк увеличивается на 94% (23,161,604.4), что на 203% меньше, чем после СП, при этом V_x превышает исходный уровень на 180% (30,683,746.5). У юношей с Тк величина V_x возрастает на 75% (6,251,497.01), оставаясь на 98% (7,177,493.84) выше фона.

В группе девушек с Нк синергизм возрастает на 47% (7.355), оставаясь при этом на 71% (55.6759) ниже фона. А среди девушек с Тк значение R_x сокращается на 25% (6.3281), при этом сохраняется значение параметра на 42% (13.7807) ниже фона. Степень хаоса у девушек с Нк сокращается на 44% (30,592,475.9), при этом сохраняет значение на 24% (12,034,039) ниже фона. У девушек с Тк хаос увеличивается на 10% (2,180,607.4), при этом превышает на 12% (2,614,747.4) исходный уровень.

Устойчивость БДС у юношей с Нк повышается на 10% (6.7002). В группе юношей с Тк устойчивость БДС увеличивается на 52% (30.5212), что на 48% больше относительно аналогичного периода после СП без ИГФН. У девушек с Нк параметр Z сокращается на 7% (5.1447), а среди девушек с Тк увеличивается на 11% (2.9261). Таким образом, после СП с ИГФН у юношей с Нк и Тк устойчивость БДС восстанавливается быстрее, а хаотичность протекания процессов в организме снижается. У девушек с Нк и Тк сокращение Z при СП с ИГФН происходит на 3% и 23% меньше, чем после СП без ИГФН соответственно, то есть за вторую минуту после высокоинтенсивной проприоцептивной стимуляции продолжается флуктуация параметров *квазиаттрактора* ВСОЧ, а большая устойчивость системы наблюдается после СП без ИГФН.

Однако к пятой минуте последействия двух видов ВУВ параметры *квазиаттрактора* ВСОЧ практически возвращаются к первоначальному уровню, понижение асимметрии КВС наблюдается в большей степени у обследуемых с Нк и после ИГФН. У обследуемых с Тк продолжается снижение синергизма КВС после СП. В целом, после ИГФН

параметры *квазиаттрактора* ВСОЧ изменяются меньше, быстрее восстанавливаются и достигают первоначального уровня.

Нейросетевой анализ показал, что *параметрами порядка*, т.е. наиболее значимыми показателями ВСР, влияющими на состояние КВС для юношей с Нк являются RMSSD и длительность КИ. Для юношей с Тк таковыми являются длительность КИ и индекс TINN. Для девушек с Нк и Тк параметры порядка – длительность КИ.

2. Системный анализ параметров региональной гемодинамики у молодых людей с нормальным и учащённым ритмом сердца после однократной кратковременной проприоцептивной стимуляции различной интенсивности. Низкоинтенсивный проприоцептивный стимул в виде СП без импульсной гипергравитации повышает кровенаполнение сосудов нижних конечностей в результате растяжения стенок артерий, о чем свидетельствует уменьшение базового сопротивления тканей (Z) в сосудах правого бедра у обследуемых с Нк на 7,7% (17,27±8,03 Ом, p<0,001), а также сокращение параметра у обследуемых с Тк на 7,6% (17,34±5,99 Ом, p<0,001) и 7,3% (16,55±6,76 Ом, p<0,01) в сосудах левого и правого бедра соответственно. Сокращение времени распространения пульсовой волны в группе обследуемых с Нк в сосудах левого и правого бедра на 10% (0,023±0,007 с, p<0,05) отражает повышение эластичности артерий. Среди обследуемых с Тх параметр снижается не значительно. ЧСС быстро возвращается к первоначальному уровню и не имеет статистически значимых отличий от исходного значения.

Активизация региональной гемодинамики у обследуемых с Нк происходит преимущественно за счет артериол среднего и мелкого калибра, о чем свидетельствует сокращение времени медленного кровенаполнения в сосудах левого бедра на 4% (0,025±0,006 с, p<0,05). Одновременное снижение *диастолического индекса* (ДИА) у обследуемых с Нк в левом сегменте конечности на 15% (p<0,05) до 23%, а в сосудах правого бедра на 10% (p<0,01) до 27% характеризует снижении тонуса венозных сосудов главным образом на уровне посткапилляров. Отток крови из артерий в вены также снижается, об этом можно судить по сокращению индекс венозного оттока Симонсона у обследуемых с Нк в сосудах правого бедра на 5% до 26%. У обследуемых с Тк не выявлено достоверных изменений тонуса венозных сосудов и венозного оттока, вероятно, из-за инертности регуляторных процессов.

Низкоамплитудная ИГФН (амплитуда вертикального смещения платформы тренажера – 2 мм) оказывает менее выраженный гемодинамический ответ чем обычный проприоцептивный стимул. В частности, степень вазодилятации у обследуемых с Тк на 4,7% (p<0,05) меньше, повышение эластичности артериальной стенки у обследуемых с Нк на 3% (p>0,05) меньше. Тем самым данное воздействие оказывает меньшую нагрузку на КВС. Однако проприоцептивная стимуляция скелетных мышц при низкоамплитудной ИГФН и частота сокращения мышечных волокон выше, а следовательно быстрее достигается тренировочный эффект при меньшей нагрузке на сердце и сосуды.

Высокоамплитудная ИГФН (амплитуда вертикального смещения платформы тренажера – 4 мм) вызывает повышение тонуса на 9,8% (0,023±0,007 с, p<0,05) и 13,8% (0,034±0,008 с, p<0,01) и степени кровенаполнения на 4% (7,72±6,25 Ом, p<0,01) и 5,8% (12,09±7,68 Ом, p<0,001) в сосудах левого и правого бедра соответственно относительно исходного уровня у юношей с нормальным ритмом сердца. Увеличение времени анакроты у обследуемых с Нк в сосудах правого бедра на 10% (0,018±0,006 с, p<0,05) свидетельствует о повышении кровенаполнения и расширении артериальных сосудов данного сегмента. Однако гемодинамический ответ после данного вида воздействия незначительно меньше, чем после с СП и незначительно больше, чем после низкоамплитудной ИГФН. В группе юношей с Тк также наблюдается повышение эластичности стенок артерий и тонуса сосудов в результате уменьшения времени распространения пульсовой волны в сосудах левого и правого бедра на 11,4% (0,027±0,011 с, p<0,05) и 12% (0,028±0,011 с, p<0,05) соответственно относительно исходного уровня. Активизация гемодинамики, у обследуемых с Тк происходит преимущественно за счёт сосудов крупного калибра. Высокоамплитудная ИГФН вызывает в данной группе обследуемых вазоконстрикцию в сравнении с низкоамплитудной ИГФН из-за того, что проприоцептивная система обследуемых с Тк не успевает адаптироваться к подобной нагрузке.

По данным синергетического анализа обнаружено, что СП вызывает значительное снижение синергизма в 18-мерном ФПС на 516% (57.141) для левого бедра и на 263% (43.3115) для правого бедра и повышение доли хаоса в БДС у обследуемых с Нк на 21,152,540.36 в сосудах левого бедра и на 541,681.692 в сосудах правого бедра. У обследуемых с Тк динамика асимметрии КВС не имеет однонаправленной тенденции, а доля хаоса в БДС снижается на 617,981,1572 в левом бедре и на $3,27*10^9$ в правом бедре.

Низкоамплитудная ИГФН вызывает понижение асимметрии КВС обследуемых с Нк на 65% (12.1318) в левом бедре и на 32% (5.7376) в правом бедре. На фоне увеличением параметров хаоса в БДС на 48,456.2073 и 109,454.5643 в левом и правом бедре соответственно. Однако у обследуемых с Тк более интенсивная проприоцептивная стимуляция сужает границы устойчивости БДС, поскольку вызывает снижение синергизма на 55% (6,5735) и 33% (3.9449) с одновременным увеличением степени хаоса на 10,733,705.84 и 4,287,019.42 в левом и правом бедре соответственно из-за недостаточной нейрогенной адаптации проприоцептивной системы к данной физической нагрузке.

Высокоамплитудная ИГФН снижает синергизм КВС обследуемых с Нк на 49% (5.9304) и 31% (5.3696) с одновременным снижением параметров хаоса в БДС на 12,024,618.7 и 538,896,673.9 в левом и правом бедре соответственно. В то время как у обследуемых с Тк происходит снижение синергизма на 11% (1.3026) и 58% (6.7926) с одновременным повышением параметров хаоса в БДС на 30,626,406.04 и 49,112,284.0 в левом и правом бедре соответственно, вероятно, из-за интенсивного афферентного потока в ЦНС (табл. 1).

Параметрами порядка региональной гемодинамики для молодых людей с Нк являются: диастолический индекс; соотношение времени быстрого и медленного кровенаполнения; показатель вегетативного оттока; дикротический индекс; время быстрого кровенаполнения. Для обследуемых с Тк: максимальная скорость кровотока; время медленного кровенаполнения; коэффициент асимметрии реографического индекса; ЧСС; время медленного кровенаполнения; дикротический индекс; средняя скорость кровотока; время распространения пульсовой волны от сердца; реографический индекс.

Таким образом, для КВС нетренированных молодых людей с нормальным сердечным ритмом рекомендован режим низкоамплитудной ИГФН как более адаптивный. Высокоинтенсивная стимуляция проприорецепторов при ИГФН у молодых людей с Тк, сужает границы устойчивости

БДС, ухудшая региональную гемодинамику, повышает нагрузку на сердце.

Таблица 1

Идентификация параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека в 18-мерном фазовом пространстве состояний после проприоцептивной стимуляции различной интенсивности

Условие воздействия	Параметр	Нормокардия		Тахикардия	
		Бедро левое	Бедро правое	Бедро левое	Бедро правое
Фон	R_x	11.0683	16.4378	10.6577	23.2080
	V_x	33 760.5423	144 815.8050	637 120.3970	3.2706025E0009
СП	R_x	68.2093	59.7493	12.4195	11.0357
	V_x	21 186 300.9000	686 497.4970	19 139.2398	56 239.8208
Фон	R_x	18.6944	17.8723	12.0149	11.9473
	V_x	54 145.5697	22 418.5427	31 289.9556	77 727.8297
Низкоамплитудная ИГФН	R_x	6.5626	12.1347	18.5884	15.8922
	V_x	102 601.7770	131 873.1070	10 764 995.8000	4 364 747.2500
Фон	R_x	12.1924	17.0588	11.4642	11.7956
	V_x	12 179 344.4000	539 236 041.0	2 841 567.5600	97 494.7996
Высокоамплитудная ИГФН	R_x	18.1228	22.4284	12.7668	18.5882
	V_x	154 725.7050	339 367.0720	33 467 973.6000	49 209 778.8000

Примечание: СП – статический присед, ИГФН – импульсная гипергравитационная физическая нагрузка. R_x – расстояния между стохастическим и хаотическим центрами квазиаттрактора ВСОЧ, коэффициент асимметрии; V_x – объем m-мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор ВСОЧ

3. Системный анализ динамики артериального давления у молодых людей с нормальным и учащённым ритмом сердца после кратковременной однократной проприоцептивной стимуляции различной интенсивности. Низкоинтенсивная проприоцептивная стимуляции в виде статической физической нагрузки за счет возрастания частоты и силы сердечных сокращений, активизации гемодинамики и увеличения сердечного выброса, вызывает повышение систолического давления на 8,3% (10,19±1,07 мм рт. ст., p<0,001) в группе обследуемых с Нк относительно исходного значения и на 10% (12,8±3,11 мм рт. ст., p<0,001) у обследуемых с Тк. В то время как высокоинтенсивная проприоцептивная стимуляция в виде однократной кратковременной ИГФН вызывает в два раза меньшее повышение систолического давления: на 4,1% (5,2±1,37 мм рт. ст., p<0,001) в группе обследуемых с Нк и на 2,5% (3,41±3,11 мм рт. ст., p<0,01) в группе обследуемых с Тк. Это происходит из-за того, что активно сокращающаяся скелетная мускулатура выполняет функции насоса крови, тем самым облегчая работу сердца и снижая нагрузку на него [16].

Диастолическое давление у обследуемых с Нк после СП повышается на 5,1% (3,84±1,35, мм рт. ст., p<0,01), из-за увеличения венозного возврата. У обследуемых с Тк повышение диастолического давления не достоверно: 2,3% (1,92±2,31, мм рт. ст., p>0,05), вероятно, из-за инертности регуляторных реакций. Вероятно, в результате периферической вазодилатации после ИГФН происходит снижение диастолического давления у обследуемых с Нк на 14% (10,56±1,59, мм рт. ст., p<0,001), и на 9,4% (7,92±2,60, мм рт. ст., p<0,001) у обследуемых с Тк.

ЧСС после СП увеличивается в результате повышения активности симпатической системы на 22,3% (14,8±1,44 уд/мин, p<0,001) в группе с Нк и на 16,0% (14,3±2,13 уд/мин, p<0,001) в группе с Тк. Однако после ИГФН прирост ЧСС составляет 7% (4,6±2,20 уд/мин p<0,001) в группе с Нк и 9,6% (8,4±1,86 уд/мин p<0,001) в группе с Тк. Таким образом, физическая нагрузка с импульсным ускорением оказывает меньшую нагрузку на КВС и при данном воздействии желаемый тренировочный эффект достигается быстрее в сравнении с традиционной статической физической нагрузкой.

По результатам синергетического анализа с учетом динамики артериального давления установлено, что во время статической физической нагрузки повышается синергизм в 6-мерном ФПС на 47% (5.8846) у обследуемых с Нк. Среди обследуемых с Тк коэффициент асимметрии не претерпевал изменений. После ИГФН наблюдается наоборот снижение синергизма в КВС обследуемых с Нк на 64% (4.3529) относительно периода покоя. У обследуемых с Тк показатель изменяется незначительно, вероятно, из-за инертности регуляторных реакций.

Хаотичность протекания процессов в БДС увеличивается после каждо*го* из *внешних управляющих воздействий* (ВУВ) в двух группах обследуемых. В частности, V_x в группе обследуемых с Нк после СП увеличивается на 94% (103673254.0), а в группе с Тк – на 19% (1,0914435). Однако исходное значение параметра у обследуемых с учащённым сердечным ритмом было в 10^9 раз больше, чем у обследуемых с Нк, что свидетельствует о значительно большей исходной степени хаоса в КВС обследуемых с Тк. После ИГФН значение V_x возрастает на 161% (202550797.0) в группе с Нк и на 61% (3.59133276) в группе с Тк. При этом стабильность функционирования БДС после ИГФН выше на 36% (6.6575) и 37% (6,8706) в группах обследуемых с Нк и Тк соответственно, о чем свидетельствует меньшее расстояние между центрами квазиаттракторов ВСОЧ (Z).

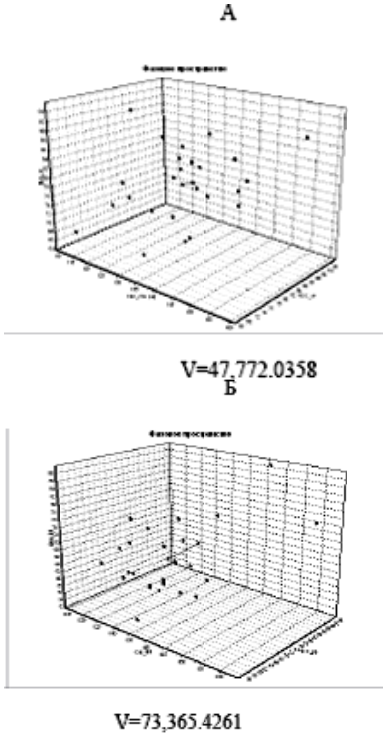


Рис. 2. Положение квазиаттрактора ВСОЧ в 3-х мерном фазовом пространстве состояний у обследуемых с нормальным сердечным ритмом в условиях низкоинтенсивного проприоцептивного стимула при статической физической нагрузке (А) и воздействия импульсной гипергравитационной физической нагрузки (Б)
Примечание: x – систолическое давление (мм.рт.ст.); y – диастолическое давление (мм.рт.ст.); z – ЧСС (уд/мин). V – объем k-мерного подпространства

На рис. 2-3 показана динамика движения квазиаттрактора ВСОЧ в 3-х мерном ФПС после СП и ИГФН в группах молодых людей с Нк и Тк. Из них визуально видно изменение положения геометрического и стохастического центра квазиаттрактора ВСОЧ, а также расстояния между ними. Синергизм КВС после СП выше, чем после ИГФН у обследуемых с Нк, и незначительно выше у обследуемых с Тк. Изменение положения геометрического и стохастического центров квазиаттрактора ВСОЧ у обследуемых с Тк, свидетельствует о том, что каждое из ВУВ оказывает сильное влияние на их ФСО. Более высокое значение объема подпространства (V) после ИГФН свидетельствует о большей степени хаоса после данного воздействия.

Идентификация параметров порядка с помощью нейросетевого анализа выявила, что наиболее значимыми параметрами, влияющими на функциональную активность КВС для обследуемых с Нк являются систолическое давление и рост, а для молодых людей с Тк: вес и систолическое давление.

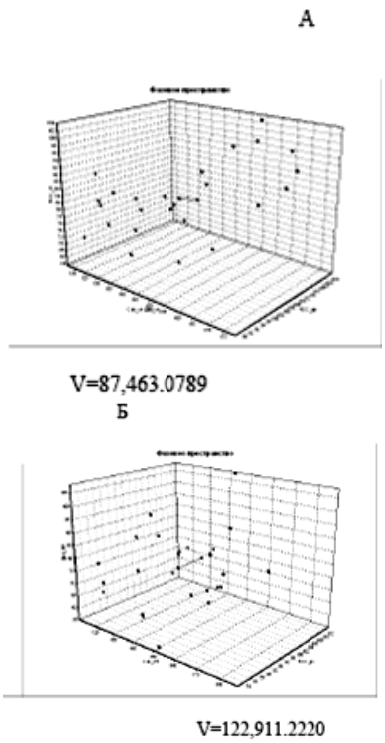


Рис. 3. Положение квазиаттрактора ВСОЧ в 3-х мерном фазовом пространстве состояний у обследуемых с тахикардией в условиях низкоинтенсивного проприоцептивного стимула при статической физической нагрузке (А) и воздействия импульсной гипергравитационной физической нагрузки (Б). Примечание: x – систолическое давление (мм.рт.ст.); y – диастолическое давление (мм.рт.ст.); z – ЧСС (уд/мин). V – объем k-мерного подпространства

Выводы:

1. Основной тенденцией у молодых обследуемых с нормальным и учащённым сердечным ритмом при однократном воздействии на организм физической нагрузки с импульсным ускорением является снижение значений асимметрии кардиоваскулярной системы (кроме девушек с тахикардией) и снижение параметров квазиаттракторов хаоса в фазовом пространстве состояний.

2. Изменение параметров *квазиаттрактора* ВСОЧ у молодых людей с тахикардией после однократной ИГФН разной интенсивности указывает на более слабое уменьшение размеров объемов *квазиаттракторов* при этом в сравнении со статической нагрузкой в функционировании периферической гемодинамики как после низкоамплитудного, так и после высокоамплитудного стимула, что представляет ИГФН как щадящий вид воздействия и делает его более предпочтительным для людей с патологией.

3. Изменение параметров *квазиаттракторов* ВСОЧ у молодых людей с нормальным сердечным ритмом после однократной ИГФН разной интенсивности сопоставима с функционированием периферической гемодинамики после низкоамплитудного стимула. Однако, картина динамики артериального давления несколько отлична в период восстановления: у юношей и девушек с нормокардией к 5-й минуте V_G достигает 0,5 от исходного размера V_G, а в группе с тахикардией процесс идет с перерегулированием (V_G конечное в 2 раза превышает исходный уровень для СП, но у девушек с тахикардией динамика соответствует динамике при нормокардии).

4. Научная информативность, практическая и прогностическая значимость методов теории хаоса и самоорганизации при исследовании влияния ИГФН на организм человека позволяет количественно оценить релаксационные процессы в сравнительном опыте со СП.

Литература

1. Пятин, В.Ф. Однократная вибрационная нагрузка значительно увеличивает скорость экспираторного воздушного потока у человека / В.Ф. Пятин, И.В. Широлапов // Вестник ТГУ. Серия «биология и экология».– 2009.– №2.– С. 38–42.

2. Lohman, E. The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects / E. Lohman, J. Petrofski, C. Maloney-Hinds // Med Sci Monit.– 2007.– Vol. 13.– № 2.– P. 71–76.

3. Whole-body vibration dosage alters leg blood flow / N. Lythgo [et al.]// Clin. Physiol. Funct. Imaging.– 2009.– Vol. 29.– № 1.– P. 53–59.

4. Rehn, B. Effects on leg muscular performance from whole-body vibration exercise: a systematic review / B. Rehn, J. Lidstrom, J. Skoglund // Scand J Med Sci Sports.– 2007.– Vol. 17.– P. 2–11.

5. Rees, S. Effects of whole-body vibration exercise on lower-extremity muscle strength and power in an older population: a randomized clinical trial / S. Rees, A. Murphy, M. Watsford// Phys. Ther.– 2008.– Vol. 88.– P. 462–470.

6. Rittweger, J. Acute physiological effects of exhaustive whole body vibration exercise in men / J. Rittweger, G. Beller, D. Felsenberg // Clin. Physiol.– 2000.– Vol. 20.– P. 134–142.

7. Cardinale, M. Hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in elderly individuals / M. Cardinale, J.B. Soiza, J.B. Leiper, A. Gibson, W.R. Primrose // Br J Sports Med.– 2008 Apr 15.

8. Goto, K. Hormone and lipoiytic responses to whole body vibration in young men / K. Goto, K. Takanatsu // Japan. J. Physiol.– 2005.– Vol. 55.– P. 279–284.

9. Erskine, J. Neuromuscular and hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in healthy young men / I. Erskine, I. Smillie, J. Lieper, M. Cardinale// Clin Physiol Funct Imaging.– 2007.– Vol. 27.– № 4.– P. 242–248.

10. Пятин, В.Ф. Увеличение скорости экспираторного воздушного потока у пожилых женщин при однократной вибрационной физической нагрузке / В.Ф. Пятин, А.В. Жестков, И.В. Широлапов, Е.Н. Веретельник // Вестник ТГУ. Серия «биология и экология».– 2007.– №14.– С. 38–43.

11. Пятин, В.Ф. Физическая нагрузка ускорением –

расширение реабилитационных возможностей восстановительной медицины / В.Ф. Пятин, И.В. Широлапов // Вестник восстановительной медицины.– 2009.– № 29.– №1.– С. 24–28.

12. Еськов, В.М. Синергетика в клинической кибернетике Часть 1. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова.– Самара: ООО «Офорт», 2006.– 233 с.

13. Ноздрачев, А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых // Физиология человека.– 2001.– № 27.– С. 95–101.

14. Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population / E.H. Blom [et al.] // Eur J Appl Physiol.– 2009.– Vol.106.– №6.– P. 877–883.

15. Hazell, T. Vertical whole-body vibration does not increase cardiovascular stress to static semi-squat exercise / T. Hazell, G. Thomas, J. DeGuire // Eur J Appl Physiol.– 2008.– Vol.104.– P. 903–908.

16. Van der Meer, G. Handbook of Acceleration Training / G. Van der Meer, E. Zeunstra, J. Tempelaars.– Monterey: Healthy Learning, 2007.– 181 p.

References

1. Pyatin VF, Shirolapov IV. Odnokratnaya vibratsionnaya nagruzka znachitel'no uvelichivaet skorost' ekspiratornogo vozdushnogo potoka u cheloveka. Vestnik TGU. Seriya «Biologiya i ekologiya». 2009;2:38-42. Russian.

2. Lohman E, Petrofski J, Maloney-Hinds C. The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects. Med Sci Monit. 2007;13(2):71-6.

3. Lythgo N, Eser P, de Groot P, Galea M. Whole-body vibration dosage alters leg blood flow. Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2009;29(1):53-9.

4. Rehn B, Lidstrom J, Skoglund J. Effects on leg muscular performance from whole-body vibration exercise: a systematic review. Scand J Med Sci Sports. 2007;17:2-11.

5. Rees S, Murphy A, Watsford M. Effects of whole-body vibration exercise on lower-extremity muscle strength and power in an older population: a randomized clinical trial. Phys. Ther. 2008;88:462-70.

6. Rittweger J, Beller G, Felsenberg D. Acute physiological effects of exhaustive whole body vibration exercise in men. Clin. Physiol. 2000;20:134-42.

7. Cardinale M, Soiza RL, Leiper JB, Gibson A, Primrose WR. Hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in elderly individuals. Br J Sports Med. 2008 Apr 15.

8. Goto K, Takanatsu K. Hormone and lipoiytic responses to whole body vibration in young men. Japan. J. Physiol. 2005;55:279-84.

9. Erskine J, Smillie I, Lieper J, Cardinale M. Neuromuscular and hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in healthy young men. Clin Physiol Funct Imaging. 2007;27(4):242-8.

10. Pyatin VF, Zhestkov AV, Shirolapov IV, Veretel'nik EN. Uvelichenie skorosti ekspiratornogo vozdushnogo potoka u pozhilykh zhenshchin pri odnokratnoy vibratsionnoy fizicheskoy nagruzke. Vestnik TGU. Seriya «biologiya i ekologiya». 2007;14:38-43. Russian.

11. Pyatin VF, Shirolapov IV. Fizicheskaya nagruzka uskoreniem – rasshirenie reabilitatsionnykh vozmozhno-stey vosstanovitel'noy meditsiny. Vestnik vosstanovi-tel'noy meditsiny. 2009;29(1):24-8. Russian.

12. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE. Sinergetika v klinicheskoy kibernetike Chast' 1. Teoreticheskie osnovy sistemnogo sinteza i issledovaniy khaosa v biomeditsinskikh sistemakh. Samara: OOO «Ofort»; 2006. Russian.

13. Nozdrachev AD, Shcherbatykh YuV. Sovremennye spo-soby otsenki funktsional'nogo sostoyaniya avtonomnoy (vegetativnoy) nervnoy sistemy. Fiziologiya cheloveka. 2001;27:95-101. Russian.

14. Blom EH, Olsson EMG, Serlachius E. Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population. Eur J Appl Physiol. 2009;106(6):877-83.

15. Hazell T, Thomas G, DeGuire J. Vertical whole-body vibration does not increase cardiovascular stress to static semi-squat exercise. Eur J Appl Physiol. 2008;104:903-8.

16. Van der Meer G, Zeunstra E, Tempelaars J. Hand-book of Acceleration Training. Monterey: Healthy Learning; 2007.

Раздел II

КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

УДК 615.31:547.857.4]:615.28

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЯМИ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНА

С.В. ЛЕВИЧ, Е.В. АЛЕКСАНДРОВА, А.С. ШКОДА, А.М. КАМЫШНЫЙ

Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского 26, г. Запорожье, Украина, 69035

Аннотация. Антимикробная терапия является весомым звеном современной медицинской и фармацевтической практики. Синтетические исследования с целью создания таких более эффективных препаратов проводятся среди различных классов органических веществ, а ключевым считается комбинирование в одной молекуле нескольких активных фрагментов.

В данном аспекте наше внимание привлекли производные ксантина, обладающие как широким спектром проявляемой активности, так и большой вариабельностью возможной химической модификации.

Объектами исследования послужили функциональные производные 3-бензил-8-метилксантинил-7-уксусной кислоты, синтезированные нами ранее. Целью работы было изучение их антибактериальных свойств на Escherichia coli, Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa и противогрибковой активности на Candida albicans .

В результате проведенных исследований было установлено, что наиболее активным по отношению к золотистому стафилококку оказалось вещество А-18, которое по этому показателю значительно превышало ампицилин. Соединения А-4, А-9, А-11, А-13, А-19 по силе противостафилококкового действия не уступали ампицилину, а илиденгидразид А-16 и S-замещенные триазолилметилксантина А-22 и А-23 – превосходили его. Также было установлено, что гидразид А-3 и илиденгидразиды А-6, А-11 – А-14 и А-17 проявили фунгистатические свойства на уровне нистатина.

Ключевые слова: производные 3-бензилксантина, бактериостатическая активность, фунгистатическое действие

SEARCH OF COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES AMONG NEW DERIVATIVES OF 3-BENZYLXANTHINE

S.V. LEVICH, E.V. ALEKSANDROVA, A.S. SHKODA, A.M. KAMYSHNIY

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, 69035, Zaporizhzia, Mayakovsky aveny, 26

Abstract. Antimicrobial therapy is a significant element of modern medical and pharmaceutical practice. To create more effective medicines the researches are carried out among different classes of organic substances. One of the key strategies in this field is combination of several pharmacophores in a single molecule.

In this aspect, the authors' attention was attracted derivatives xantina, with a wide range of paid activity, and the large variability of the possibility of chemical modification.

Objects of the study were derivatives of 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid, synthesized by authors' group previously. Antibacterial properties of these compounds were studied on Escherichia coli, Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa and antifungal activity on Candida albicans.

It was found that the most active against Staphylococcus aureus compound was substance A-18, which according to this indicator significantly exceeded the Ampicillin. Compounds A-4, A-9, A-11, A-13, A-19 by antistaphylococcal activity are not inferior to the Ampicillin. Ylidenhydrazide A-16 and S-substituted triazolylmethylxanthines A-22 and A-23 – surpassed it. It was also found that hydrazide A-3, ylidenhydrazides A-6, A-11 – A-14 and A-17 showed fungistatic properties comparable to the Nystatin.

Key words: derivatives of 3-benzylxanthine, bacteriostatic activity, antifungal action.

Антимикробная терапия является весомым звеном современной медицинской практики. Большое количество разнообразных схем лечения используют широкий арсенал антибактериальных лекарственных стредств [3]. При лечении инфекционных заболеваний используются природные и полусинтетические антибиотики, а отдельные антибактериальные препараты получают путем целенаправленного химического синтеза [2]. Несмотря на высокую избирательность действия, антибиотики вызывают ряд побочных эффектов: аллергические реакции, суперинфекции (дисбактериоз, ослабление иммунитета) и токсические явления (диспепсию, флебиты, нарушения функции печени, почек и др.) [6].

В связи с этим, а также с возникновением новых резистентных форм возбудителей инфекционного процесса, существенной проблемой современной медицины является дальнейшее усовершенствование терапии инфекционных

заболеваний путем внедрения в практику новых антибактериальных средств с иными механизмами действия.

Синтетические исследования с целью создания таких более эффективных препаратов проводятся среди различных классов органических веществ, а ключевым считается комбинирование в одной молекуле нескольких активных фрагментов [9]. Положительный эффект при этом достигается благодаря независимому влиянию различных групп на биологические мишени [11].

В данном аспекте наше внимание привлекли производные ксантина, обладающие как широким спектром проявляемой активности [1,10], так и большой вариабельностью возможной химической модификации. Введение отличного от метила заместителя в 3 положение ксантинового бицикла, что возможно только на стадии его построения, было первой задачей, решение которой представлено в нашей прошлой работе [7].

Объектами исследования послужили функциональные производные 3-бензил-8-метилксантинил-7-уксусной кислоты, синтезированные нами ранее [5].

Целью исследования было изучение антибактериальных свойств новых производных ксантина и установление некоторых закономерностей «структура – биологическая активность».

Материалы и методы исследования. Чувствительность микроорганизмов к исследуемым производным ксантина определяли согласно с методическими рекомендациями «Изучение специфической активности противомикробных лекарственных средств» [4].

Исследование антимикробной активности производных ксантина проводили на коллекции индикаторных тест-штаммов микроорганизмов, полученных из баклаборатории ГУ "Запорожский ОЛЦГСЭСУ» («Запорожский областной лабораторный Центр Государственной Санитарно-Эпидемиологической службы Украины»). Для первичного скриннинга новосинтезированых соединений использовали эталонные тест-культуры как граммположительных, так и граммотрицательных бактерий, которые принадлежат к различным по морфофизиологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний: Escherichia coli (ATCC 25922) – кишечная палочка, Staphylococcus aureus (ATCC 25923) – золотистый стафилококк и Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853) – синегнойная палочка. Для изучения противогрибковой активности использовали дрожжеподобные грибы рода кандида – Candida albicans (ATCC 885-653).

Во время исследований готовили ряд двухкратных серийных разведений препарата в бульоне Мюллер-Хинтона в объеме 1 мл, после чего добавляли в каждую пробирку по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 м.к./мл). Антимикробная и фунгистатическая активности оценивались по *минимальной ингибирующей концентрации* (МИК) – наименьшему количеству вещества, которое задерживало рост бактерий или грибов после выращивания.

В качестве растворителя для соединений в исследованиях использовали диметилсульфоксид, исходные растворы доводили до концентрации 1 мг/мл.

Результаты и их обсуждение. Благодаря проведенным исследованиям нами установлено, что 3-бензилксантинил-7-уксусная кислота (А-1) проявляет умеренную антимикробную активность (табл.).

Замена карбоксильного гидроксила, что показано на примерах пропилового эфира (А-2), гидразида (А-3) и N-фенилгидразинокарботиамида (А-4), привела к увеличению противостафилококковой активности, а введение гидразидного фрагмента усиливало фунгистатическое действие и снижало антибактериальное по отношению к кишечной палочке.

Таблица

Антибактериальные и фунгистатические свойства производных 3-бензилксантина

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация веществ в *мкг/мл*			
	Escherichia coli ATCC 25922	Staphylococcus Aureus ATCC 25923	Pseudomonas Aeruginosa ATCC 27853	Candida albicans ATCC 885-653
А-1	100	200	100	100
А-2	100	100	100	100
А-3	200	100	100	50
А-4	200	50	100	100
А-5	200	100	100	100
А-6	100	100	100	50
А-7	200	100	100	100
А-8	200	100	100	100
А-9	100	50	100	100
А-10	200	100	100	100
А-11	100	50	100	50
А-12	100	100	100	50
А-13	100	50	100	50
А-14	200	100	100	50
А-15	100	100	50	100
А-16	100	25	50	100
А-17	100	100	100	50
А-18	100	3,125	50	100
А-19	100	50	100	100
А-20	100	200	100	100
А-21	100	200	100	100
А-22	100	25	50	100
А-23	100	25	50	100
Ампициллин	12,5	50	25	–
Нистатин	200	100	100	50

Способность гидразида А-4 взаимодействовать с карбонильными соединениями сделала возможным внедрение в его структуру фармакофорных остатков, проявляющих противомикробную активность. Так бензилиденгидразиды А-5 – А-14 показали различные бактерио- и фунгистатические свойства, а на силу и спектр их действия оказывали влияние заместители в ароматическом кольце, поскольку сам бензилилиденовый фрагмент (соединение А-5) снижал противогрибковую активность, не затрагивая антибактериальную.

Введение в пара-положение бензольного кольца бензилиденгидразида (А-5) таких электронодоноров, как атомы хлора (соединение А-7), брома (соедиенение А-8), а также метоксигруппы (соединение А-10) не изменяло в сравнении с веществом А-5 противомикробную активность по отношению ко всем штаммам, а включение в 4 положение метильной (соединение А-6) или диметиламиногрупп (соединение А-12) усиливало фунгистатическое действие (МИК – 50 мкг/мл) до уровня нистатина.

Минимальная ингибирующая концентрация по отношению к золотистому стафилококку вещества А-9 превышала соответствующие показатели исходных гидразида (А-3) и бензилиденгидразида (А-5) и составляла 50 мкг/мл. Данный результат может свидетельствовать о позитивном воздействии на противостафилакокковую активность гидроксильного радикала, комбинирование которого в одной структуре с метоксигруппой (соедиение А-11) увеличивало еще и противогрибковые свойства.

Замена атома водорода в орто- (соединение А-13) или пара- (соединение А-14) положениях на нитрогруппу усиливало фунгистатическую активность (МИК – 50 мкг/мл), а вещество А-13 показало еще и более выраженное противостафилакокковое действие (МИК – 50 мкг/мл).

Замещенные пиразолы обладают противомикробной

активностью, о чем свидетельствуют работы [8,14]. У полученных в результате введения этого гетероцикла производных ксантина А-15 и А-16 возросли бактериостатические свойства по отношению к Pseudomonas aeruginosa (МИК – 50 мкг/мл), а илиденгидразид А-16 намного превышал по силе ингибирующих свойств Staphylococcus aureus (МИК – 25 мкг/мл) кислоту А-1 (МИК – 200 мкг/мл), гидразид А-3 (МИК – 100 мкг/мл) и эталонный препарат ампицилин (МИК – 50 мкг/мл).

Присоединение к молекуле ксантина хлорхинолонового фрагмента не привело к значительным изменениям активности, поскольку полученное соединение А-17 по своим биологическим свойствам практически не отличалось от соединения А-3.

Вещество А-18 содержащее в своей структуре остаток нитрофурана обладало наиболее выраженной противостафилококковой активностью (ингибирование роста происходило при концентрации 3,125 мкг/мл) среди всех исследованных производных 3-бензилксантина и по силе действия превышало ампицилин. Введение нитрофенилфуранового фрагмента (соединение А-19) усиливало активность не столь значительно.

Согласно литературным данным [12,13] известно, что производные 1,2,4-триазола проявляют большой ряд биологических свойств, в том числе и антибактериальное. В связи с этим целесообразным было объедиение в одной молекуле ксантинового и триазольного гетероциклов. Однако, следует отметить, что показатели МИК по отношению ко всем штаммам полученного в результате 3-бензил-8-метил-7-[(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил] ксантина (А-20) находились на уровне исходной кислоты А-1, введение же по тиольной группе триазольного фрагмента остатка уксусной кислоты не вызвало изменений антибактериальных свойств (соединение А-21). К значительному усилению противомикробной активности привело включение в триазольный цикл пропилацетатного (вещество А-22) и фенацильного (вещество А-23) заместителей, минимальные ингибирующие концентрации полученных веществ по отношению к Staphylococcus aureus составляли 25 мкг/мл, а к Pseudomonas aeruginosa – 50 мкг/мл соответственно.

Таким образом, среди изученных веществ наиболее активным по отношению к золотистому стафилококку оказалось вещество А-18, которое по этому показателю значительно превышало ампицилин. Соединения А-4, А-9, А-11, А-13, А-19 по силе противостафилококкового действия не уступали ампицилину, а илиденгидразид А-16 и S-замещенные триазолилметилксантина А-22 и А-23 – превосходили его. Также было установлено, что гидразид А-3 и илиденгидразиды А-6, А-11 – А-14 и А-17 проявили фунгистатические свойства на уровне нистатина.

Выводы. В результате проведенных исследований бактерио- и фунгистатической активностей производных ксантина было установлено, что соединение А-18 при МИК 3,125 мкг/мл подавляет рост золотистого стафилокока и по силе действия превышает ампицилин (МИК 50 мкг/мл), а дальнейшее проведение целенаправленного синтеза и изучение противомикробных свойств в ряду замещенных производных ксантина является перспективным направлением поиска потенциальных антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств.

Литература

1. Киреев, И.В. Исследование антибактериальной и фунгистатической активности замещенных и аннелированных производных ксантина /И.В. Киреев// Вісник СумДУ, Серія Медицина.– 2009.– №1.– С. 22–29.

2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. /М.Д. Маковский.– М.: Новая Волна, 2005.– 1200 с.

3. Слепцов, В.П. Антимикробные препараты в практической медицине: практическое руководство. – 3-е изд. / В.П. Слепцов.– Симферополь, 2009.– 459 с.

4. Волянський, Ю.Л. Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков // ДФЦ МОЗ України.– Київ, 2004.– 38 с.

5. Левіч, С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину / С. В. Левіч, О. С. Шкода, К. В. Александрова // Актуальні питания фармацевтичної та медичної науки і практики.– 2013.– Т. 11.– № 1.– С. 54–58.

6. Посохова, К.А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навч. Посібник / К.А. Посохова, О.П. Вікторов.– Тернопіль: ТДМУ, 2005.– 296 с.

7. Шкода, О.С. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин / О.С. Шкода, С.В. Левіч, К.В. Александрова // Фармацевтичний часопис.– 2013.– Т. 25.– № 1. – С. 23–28.

8. Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(un substituted \substituted)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole derivatives / P. Anandarajagopal [et al.] // Internation Journal of ChemTech Research.– 2010.– Vol. 2.– P. 45–49.

9. Bremner, J.B. Dual action-based aproaches to antibacterial agents / J. B. Bremner, J. I. Ambrus, S. Samosorn // Curent Medical Chemistry.– 2007.– Vol 14.– № 13.– P. 1459–1477.

10. Synthesis, Anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives / W.A. Elgaher [et al.] // Bull. Pharm. Sci., Assiut University.– 2009.– Vol. 32.– №1.– P. 153–187.

11. Design, synthesis and biological evaluation of oxazilidinone-quinolone hybrids / C. Hubschwerlen [et al.] // Biooraganic and Medicinal Chemistry.– 2003.– Vol. 11.– № 10.– P. 2313–2319.

12. Advances in synthetic aproach to and antifungal activity of triazoles / Kumari Shalini [et al.] // Beilstein J. Org. Chem.– 2011.– № 7.– P. 668–677.

13. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety / D.J. Prasad [et al.] // European J. of Med. Chem.– 2009.– Vol 44.– №2.– P. 551–557.

14. Priyadarsini, P. Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrazoles / P. Priadarsini, B. Ujwala, C. Venkata Rao, V. Madhava Rao // Der Pharmacia Lettre.– 2012.– Vol. 4.– № 4. – P. 1123–1128.

References

1. Kireev IV. Issledovanie antibakterial'noy i fungistaticheskoy aktivnosti zameshchennykh i annelirovannykh proizvodnykh ksantina. Visnik SumDU, Seriya Meditsina. 2009;1:22-9. Russian.

2. Mashkovskiy MD. Lekarstvennye sredstva. 5 izda-nie. Moscow: Novaya Volna; 2005. Russian.

3. Sleptsov VP. Antimikrobnye preparaty v prakticheskoy meditsine: prakticheskoe rukovodstvo. 3 izdanie. Simferopol; 2009. Russian.

4. Volyans'kiy YuL, Gritsenko IS, Shirobokov VP. Metodichni rekomendatsiї «Vivchennya spetsifichnoї aktivnosti protimikrobnikh likars'kikh zasobiv». Kiev: DFTs MOZ Ukraïni; 2004. Russian.

5. Levich SV, Shkoda OS, Aleksandrova KV. Sintez ta fiziko-khimichni vlastivosti S-zamishchenikh pokhidnikh 3-benzil-8-metil-7-[(4-fenil-5-tio-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil] ksantinu. Aktual'ni pitaniya farmatsevtichnoї ta medichnoї nauki i praktiki. 2013;11(1):54-8. Russian.

6. Posokhova KA, Viktorov OP. Antibiotiki (vlastivosti, zastosuvannya, vzaєmodiya): Navch. posibnik. Ternopil': TDMU; 2005. Russian.

7. Shkoda OS, Levich SV, Aleksandrova KV. 8-Zamishcheni 3-benzilksantinu yak perspektivni spoluki dlya poshuku biologichno aktivnikh rechovin. Farmatsevtichniy chasopis. 2013;25(1):23-8. Russian.

8. Anandarajagopal K, Anbu Jeba Sunilson J, Illavarasu A, Thangavelpandian N, Kalirajan R. Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(unsubstituted \substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives. Internation Journal of ChemTech Research. 2010;2:45-9.

9. Bremner JB, Ambrus JI, Samosorn S. Dual action-based aproaches to antibacterial agentse. Curent Medical Chemistry. 2007;14(13):1459-77.

10. Elgaher WA, Hayallah AM, Salem OIA. Synthesis, Anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives. Bull. Pharm. Sci., Assiut University. 2009;32(1):153-87.

11. Hubschwerlen C., Specklin J-L, Sigwalt C. Design, synthesis and biological evaluation of oxazilidinone-quinolone hybrids. Biooraganic and Medicinal Chemistry. 2003;11(10): 2313-19.

12. Kumari Shalini, Nitin Kumar, Sushma Drabu. Advances in synthetic aproach to and antifungal activity of triazoles. Beilstein J. Org. Chem. 2011;7:668-77.

13. Prasad DJ, Ashok M, Karegoudar P, Poojary B, Holla BS, Kumari NS. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety. European J. of Med. Chem. 2009;44(2):551-7.

14. Priadarsini P, Ujwala B, Venkata Rao C, Madhava Rao V. Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrazoles. Der Pharmacia Lettre. 2012;4(4):1123-8.

УДК 612.017.1:616.155.34-055.2-097:377

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА

А.М. АСЛОНЬЯНЦ*, П.В.НЕФЕДОВ**, Г.В.ИЛЬЧЕНКО*

**МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования»*
ул. Комсомольская, 46, г. Краснодар, Россия, 350063, e-mail: ama.ivso@mail.ru
***ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, 4, г. Краснодар, Россия, 350063, e-mail: pv37@mail.ru*

Аннотация. Изучали состояние показателей системы иммунитета в динамике первого года обучения в медицинском колледже у девушек-студенток в возрасте 15-17 лет, признанных по результатам медицинского осмотра практически здоровыми. При характеристике состояния клеточного иммунитета было выявлено снижение иммунобиологической резистентности у практически здоровых студенток, проявляющееся ослаблением Т- и В-звена иммунитета с выраженной напряженностью в системе противовирусной защиты организма, о чем свидетельствует достоверное увеличение в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов [CD8(+)] и NK-клеток [CD16(+)] и снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Важно, что даже после отдыха на каникулах к началу нового учебного года эти показатели не достигли исходного уровня и оставались на статистически достоверном более низком уровне, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к их нормализации.

Таким образом, можно предполагать, что выявленные изменения могут быть связаны с нарушением процессов адаптации студенток, вызванных перестройкой динамических стереотипов при переходе от школьного к среднему профессиональному образованию с непривычными по трудности учебными нагрузками, которые могут оказаться неадекватными функциональным возможностям растущего и развивающегося организма.

Ключевые слова: показания иммунного статуса, студентки, популяции лимфоцитов, иммуноглобулины, функциональная активность нейтрофилов.

DYNAMICS OF INDICATORS OF IMMUNE STATUS IN THE STUDENTS OF MEDICAL COLLEGE

A.M. ASLONYANTS*, P.V.NEFEDOV**, G.V.ILCHENKO*

**Krasnodar Municipal Medical Institute of the Higher Sisterly Education, 350063, Russia, Krasnodar, Komsomolskaya Str., 46, e-mail: ama.ivso@mail.ru*
***The Kuban State University, 350063, Russia, Krasnodar, Sedina Str., 4. e-mail: pv37@mail.ru*

Abstract. The authors studied the state of the indicators of the immune system in the dynamics of their first year in medical school at the female students aged 15-17 years, recognized the results of medical examination of apparently healthy. In characterizing the state of cell-mediated immunity it was revealed reduction of immune-biological resistance in healthy students, manifested by the weakening of T-and B-immunity with severe tensions in the anti-viral defense, as evidenced by the significant increase in the peripheral blood cytotoxic T lymphocytes [CD8 (+)] and NK-cells [CD16 (+)] and a decrease in the functional activity of neutrophilic granulocytes (NG). It is important that even after staying on vacation for the new academic year, these figures do not reach the initial level and remained statistically significant lower level, although there was some tendency to normalize.

Thus, the authors assume that the identified changes may involve a violation of the processes of adaptation of students caused by the restructuring of dynamic stereotypes in the transition from school to the secondary vocational education with unusual difficulties on training exercise, which may be inadequate functionality of a growing and developing organism.

Key words: indications of the immune status, student, population of lymphocytes, immunoglobulins, functional activity of neutrophils.

Известно, что одной из групп повышенного медико-социального риска являются девушки – студентки первых курсов средних специальных медицинских образовательных учреждений [3,7], при этом недостаточно полно изучено состояние резистентности их организма в наиболее сложный период адаптации и формирования новых динамических стереотипов в процессе перехода от школьного обучения к среднему специальному образованию с его специфическими особенностями [1,2,4].

В этой связи целью работы было изучить динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета студенток первого курса медицинского колледжа в динамике учебного года.

Материалы и методы исследования. В исследованиях с информированного согласия принимали добровольное участие 25 студенток в возрасте 15-17 лет, поступивших на 1 курс медицинского колледжа и признанных по результатам медицинского осмотра практически здоровыми. Численность группы для исследования определяли по формуле расчета объема выборки [5]: $n=(t^2\times\delta^2):\Delta^2$, где: t – доверительный коэффициент, равный 2; δ – среднее квадратическое отклонение; Δ – максимальный размер ошибки выборки (0,7 сигмы).

Иммунологические исследования были проведены на базе ЦНИЛ КубГМУ. Оценивали показатели клеточного звена иммунитета, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов и фагоцитарную активность нейтрофилов. Состояние системы Т- и В-лимфоцитарного звена иммунитета оценивали иммунофлюоресцентным методом по Филатову А.В. в модификации Нестеровой И.В. [6].

Содержание Т-лимфоцитов [CD3(+), CD4(+), CD8(+)], В-лимфоцитов [CD19(+)] и NK-лимфоцитов [CD16(+)] определяли с применением панели моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (Москва), а результаты реакции учитывали с помощью проточного цитофлюориметра FACScan (Великобритания). Показатели специфического иммунитета оценивали по концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA) методом прямой радиальной иммунодиффузии по Манчини [8]. Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов определяли по Нестеровой И.В. и соавт. [6] по степени завершенности фагоцитоза в суточной культуре Staphylococcus aureus (лабораторный штамм № 209). Микроскопирование проводили под иммерсией в световом микроскопе, оценивая поглотительную способность и переваривающую функцию фагоцитов. Учитывали показатели *фагоцитарной активности нейтрофилов* (ФАН), *фагоцитарное число* (ФЧ), *фагоцитарный индекс* (ФИ), *процент переваривания* (ПП), *индекс переваривания* (ИП). Оксидазную микробицидность нейтрофилов определяли по показателям спонтанного и стимулированного NBT-теста, в частности, по среднему цитохимическому индексу (СЦИ спонтанному и стимулированному), по проценту формазан-позитивных клеток (ФПК спонтанному и стимулированному), по *коэффициенту мобилизации* (КМ) как отношение ФПК стимулированного к ФПК спонтанному [6].

Результаты и их обсуждение. При изучении состояния клеточного иммунитета студенток обнаружили изменения изучаемых показателей (табл. 1). Так, общее содержание лейкоцитов за период первого учебного семестра (сентябрь-январь) у студенток под воздействием комплекса различных факторов (погодно-климатические, социально-бытовые, внутришкольные, учебные нагрузки др.) по сравнению с исходными (фоновыми) данными увеличилось на 45% (p<0,001).

При исследовании показателей иммунного статуса студенток после их отдыха на каникулах в начале третьего семестра было показано, что содержание лейкоцитов практически приходит к исходным значениям.

Содержание лимфоцитов в динамике года, как в процентном, так и в абсолютном измерениях статистически достоверно не изменялось.

Процентное содержание CD3(+) и CD4(+)-популяций Т-лимфоцитов к началу второго семестра по сравнению с фоновыми данными статистически достоверно снизилось: CD3(+)-лимфоцитов на 17,4%, а CD4(+)-лимфоцитов на 26,6%.

Важно, что даже после отдыха на каникулах к началу нового учебного года эти показатели не вернулись к исходному уровню и оставались на более низких и статистически достоверных значениях, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к их нормализации.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у студенток медицинского колледжа в динамике наблюдений (M±m)

Показатели	Время проведения исследований		
	Начало 1 семестра	Начало 2 семестра	Начало 3 семестра
Лейкоциты, абс.,10^9 /л	6,60±0,36	9,57±0,36*	6,78±0,29 •
Лимфоциты %	29,09±1,49	28,76±1,49	29,17±1,37
Лимфоциты, абс, *109/л*	1,94±0,13	2,21±0,13	1,98±0,11
CD3(+) %	70,40±1,23	58,14±1,2*	61,49±2,0*
CD3(+)абс., *109/л*	1,27±0,29	1,23±0,33	1,21±0,19
CD4(+)%	42,20±1,46	30,97±1,46*	31,02±1,24*
CD4(+)абс., 10^9/л	0,78±0,18	0,28±0,17*	0,52±0,15
CD8(+) %	26,9±0,85	30,21±0,85*	28,55±0,45
CD8(+)абс., *109/л*	0,54±0,14	0,70±0,14	0,56±0,11
ИРИ усл. ед.	1,57±0,12	1,03±0,07*	1,09±0,05*
CD19(+)%	18,0±0,87	11,46±0,87*	14,23±0,65*
CD19(+)абс., *109*	0,35±0,07	0,25±0,07	0,28±0,05
CD16(+)%	13,75±1,3	18,36±1,23*	16,44±0,98
CD16(+)абс., *107/л*	0,27±0,11	0,49±0,11	0,34±0,09

Примечание: * – достоверные отличия от фоновых значений показателей; • – достоверные отличия показателей от начала 2 семестра

Абсолютное содержание CD3(+)-лимфоцитов существенно не изменялось, а CD4(+)-лимфоцитов к началу второго семестра снизилось более, чем в 2 раза (p<0,05), однако к началу нового учебного года почти возвратилось к фоновому значению.

Процентное содержание CD8(+)-лимфоцитов у студенток к началу второго семестра повысилось в среднем на 12,3% (p<0,05). Это свидетельствовало, как и для динамики CD3(+)- и CD4(+)-лимфоцитов, о снижении иммунобиологической реактивности организма. После отдыха на каникулах отмечена нормализация процентного содержания CD8(+)-лимфоцитов.

Аналогичная тенденция отмечена и в динамике их абсолютных величин (табл.1).

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ), или отношение CD4(+)% к CD8(+)%, у студенток за время первого семестра понизился на 34,4% (p<0,05). После отдыха на каникулах этот показатель также оставался на более низком уровне

(p<0,05) по сравнению с исходным значением (табл. 1).

Процентное содержание В-лимфоцитов [CD19(+)-рецепторы] характеризовалось существенной депрессией уже после 1 семестра (на 36,3%; p<0,05), которая оставалась статистически значимой, но менее выраженной (на 20,1%; p<0,05) и в начале 3 семестра.

Аналогичная тенденция отмечена и в динамике средних абсолютных величин показателя, но без статистически достоверных различий.

К середине учебного года отмечена активация NK-клеток (естественных киллеров). Так, процент CD16(+)-лимфоцитов у студенток к началу 2 семестра по сравнению с фоновым значением вырос на 33,5% (p<0,05). К началу 3 семестра показатель все еще оставался на более высоком по сравнению с исходной величиной уровне.

Аналогичная динамика показателя обнаружена при анализе средних абсолютных значений CD16(+)-лимфоцитов.

При оценке показателей гуморального иммунитета в динамике наблюдений не выявлено значимых изменений содержания иммуноглобулинов основных классов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели состояния гуморального иммунитета у студенток медицинского колледжа в динамике наблюдений (M±m, г/л)

	Время проведения исследований		
Показатели	Начало 1 семестра	Начало 2 семестра	Начало 3 семестра
IgA	1,82±0,14	1,90±0,03	1,87±0,08
IgM	1,31±0,21	1,37±0,03	1,39±0,05
IgG	13,20±0,24	13,44±0,17	13,85±0,15

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) чрезвычайно чувствительны к воздействию разнообразных факторов окружающей среды, при этом особый интерес представляют фагоцитарная и микробицидная функции НГ, характеризующие иммунный ответ организма.

Проведенные исследования показали, что процентное содержание НГ в периферической крови за весь период исследования не претерпело существенных изменений. Вместе с тем, в абсолютных цифрах была обнаружена отчетливая динамика. Так, за время обучения в первом семестре у студенток количество НГ увеличилось по сравнению с исходными данными на 40,5% (p<0,001). К началу следующего учебного года (3 семестр) количество НГ у студенток стабилизировалось и приблизилось к исходному фоновому уровню (табл. 3).

Фагоцитарная активность нейтрофилов (% ФАН), или процент «активных», поглотивших микроорганизмы НГ, за время первого учебного семестра у студенток существенно снизилась (на 15,7%; p<0,01). К началу 3 учебного семестра даже после летнего отдыха % ФАН оставался сниженным по сравнению с фоновым значением (на 17,4%; p<0,05).

Фагоцитарное число (ФЧ), или среднее количество микробов, поглощённых одним НГ, характеризующее поглотительную способность нейтрофилов, за время первого семестра несколько снизилось (на 6,7%). В начале следующего учебного года этот показатель у студенток снизился еще больше (на 35,4%; p<0,001).

Фагоцитарный индекс (ФИ), или отношение числа НГ, вступивших в фагоцитоз (активных НГ), к общему их числу, у студенток в течение всего периода исследования, как и ФЧ, имел нерезкое выраженную тенденцию к снижению, однако без статистически значимых изменений.

Оценка динамики активности микробицидной системы НГ студенток по проценту формазан-позитивных клеток (% ФПК) в спонтанном NBT-тесте показала значительный его рост к началу второго семестра (на 20,7% по отношению к исходному значению; p<0,05) с дальнейшей его стабилизацией к началу третьего семестра после отдыха на летних каникулах.

В стимулированном NBT-тесте, как и в спонтанном, % ФПК у студенток к началу второго учебного семестра также существенно (на 20,5%; p<0,05) понизился (табл.3), однако в отличие от спонтанного теста к началу третьего семестра, несмотря на летние каникулы оставался практически на том же низком уровне.

Таблица 3

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у студенток медицинского колледжа в динамике наблюдений

Показатели	Время проведения исследований		
	Начало 1 семестра	Начало 2 семестра	Начало 3 семестра
Лейкоциты, 109 /л	6,60±0,36	9,57±0,36*	6,78±0,29
НГ, %	62,04±1,67	60,05±1,38	61,16±1,12
НГ, абс, 109 /л	4,07±0,25	5,72±0,25*	4,14±0,22
% ФАН	52,96±1,49	44,63±1,28*	43,75±1,31*
ФЧ усл. ед.	5,06±0,14	4,72±0,17	3,27±0,11*
ФИ усл. ед.	2,38±0,13	2,28±0,11	2,10±0,10
% П	61,11±1,10	56,77±1,12*	59,76±1,28
% ФПК (спонтанный)	13,22±0,87	15,95±0,81*	13,66±0,83
% ФПК (стимулированный)	21,04±1,64	16,73±1,04*	17,00±1,09*
КМ, усл. ед.	1,59±0,11	1,05±0,08*	1,24±0,12*

Примечание: * – достоверные отличия показателей от фоновых данных

Оценка завершенности фагоцитарного акта по показателю *процента переваривания* (%П) выявила его снижение за период первого семестра хотя и незначительное (на 7,1%), однако статистически достоверное (p<0,05).

Изменения активности оксидазной микробицидной системы нейтрофилов достаточно ярко отражает *коэффициент мобилизации* (КМ), или отношение % ФПК в стимулированном NBT-*тесте* к % ФПК в спонтанном NBT-тесте. Так, за время обучения в первом семестре депрессия этого показателя составила 34% (p<0,05). Перед началом нового учебного года показатель характеризовался выраженной тенденцией к нормализации.

Выводы:

1. Анализ характера изменений в клеточном звене иммунитета позволяет заключить, что у практически здоровых студенток в процессе обучения уже к концу первого семестра развивается ослабление как Т-, так и В-звена иммунитета с выраженной напряженностью в системе противовирусной защиты организма, о чем свидетельствует достоверное возрастание в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов [CD8(+)] и NK-клеток [CD16(+)].

Отмеченные изменения сохраняются и при исследовании состояния показателей иммунной системы в начале 3 семестра после отдыха на каникулах, хотя и с меньшей степенью выраженности.

2. Показано, что в динамике обучения у практически здоровых студенток к концу первого семестра ухудшается функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, особенно отчетливо проявляющаяся снижением числа активно фаго-цитирующих клеток.

3. Выявленные изменения могут быть связаны с нарушением процессов адаптации студенток, вызванные перестройкой динамических стереотипов при переходе от

школьного к среднему профессиональному образованию с непривычными по трудности учебными нагрузками, которые могут оказаться неадекватными функциональным возможностям растущего и развивающегося организма.

Литература

1. Артеменков, А.А. Изменение вегетативных функций у студентов при адаптации к умственным нагрузкам / А.А.Артеменков // Гиг. и сан.– 2007.–№ 1.– С. 62–64.

2. Баранов, А.А. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности /А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 352 с.

3. Валеева, Э.Р. Риски формирования болезней среди учащихся образовательных учреждений / Э.Р. Валеева, Р.Я. Хамитова // Гиг. и сан.– 2006.– № 6.– С. 54–55.

4. Кадникова, Е.А. Медико-социальные проблемы здоровья, качества жизни и профессиональной подготовки среднего медицинского персонала: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А.Кадникова.– Рязань, 2008.– 22 с.

5. Мерков, А.Н. Санитарная статистика / А.Н. Мерков, Л.Е. Поляков.– Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1974.– 384 с.

6. Нестерова, И.В. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой иммунодефицитных состояний при различной патологии: метод, реком. № 96/11 /И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова.– Краснодар, 1996.– 22 с.

7. Филиппова, В.П. Гигиеническая оценка состояния здоровья студентов медицинского колледжа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Филиппова.– Ростов н/Д., 2004.– 20 с.

8. Manchini, G. Immunochemical quantization of antigens by the single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, I.F. Heremans // Immunochemistry.– 1965.– Vol. 2.– P. 235–254.

References

1. Artemenkov AA. Izmenenie vegetativnykh funktsiy u studentov pri adaptatsii k umstvennym nagruzkam. Gig. i san. 2007;1:62-4. Russian.

2. Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Meditsinskie i sotsial'nye aspekty adaptatsii sovremennykh podrostkov k usloviyam vospitaniya, obucheniya i trudovoy deyatel'nosti. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian.

3. Valeeva ER, Khamitova RYa. Riski formirovaniya bolezney sredi uchashchikhsya obrazovatel'nykh uchrezhdeniy. Gig. i san. 2006;6:54-5. Russian.

4. Kadnikova EA. Mediko-sotsial'nye problemy zdorov'ya, kachestva zhizni i professional'noy podgotovki srednego meditsinskogo personala [dissertation]. Ryazan' (Ryazan' region);2008. Russian.

5. Merkov AN, Polyakov LE. Sanitarnaya statistika. Leningrad: meditsina; 1974yu Russian.

6. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA. Kompleksnoe trekhurovnevoe issledovanie sistemy neytrofil'nykh granulotsitov s vozmozhnoy diagnostikoy immunodefitsitnykh sostoyaniy pri razlichnoy patologii: metod, rekom. № 96/11. Krasnodar: 1996. Russian.

7. Filippova VP. Gigienicheskaya otsenka sostoyaniya zdorov'ya studentov meditsinskogo kolledzha [dissertation]. Rostov (Rostov region); 2004. Russian.

8. Manchini G, Carbonara AO, Heremans IF. Immunochemical quantization of antigens by the single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965;2:235-54.

УДК 616.345:616-073.43

ТИПЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МЕТОДОМ ГИДРОЭХОКОЛОНОГРАФИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРАХ У ДЕТЕЙ

М. Ю. ЯНИЦКАЯ

Северный государственный медицинский университет, пр-т Троицкий, 51, г. Архангельск, Россия, 163000, e-mail: medmaria@mail.ru

Аннотация. Проведено ретроспективное поперечное исследование результатов гидроэхоколонографии у 263 детей с запором в возрасте от 14 суток до 17 лет. Полученные данные соотнесли с клиническими проявлениями. Было выявлено семь типов эхографической картины толстой кишки. Первые четыре типа соответствовали клиническим формам функционального запора: компенсированной, субкомпенсированной (долихоколон) и декомпенсированной (долихомегаколон и мегаректум), два типа отражали особенности фиксации (болезнь Пайра) или функционирования толстой кишки (спастический колит), а также тип, характерный для болезни Гиршспрунга. Идентифицированы вторичные изменения толстой кишки на фоне запора: утолщение и «слоистость» стенки кишки, удлинение (дополнительные петли толстой кишки), расширение просвета, сглаженность или отсутствие гаустр, снижение активности перистальтики, плохое опорожнение кишки, недержание. Вторичные изменения не зависели от причины запора, и были следствием нарушения опорожнения кишки.

Вывод: гидроэхоколонография позволяет определить тип толстой кишки, что способствует своевременной идентификации органической причины запора и выполнению необходимых дополнительных обследований. В случае функционального запора, гидроэхоколонография сужает круг дополнительных обследований. Идентификация вторичных изменений толстой кишки на фоне хронического запора делает гидроэхоколонографию инструментом контроля качества консервативного лечения. Преимуществом гидроэхоколонографии является отсутствие проблемы лучевой нагрузки и возможность неограниченного дублирования.

Ключевые слова: гидроэхоколонография, хронический запор, дети.

THE TYPES OF THE COLON REVEALED BY HYDROCOLONIC ECHOGRAPHY AT CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN

M.Y. YANITSKAYA

Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitsky Prospect, 51, e-mail: medmaria@mail.ru

Abstract. Retrospective cross research of results of a hydrocolonic echography (HCE) in 263 children with a constipations aged from 14 days till 17 years is carried out. The obtained data correlated to clinical manifestations. Seven types of echographic picture of the colon were revealed. The first four types corresponded to clinical forms of a functional constipations: compensated, subcompensated (dolihocolon) and decompensation (dolihomegacolon and megarectum), two types reflected features of fixing (Payr's illness) or function of the colon (spastic colitis), and also type, characteristic for Hirschsprung's disease. Secondary changes due to constipation are identified: thickening and "lamination" of a wall of a gut, lengthening (additional loops of the colon), dilatation of the lumen, smoothness or absence of the haustra, decrease in activity of a peristalsis, incomplete emptying of the colon, incontinence. Secondary changes didn't depend on the constipation reason, and were a consequence of violation of depletion of the colon.

Conclusion: HCE allows to define type of the colon that promotes timely identification of the organic reason of constipation and performance of necessary additional investigations. In case of a functional constipation, HCE narrows a circle of additional investigations. Identification of secondary changes of colon against a chronic constipation does HCE by the instrument of quality control of conservative treatment. Advantage of HCE is lack of a problem of beam loading and possibility of unlimited duplication.

Key words: hydrocolonic echography, chronic constipation, children.

В основе *хронического запора* (ХЗ) у детей чаще лежат функциональные нарушения со стороны *толстой кишки* (ТК), вызывая так называемые *функциональные запоры* (ФЗ). Отсутствие адекватного лечения ФЗ приводит к формированию *функционального мегаколон* (ФМ) – удлинению и расширению ТК на фоне запоров, этиология которых не связана с органическим пороком [4].

При первичной диагностике у детей с ХЗ обычно выполняется *ирригография* (ИГ). Однако частота использования ИГ ограничена лучевой нагрузкой. Поэтому ИГ не может служить как метод скрининга при первичном обследовании и как контроль в процессе консервативного лечения всех детей с ФЗ с учетом большого количества таких пациентов. С другой стороны, отсутствие адекватного обследования и соответствующего лечения может привести либо к несвоевременной диагностике органической причины ХЗ, либо к трансформации длительно существующих функциональных нарушений в необратимые органические изменения стенки ТК [2,3].

Гидроэхоколонография (ГЭК) – метод эхографического исследования ТК с контрастированием ее просвета жидкостью [5-8]. ГЭК – исследование, подобное ИГ, при котором меняются среда для заполнения кишки и способ визуализации. Однако полной аналогии между этими методами провести нельзя. На сегодняшний день ГЭК – единственный метод исследования ТК, который позволяет одновременно наблюдать функцию ТК, видеть характер ее содержимого, просвет и структуру кишечной стенки в режиме реального времени. Мы используем ГЭК для исследования ТК с 1994 г. [6].

Цель исследования. Опираясь на совокупность выявленных при ГЭК изменений ТК, разработать критерии различных типов ее эхографической картины, что позволит оптимизировать первичную диагностику и лечение детей с хроническими запорами.

Материалы и методы исследования. В 1996-2012 гг. в Архангельской детской клинической больнице обследовано эхографически более 2500 детей, поступивших с ХЗ или его осложнениями. Проведено ретроспективное поперечное исследование результатов ГЭК у 263 детей с запором в возрасте от 14 суток до 17 лет. Мальчиков 154, девочек 109, в соотношении 1.4:1. Тип выборки: невероятностная квотная выборка. Включены все больные, данные которых были достаточно полными для проведения анализа, и окончательный диагноз у которых на момент ретроспективной оценки был ясен.

Дети поступали в различной клинической стадии ХЗ: компенсированной, субкомпенсированной, декомпенсированной, а также с признаками осложнений. При распределении ХЗ по клиническому течению мы основывались на классификации ХЗ, предложенной И.Н.Григовичем и др. [1]. При установлении причины и клинической стадии запора учитывались следующие *клинические проявления* (КП): максимальная задержка стула, выделение крови и боль при дефекации, увеличение живота в объеме на фоне каловых скоплений, наличие феколитов («каловых камней»), энкопреза, признаки непроходимости, рвота. Особое внимание уделено пальцевому осмотру прямой кишки с оценкой тонуса *наружного анального сфинктера* (НАС) и поиском признаков *болезни Гиршспрунга* (БГ). Такими признаками являлись: повышение тонуса НАС, укорочение анального канала, пустая ампула прямой кишки. Давность запора составила от двух недель (новорожденные) до 10 лет. В большинстве наблюдений 152 (57,8%) дети направлялись в стационар с диагнозом ХЗ для выяснения его причины. У 29 (11%) больных присутствовали КП кишечной непроходимости. В остальных эпизодах диагнозы при направлении были разнообразными и зависели от сопутствующих симптомов и осложнений на фоне ХЗ: *болезнь Гиршспрунга* (БГ), острый аппендицит, боли в животе, низкое кишечное кровотечение, объемное образование брюшной полости – опухоль\киста, которое имитировали феколиты, анемия, энтероколит и незавершенный эмбриональный поворот кишечника.

Для планового обследования поступило 176 (66,9%) детей, остальные дети поступили в экстренном порядке с признаками копростаза, кишечной непроходимости и\или болевого абдоминального синдрома. Большинство детей, 148 (56,3%) имели сопутствующую патологию: воспалительные и врожденные заболевания мочевой системы, органов ЖКТ (гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс), гипотрофию, эндокринные нарушения, отставание в нервно-психическом развитии.

До обследования дети чаще всего 187 (71,1%) наблюдались у педиатра и/или у гастроэнтеролога. В 72 (28,9%) эпизодах лечение по поводу ХЗ не предпринималось. В случаях наблюдения больного с ХЗ у гастроэнтеролога и/или педиатра лечение начинали с консервативных мероприятий: назначения диеты, препаратов лактулозы и слабительных. У большей части больных 112 (58.6%) консервативная тера-

пия эффекта не принесла или он был незначительным, 66 (34.6%). Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, дети направлялись в стационар для проведения специальных обследований. Основной задачей первичного эхографического (ГЭК) обследования ТК было выявление хирургической причины запора, а именно – БГ. Кроме того, оценивалось состояние ТК на фоне ХЗ: степень расширения ТК, изменение кишечной стенки, выявление вариантов расположения, дополнительных петель, определение особенностей функционирования ТК по типу спазма или гипомоторной дисфункции. При подозрении на хирургическую патологию, а также в случае выраженных вторичных изменений ТК на фоне ХЗ, выполнены рентгенологические и эндоскопические обследования для уточнения диагноза.

Было выполнено 84 операции у 37 (14,0%) больных. Они носили диагностический и лечебный характер. Гистологическое исследование полнослойных участков стенки ТК выполняли с целью подтверждения БГ, а также при декомпенсированном ХЗ, без эффекта от длительной консервативной терапии. По поводу БГ проведено оперативное лечение (одноэтапные и трехэтапные операции). Диагностическая лапароскопия и аппендэктомия в связи с хроническим воспалительным процессом в аппендиксе выполнена у детей с болезнью Пайра (n=4), резекция сигмовидной кишки при ее завороте (n=1), удаление перианальных кондилом (n=1).

У ребенка с клиническими проявлениями запора в первую очередь проводили ГЭК. Методика обследования описана ранее [5-8]. Эхографическими признаками долихоколон считали удлинение каких-либо ее отделов в сочетании с умеренным утолщением стенки ТК. Признаками долихомегаколон – расширение просвета и удлинение ТК в совокупности со значительными изменениями стенки конечных или всех отделов ТК. Объем жидкости для контрастирования просвета кишки у ребенка с декомпенсированным запором обычно был больше, чем у здорового ребенка в 1,5-2 раза. Дети легко удерживали больший объем жидкости, позыв к акту дефекации часто был снижен, что являлось одним из диагностических признаков мегаколон уже при введении жидкости. Жидкость в просвет кишки вводилась под контролем ультразвуковой визуализации. Для контрастирования использовали 0.9% NaCl, и 5% раствор глюкозы. Введение жидкости осуществлялось до позыва к акту дефекации, что свидетельствовало о физиологичном заполнении ТК.

При проведении ГЭК у детей можно было оценить: правильность расположения ТК в брюшной полости, диаметр ее просвета, толщину кишечной стенки, выраженность (высоту в просвете кишки) и частоту гаустр. По перемещению каловых масс в просвете кишки оценивалась активность перистальтики. Оценивалась функция ректосигмоидного перехода, возможно было определить *недостаточность илеоцекального клапана* (НИЦК), что устанавливалось по забросу содержимого из слепой кишки в подвздошную. Функция удержания оценивалась по наличию\отсутствию подтекания жидкости из прямой кишки в процессе обследования. Недержание жидкости при введении раствора свидетельствовало о растяжении и, как следствие, о снижении тонуса НАС. После исследования пациент опорожнял кишку, и повторно проводилось обследование для определения остаточного объема жидкости, который оценивался по количеству выделенной жидкости и оставшейся в просвете кишки. В норме пациент должен полностью опорожнить кишку. Чем ниже способности кишки к опорожнению, тем больше нарушена ее функция. Раствор в обязательном порядке эвакуировали для предотвращения осложнений, связанных с избыточным всасыванием жидкости из просвета кишки. После проведенных измерений всегда возможно было схематично представить вид ТК у данного пациента. Для этого необходимо знать нормальную эхографическую анатомию ТК, которая ранее была описана [5,6].

В основу определения типа ТК при проведении ГЭК легло большое количество показателей, ключевые из которых приведены в табл. 1. Данные ГЭК соотнесли с окончательным диагнозом, который был установлен по КП и результатам дополнительных обследований.

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, а также 95% доверительного интервала для пропорций. Уровень значимости рассчитывался с помощью Хи-квадрат Пирсона/точного критерия Фишера; критический уровень значимости при попарном сравнении составил 0,008.

Результаты и их обсуждение. Особенности КП довольно часто не соответствовали выявленным изменениям со стороны ТК. Это во многом определялось субъективной оценкой родителями степени опорожнения кишки у ребенка. Было выявлено, что при проведении ГЭК эхографическая картина ТК при ХЗ отличается значительным разнообразием. Однако при анализе многообразия выявленных признаков, можно было выделить несколько типов эхографической картины ТК в зависимости от причины запора или от его клинической стадии. Определено семь типов эхографической картины ТК на фоне ФЗ, соответствующие клиническим формам ФМ (компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная), отражающих особенности фиксации (болезнь Пайра) или функционирования ТК (спастический колит), а также тип, характерный для БГ. Эти типы отличались от нормальной ТК (рис. 1) и встречались с различной частотой. Они представлены схематически (рис. 2-8).

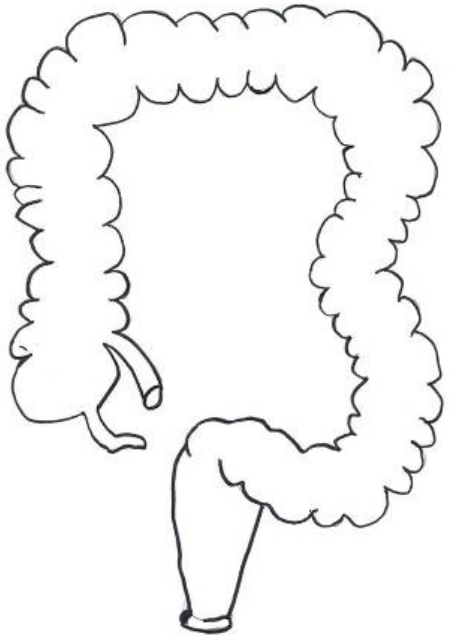


Рис. 1. Схематичное изображение всех отделов нормальной ТК: без удлинения, вторичного расширения просвета, с нормальными стенками и гаустральным рисунком

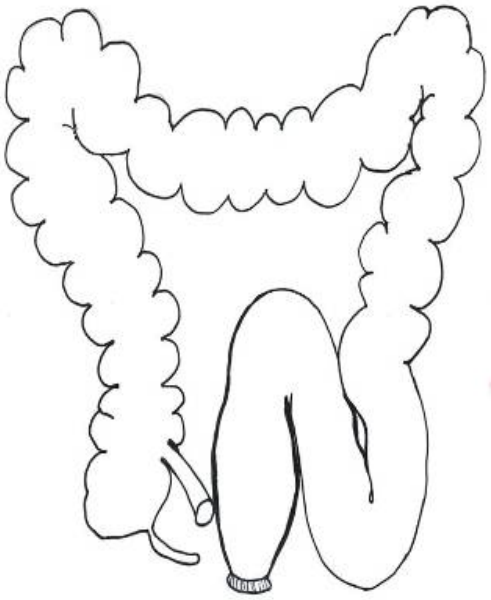


Рис. 2. 1-й тип. Клинически соответствовал компенсированной форме ФМ. Эхоскопически имелись признаки долихоколон: дополнительные петли в печеночном и\или селезеночном изгибах, сигмовидном отделе. Некоторое утолщение стенок конечных отделов, нормальная или несколько сниженная активность перистальтики

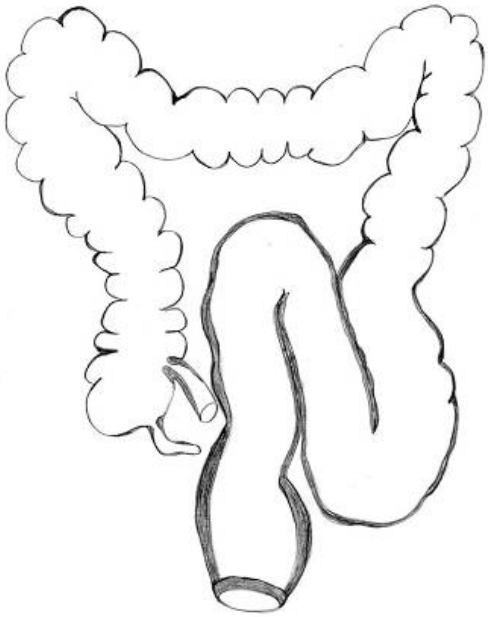


Рис 3. 2-й тип. Клинически соответствовал субкомпенсированной форме ФМ. В отличие от первого типа – эхоскопически отмечалось явное утолщение стенок конечных отделов, сглаженность или отсутствие гаустр в сигмовидном отделе, расширение просвета конечных отделов

Таблица 1

Эхографические критерии различных типов толстой кишки при хронических запорах у детей

Признак	Тип, абс.ч. - % (95%ДИ)				p-уровень*
	Долихоколон (компенсация и субкомпенсация)	Долихомегаколон (декомпенсация)	Болезнь Пайра и спастический колит	Болезнь Гиршспрунга	
Позыв: - повышен	4-4,1 (1,60-10,0)	2-1,90 (0,52-6,62)	31-88,6 (74,0-95,5)	0-0,00 (0,00-13,8)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,006; p_{3-4}<0,001
- норма	16-16,3 (10,3-24,9)	1-0,90 (0,17-5,15)	1-2,90 (0,51-14,5)	0-0,00 (0,00-13,8)	
- снижен	65-66,3 (56,5-74,9)	42-39,6 (30,8-49,1)	2-5,71 (1,58-18,6)	1-4,20 (0,74-20,2)	
- нет	13-13,3 (7,92-21,4)	61-57,5 (48,0-66,5)	1-2,90 (0,51-14,5)	23-95,8 (79,8-99,3)	
Удержание: - удерживает	96-98,0 (92,9-99,4)	63-59,4 (49,9-68,3)	32-91,4 (77,6-97,0)	21-87,5 (69,0-95,7)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,114 p_{1-4}=0,052; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,009; p_{3-4}=0,679
- неполное удержание	2-2,00 (0,56-7,14)	43-40,6 (31,7-50,1)	3-8,57 (2,96-22,4)	3-12,5 (4,34-31,0)	
НИЦК: - заброс есть	43-43,9 (34,5-53,7)	23-21,7 (14,9-30,5)	30-85,7 (70,6-93,7)	4-16,7 (6,68-35,8)	p_{1-2}=0,001; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}=0,014; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,782; p_{3-4}<0,001
Перистальтика: - нормальная	14-14,3 (8,70-22,6)	2-1,90 (0,52-6,62)	2-5,70 (1,58-18,6)	0-0,00 (0,00-13,8)	p_{1-2}=0,003; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}=0,138; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,627; p_{3-4}<0,001
- усилена	2-2,00 (0,56-7,14)	0-0,00 (0,00-3,50)	28-80,0 (64,1-90,0)	0-0,00 (0,00-13,8)	
- снижена	79-80,6 (71,7-87,2)	102-96,2 (90,7-98,5)	5-14,3 (6,26-29,4)	24-100 (86,7-100)	
- неравномерная	3-3,10 (1,05-8,62)	2-1,90 (0,52-6,62)	0-0,00 (0,00-0,89)	0-0,00 (0,00-13,8)	
Гаустры в левых отделах: - норма	7-7,10 (3,50-14,0)	0-0,00 (0,00-3,50)	19-54,3 (38,2-69,5)	1-4,20 (0,74-20,2)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,001; p_{3-4}<0,001
- сглажены	77-78,6 (69,4-85,5)	41-38,7 (30,0-48,2)	15-42,9 (28,0-59,1)	1-4,20 (0,74-20,2)	
- отсутствуют	14-14,3 (8,70-22,6)	65-61,3 (51,8-70,0)	1-2,90 (0,51-14,5)	22-91,6 (74,1-97,7)	
Утолщение стенок левых отделов: - утолщены	72-73,5 (64,0-81,2)	103-97,2 (92,0-99,0)	35-100 (90,1-100,0)	21-87,5 (69,0-95,7)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,001 p_{1-4}=0,148; p_{2-3}=0,574 p_{2-4}=0,076; p_{3-4}=0,062
Расширение кишки: - нет	55-56,1 (46,2-65,5)	0-0,00 (0,00-3,50)	4-11,4 (4,54-25,0)	1-4,20 (0,74-20,2)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,185; p_{3-4}=0,639
- в левых отделах	43-43,9 (34,5-53,7)	106-100 (96,5-100)	31-88,6 (74,0-95,5)	23-95,8 (79,8-99,3)	
- в правых отделах					

Продолжение таблицы 1

Опорожнение:					
- полное	26-26,5 (18,8-36,0)	7-6,60 (3,24-13,01)	9-25,7 (14,2-42,1)	0-0,00 (0,00-13,8)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,660 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}<0,001; p_{3-4}<0,001
- 1\2	44-44,9 (35,4-54,7)	38-35,8 (27,4-45,3)	19-54,3 (38,2-69,5)	0-0,00 (0,00-13,8)	
- 1\3	16-16,3 (10,3-24,9)	31-29,2 (21,4-38,5)	5-14,3 (6,26-29,4)	1-4,20 (0,74-20,2)	
- нет	12-12,2 (7,15-20,2)	30-28,3 (20,6-37,5)	2-5,70 (1,58-18,6)	23-95,8 (79,8-99,3)	

Примечание (здесь и далее): * – при попарном сравнении;
1 – Долихоколон (компенсация и субкомпенсация);
2 – Долихомегаколон (декомпенсация);
3 – Болезнь Пайра и спастический колит, 4-Болезнь Гиршспрунга

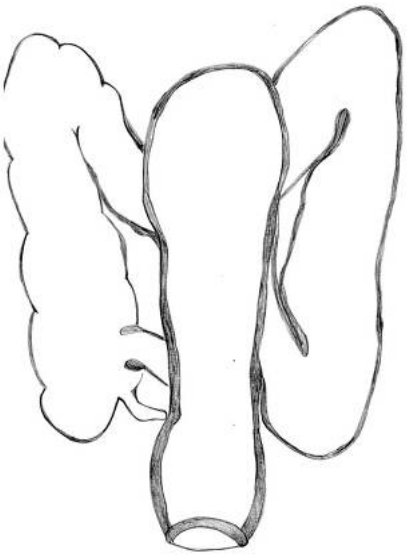


Рис 4. 3 тип. Клинически соответствовал декомпенсированной форме ФМ. Эхоскопически имелись признаки долихомегаколон, дополнительные петли в печеночном и селезеночном изгибах, сигмовидном отделе. Стенки конечных отделов ТК были значительно утолщены, слоистые, в сочетании с отсутствием гаустр и снижением активности перистальтики. Тонус анального сфинктера был снижен (часто отмечалось подтекание раствора во время обследования)

Рис. 5. В ряде случаев при декомпенсации запора выявлялся 4 тип в форме мегаректум, остальные отделы ТК были расширены умеренно или не расширены. При этом изменения стенки кишки и гаустрального рисунка не отличались от 3 типа

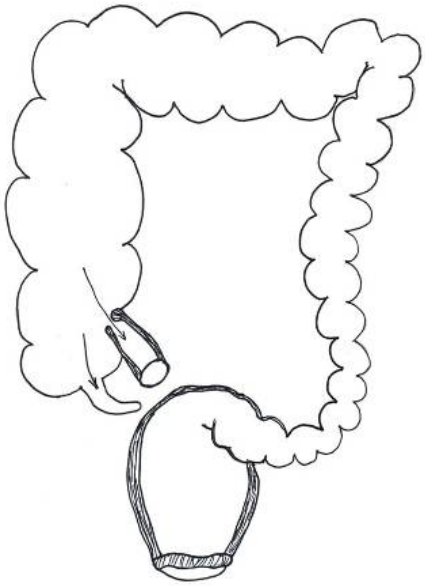


Рис. 6. 5 тип. Выявлялась гипермоторная дисфункция ТК в виде спазмирования ее левых отделов. Эхографически при этом варианте выявлялись: утолщение стенок прямой кишки, с расширением ее просвета – мегаректум. В правых отделах отмечалось некоторое расширение просвета кишки, всегда выявлялся заброс жидкости из толстой кишки в тонкую – НИЦК

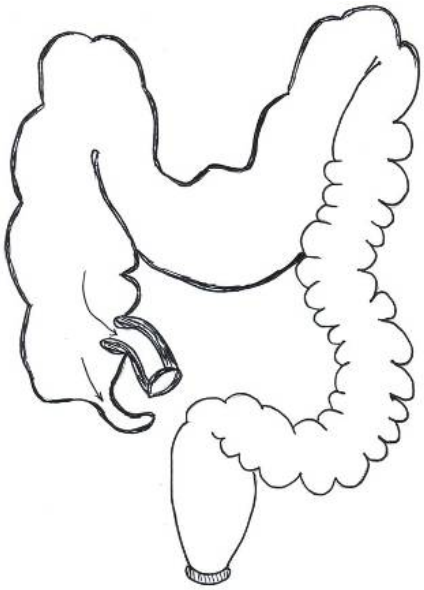


Рис. 7. 6 тип. Запоры на фоне высокой фиксации селезеночного изгиба и, как следствие, затруднение пассажа в этой области. Эхоскопически в этом случае выявлялась высокая фиксация селезеночного изгиба, который определялся на уровне или выше верхнего полюса селезенки. Часто имелось «провисание» поперечной ободочной кишки с расширением ее просвета, тенденция к расширению правых отделов ТК, НИЦК. Такие изменения были трактованы как эхографические признаки болезни Пайра

При сравнении эхографической картины ТК у ребенка с ХЗ с нормальной эхографической картиной ТК, можно было выявить вторичные изменения кишки на фоне запора: утолщение стенки кишки за счет мышечного и слизистого слоев, подчеркнутая «слоистость» стенки кишки, удлинение (дополнительные петли ТК), расширение просвета, сглаженность или отсутствие гаустр, снижение активности перистальтики, нарушение функции ректосигмоидного пере-

хода, НИЦК, снижение тонуса НАС (недержание жидкости при введении раствора), плохое опорожнение кишки. Вторичные изменения не зависели от причины запора и развивались на фоне нарушения опорожнения ТК. При правильном консервативном лечении вторичные изменения постепенно исчезали. В первую очередь уменьшалось вторичное расширения просвета, улучшалось удержание, что клинически проявлялось исчезновением энкопреза. С ростом ребенка уменьшалось количество дополнительных петель, нормализовалась толщина и структура стенки ТК и гаустральный рисунок.

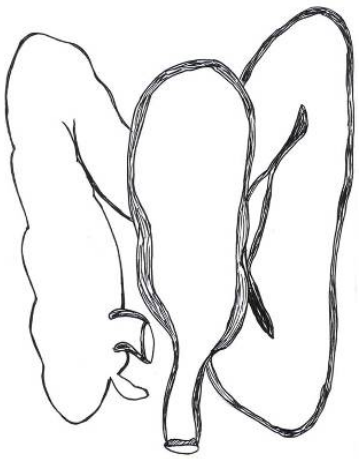


Рис. 8. В некоторых эпизодах эхографически не исключалась органическая причина запора, в частности, эхоскопические признаки БГ – тип 7: аперистальтическая суженная зона в ректосигмоидном отделе ТК с расширением приводящих отделов

В табл. 1 отражены эхографические критерии различных типов ТК. Для удобства анализа в связи с похожими клиническими и эхографическими признаками в табл. 2 объединены: 1 и 2 типы (долихоколон в стадиях компенсации и субкомпенсации), 3 и 4 типы (долихомегаколон и мегаректум, стадия декомпенсации), а также болезнь Пайра и спастический колит.

С каждым типом соотнесли клинические проявления (табл. 2).

Эхографическое исследование ТК с контрастированием ее просвета жидкостью как метод первичного скрининга и контроля в процессе консервативного лечения позволил минимизировать специальные методы обследования: рентгенологические, эндоскопические, гистологические. Количество ИГ сократилось на 90%. При этом клинические результаты значительно улучшились, так как появился метод контроля за состоянием ТК в процессе лечения, возможность применения которого практически не ограничена, учитывая, что этот метод по воздействию на организм не отличается от обычной очистительной клизмы. что позволит выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего обследования, предотвратить развитие органических осложнений ФЗ, а также своевременно выявить его органическую причину.

В большинстве случаев у детей встречаются ФЗ, не связанные с органической причиной и, поэтому, не требуют хирургического лечения. С другой стороны, основная масса детей с ХЗ так или иначе попадает на осмотр к хирургу с различными проявлениями, которые возникают при запоре. Это могут быть боли в животе, копростаз, пальпируемая «опухоль» брюшной полости при формировании каловых «камней», признаки кишечной непроходимости на фоне декомпенсации запора, энкопрез. То есть, даже при отсутствии органической причины, при ХЗ у ребенка возникают проблемы, которыми должен заниматься именно хирург. Кроме того, у любого ребенка с ХЗ теоретически возможна органическая причина запора. И этот факт остается в зоне сомнения, пока не выполнены диагностические тесты, исключающие органическую причину заболевания.

Таблица 2

Клинические проявления при различных эхоскопических типах толстой кишки при хронических запорах у детей

	Тип, абс.ч. - % (95%ДИ)				p-уровень*
	Долихоколон (компенсация и субкомпенсация)	Долихомегаколон (декомпенсация)	Болезнь Пайра и спастический колит	Болезнь Гиршспрунга	
Задержка стула (дни):					p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,821 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}=0,001 p_{2-4}<0,001; p_{3-4}<0,001
- 1 - 3	47-49,5 (39,6-59,3)	17-16,5 (10,6-24,8)	16-48,5 32,5-64,8)	3-12,5 (4,34-31,0)	
- 4 - 7	36-37,9 (28,8-47,9)	68-66,0 (56,4-74,4)	14-42,4(27,2-59,2)	3-12,5 (4,34-31,0)	
- от 8 и более	12-12,6 (7,38-20,8)	18-17,5 (11,3-25,9)	3-9,1(3,14-23,6)	18-75,0 (55,1-88,0)	
«Феколиты» - есть	9-9,2 (4,91-16,5)	66-62,3 (52,8-70,9)	9-25,7 (14,2-42,1)	11-45,8 (27,9-64,9)	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,021 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,139; p_{3-4}=0,109
Кровь и боль при дефекации: - есть	27-27,6 (19,7-37,1)	24-22,6 (15,7-31,5)	29-82,9 (67,3-91,9)	1-4,2 (0,74-20,2)	p_{1-2}=0,418; p_{1-3}<0,001 p_{1-4}=0,015; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,044; p_{3-4}<0,001
Энкопрез:					p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,525 p_{1-4}=0,066; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}<0,001; p_{3-4}=0,111
- нет	54-55,1 (45,2-64,6)	11-10,4 (5,89-17,6)	16-45,7 (30,5-61,8)	16-66,7 (46,7-82,0)	
- иногда	13-13,3 (7,92-21,4)	10-9,4 (5,21-16,5)	8-22,9 (12,1-39,0)	3-12,5 (4,34-31,0)	
- часто	25-25,5 (17,9-34,9)	32-30,2 (22,3-39,5)	8-22,9 (12,1-39,0)	1-4,2 (0,74-20,2)	
- ежедневно	6-6,10 (2,84-12,7)	53-50,0 (40,6-59,3)	3-8,6 (2,96-22,4)	4-16,7 (6,68-35,8)	
Рвота: - есть	11-11,2 (6,38-19,0)	23-21,7 (14,9-30,5)	3-8,6 (2,96-22,4)	23-95,8 (79,8-99,3)	p_{1-2}=0,045; p_{1-3}=1,000 p_{1-4}=<0,001; p_{2-3}=0,083 p_{2-4}<0,001; p_{3-4}<0,001
Признаки НК: - есть	12-12,2 (7,15-20,2)	26-24,5 (17,3-33,5)	2-5,77 (1,58-18,6)	23-95,8 (79,8-99,3)	p_{1-2}=0,024; p_{1-3}=0,354 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}=0,016 p_{2-4}<0,001; p_{3-4}<0,001

Продолжение таблицы 2

Увеличение живота:					p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,234 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,005; p_{3-4}<0,001
- нет	26-26,5 (18,8-36,0)	2-1,9 (0,52-6,62)	14-40,0 (25,5-56,4)	0-0,00 (0,00-13,8)	
- умеренно	64-65,3 (55,5-74,0)	39-36,8 (28,2-46,3)	20-57,1 (40,9-72,0)	1-4,20 (0,74-20,2)	
- значительно	8-8,2 (4,19-45,3)	65-61,3 (51,8-70,0)	1-2,9 (0,51-14,5)	23-95,8 (79,8-99,3)	
Per rectum, тонус НАС:					p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,024 p_{1-4}<0,001; p_{2-3}<0,001 p_{2-4}=0,056; p_{3-4}<0,001
- нормальный	29-35,4 (25,9-46,2)	7-6,70 (3,30-13,2)	21-60,0 (43,6-74,4)	0-0,00 (0,00-25,9)	
- снижен	41-50,0 (39,4-60,6)	30-28,8 (21,0-38,2)	13-37,1 (23,2-53,7)	0-0,00 (0,00-25,9)	
- признаки БГ	12-14,6 (8,57-23,9)	67-64,4 (54,9-73,0)	1-2,90 (0,51-14,5)	11-100 (74,1-100)	

К тому же, у детей, страдающих ФЗ, при отсутствии должного лечения наступает декомпенсация за счет развития необратимых дистрофических изменений мышечного слоя кишечной стенки, хронического воспаления слизистой ТК (колит) и дистрофических изменений ганглиозных клеток. В этом случае может потребоваться оперативное лечение [3].

На первоначальном этапе дети с запорами традиционно лечатся у педиатра или гастроэнтеролога. В лечении используются консервативные мероприятия: диета, препараты, стимулирующие перистальтику. Об эффективности лечения врач судит по КП. Метод обследования ТК, дающий представление о ее состоянии, на этом этапе отсутствует. При отсутствии эффекта от лечения, присоединении признаков декомпенсированного запора (отсутствие самостоятельного стула, энкопрез), ребенок чаще всего направляется к хирургу, и назначаются специальные методы обследования: в большинстве случаев ИГ. Однако это исследование не дает информации о структурных изменениях стенки ТК с одновременной оценкой ее функции, характере содержимого, особенностях перистальтики, степени расширения просвета, оцениваемых одновременно в режиме реального времени.

Мы изменили подходы к контролю за состоянием ТК в процессе консервативного лечения ФМ, сделав эхографический метод обследования ТК основным методом скрининга и контроля в процессе лечения. Другие методы обследования проводим только в тех случаях, когда консервативная терапия не эффективна и улучшения клинически и по данным эхографического обследования нет. Это позволило оценить состояние ТК у ребенка с ХЗ при первичном обследовании и на любом этапе консервативного лечения. Внедрение ГЭК позволило целенаправленно проводить консервативное лечение ХЗ и своевременно выявлять хирургическую патологию.

Выводы:

1. Гидроэхоколонография позволяет определить тип измененной толстой кишки на фоне запора, что способствует своевременной идентификации органической причины запора и выполнению необходимых дополнительных обследований. В случае функционального запора, ГЭК сужает круг дополнительных обследований.

2. Идентификация вторичных изменений толстой кишки на фоне хронического запора делает гидроэхоколонографию инструментом контроля качества консервативного лечения. Преимуществом ГЭК является отсутствие проблемы лучевой нагрузки и возможность неограниченного дублирования.

3. Гидроэхоколонографию необходимо широко внедрять в клиническую практику для обследования детей с хроническим запором в связи с ее высокой информативностью, отсутствием проблемы лучевой нагрузки и возможностью неограниченного дублирования.

Литература

1. Григович, И.Н. Синдром нарушения выделительной функции кишечника у детей / И.Н.Григович, Ю.Г. Пяттоев А.А. Иудин, А.В. Тимонина.– Петрозаводск, 2007.– 92 с.

2. Дворяковский, И.В. Динамика изменений стенки прямой кишки у детей с хроническими запорами по данным эхо и допплерографии / И.В. Дворяковский, В.В. Лукин, Ф.А. Костылев // SonoAce-International.– 2003.– № 11.– С. 79–83.

3. Катько, В.А. Функциональный мегаколон у детей / В.А. Катько // Белорусский медицинский журнал.– 2004.– № 3.– С. 51– 55.

4. Окулов, Е.А. Хронические запоры (колостаз) у детей / Е.А. Окулов // MateriaMedica.– 2004.– Т.42.– №2.– С. 37–45.

5. Сапожников, В.Г. Эхография желудка и кишечника у детей / Сапожников, В.Г.– Витебск, 1994.– 43 с.

6. Яницкая, М.Ю. Клинико-физиологические критерии эхографического исследования толстой кишки у детей в норме и при патологии: Дисс. ... канд. мед. Наук / М.Ю. Яницкая.– Архангельск, 1998.– 152 с.

7. Couture, A. Sonography in Fetuses and children / A. Couture, C. Baud // Medical Radiology, Springer.– 2008.– P. 540–543.

8. Limberg, B. Hydrocolonic sonography – potentials and limitations of ultrasonographic diagnosis of colon diseases / B. Limberg // Z Gastroenterol.– 2001.– Vol.39.– P. 1007–1015.

References

1. Grigovich IN, Pyattoev YuG, Iudin AA, Timonina AV. Sindrom narusheniya vydelitel'noy funktsii kishechnika u detey. Petrozavodsk; 2007. Russian.

2. Dvoryakovskiy IV, Lukin VV, Kostylev FA. Dinamika izmeneniy stenki pryamoy kishki u detey s khronicheskimi zaporami po dannym ekho i dopplerografii. SonoAce-International. 2003;11:79-83. Russian.

3. Kat'ko VA. Funktsional'nyy megakolon u detey. Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. 2004;3:51-55.

4. Okulov EA. Khronicheskie zapory (kolostaz) u detey. MateriaMedica. 2004;42(2):37-45. Russian.

5. Sapozhnikov VG. Ekhografiya zheludka i kishechnika u detey. Vitebsk; 1994. Russian.

6. Yanitskaya MYu. Kliniko-fiziologicheskie kriterii ekhograficheskogo issledovaniya tolstoy kishki u detey v norme i pri patologii [dissertation]. Arkhangel'sk (Arkhangkl'sk region); 1998. Russian.

7. Couture A, Baud C. Sonography in Fetuses and children. Medical Radiology, Springer. 2008:540-3.

8. Limberg B. Hydrocolonic sonography – potentials and limitations of ultrasonographic diagnosis of colon diseases. Z Gastroenterol. 2001;39:1007-15.

УДК 615.838.7

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОМЕДИЦИНСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПЕЛОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ АКТИВИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ

С.В. МУРАДОВ

Научно-исследовательский геотехнологический центр ДВО РАН,
Северо-восточное шоссе, 30, Петропавловск-Камчатский, Россия, 683002, e-mail: biolab@kscnet.ru

Аннотация. Приводятся данные о возможности извлечения грязевых экстрактов, пелоидных препаратов, обладающих преимуществами в медицинском применении. Грязевые препараты являются аналогами грязевого раствора как по химическому составу, так и по биологической активности, связанной с потенциальным лечебным действием. Описаны методы получения пелоидного препарата. До отделения грязевого экстракта осуществляется активирование лечебной грязи на основе ее обводнения, перемешивания, нагрева. Разработка препаратов контролирует их физико-химическое состояние, микробиологические свойства и тестологические свойства по раздражающему и ранозаживляющему действию. Водный экстракт лечебной грязи по своим физико-химическим свойствам близок к грязевому раствору нативной грязи: по составу сульфатный, натриево-кальциевый, слабоминерализованный со слабокислой или нейтральной реакцией среды. Дается микробиологическая характеристика грязевого препарата. Исследование всех серий препарата, показало, что их общая микробная обсемененность оказывалась не выше 300 колониеобразующих единиц на миллилитр препарата. Установлено, что водный экстракт лечебной грязи не обладает раздражающим на кожные покровы лабораторных животных действием, в системе *in vitro* оказывает угнетающее действие на *S. aureus*, *K. pneumoniae*. Препарат обладает более выраженным антибактериальным воздействием на кишечную палочку.

Ключевые слова: лечебная грязь, пелоид, экстрагирование, раствор, прогрев, минерализация, активация, микроэлементы, бактериостатичность, антибактериальность, ранозаживление, раздражение.

MICROBIOLOGICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL TESTING OF PELOID DRUGS FROM ACTIVATED MUD

S.V. MURADOV

Scientific Research Geotechnological Center FEB RAS, 683002, Russia, Petropavlovsk-Kamchatskiy, Severo-vostochnoe s., 30,
e-mail: biolab@kscnet.ru

Abstract. This paper provides the data about the capability of recovery of the mud extracts, peloid products which have advantages in medical application. Mud preparations are analogues of mud solution as the chemical composition and biological activity associated with a potential therapeutic agent. The methods used in producing of peloid preparation are described. The activation of medical mud based on it watering, mixing, heating realizes before separate of mud extract. Development of drugs control of their physicochemical, microbiological properties and test properties irritating and wound healing action. The water extract of medical mud is similar to mud solution of native mud by its physiochemical properties: sulphate, sodium-calcium composition, weakly mineralizated with weakly acid or neutral pH. The microbiological feature of mud preparation is VELG. A study of all the series of the drugs showed that their total microbial colonization was not above 300 colony-forming units per milliliter of the drug. It was established that water extract of medical mud has not irritate activity to laboratory animals skin, has an influence upon *S. aureus, K. pneumonia* oppress activity in the system of *in vitro.* Preparation has more expressed antimicrobial activity to *E.coli*.

Key words: therapeutic mud, peloid, extraction, solution, heating, mineralization, activation, trace elements, bacteria statics, antibacteria, wound healing, stimulation.

Экстрагируемые из лечебной грязи жидкие грязевые препараты представляют собой, частично извлеченное содержимое отдельных элементов грязевого раствора [3]. За счет сохранения факторов биологической активности лечебной грязи, пелоидные препараты могут успешно использоваться во внекурортном грязелечении, расширяя показания к лечению [2,4,5].

Цель исследования – описание методики получения пелоидного препарата, его физико-химические, микробиологические и биомедицинские свойства.

Методика получения препарата включает контроль качества лечебной грязи по кондициям свойств, утвержденным для месторождения озеро Утиное Камчатского края Российским научно-исследовательским центром реабилитации и физиотерапии (№ 14/776 от 16.12.91 г.). Непосредственно перед началом работ определяется pH и влажность грязи. Содержание патогенных и санитарно-показательных микроорганизмов контролировалось периодическими исследованиями пелоида в грязехранилище. Химическое и микробиологическое загрязнение в процессе приготовления препарата предотвращалось: УФ-облучением помещения (воздуха), мытьем и обработкой посуды и емкостей 70% этиловым спиртом.

Микробиологические свойства препарата *водного экстракта лечебной грязи* (ВЭЛГ) исследовались по содержанию микроорганизмов в самом препарате, а также по его воздействию на развитие культур патогенных и условно-патогенных бактерий различных систематических, морфологических, физиологических, биохимических групп – кокки, бациллы (палочки), капсулообразующие, спороносные, грамположительные, грамотрицательные: Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Klebsiella pneumonia, Escherichia coli.

Биомедицинское тестирование пелоидного препарата ВЭЛГ, осуществлялось по следующим параметрам:

1. раздражающее действие препарата на кожные покровы;

2. ранозаживляющее действие препарата при механическом повреждении и ожоге.

Основополагающим принципом получения пелоидного препарата из лечебной грязи оз. Утиное является водное экстрагирование грязе-иловой массы. Грязе-иловая масса с влажностью 69-79% смешивается с дистиллированной водой в соотношении 1:2 при непрерывной механической активации и подогреве до 25°С. Длительность экстрагирования составляет 15 часов. Описанная методика, до отделения жидкой фазы грязи, обозначается нами как активация, в связи с усилением механизмов самоочищения, повышением биохимической и микробиологической активности грязевого раствора [1]. Полученная смесь подвергается центрифугированию в течение 20 минут при режиме работы центрифуги – 5 тыс. оборотов в минуту. К твердой фазе, после отделения жидкой фазы грязи, добавляется такое же количество дистиллированной воды и проводится вторичная экстракция в течение 6 часов, при той же температуре (25°С). Первый и второй экстракты объединяют и после проведения через бактериальный фильтр составляют выход готового продукта – ВЭЛГ.

Получаемый нами препарат в макрохимической основе является аналогом активированного грязевого раствора, то есть представляет собой тот же лечебный субстрат при его контакте с поверхностью тела пациента, во время грязелечебных процедур. Такой подход к получению пелоидного препарата соответствует рекомендациям, предложенным В.Т. Олефиренко [3].

Важно отметить, что этап технологии переработки грязи до отделения жидкой фазы – грязевого экстракта, представляет собой ускоренный процесс регенерации и самоочищения грязи, повышение уровня ее биологической активности в связи с обогащением грязевого раствора в процессе экстракции за счет прогрева, механической активации и участия автохтонного микробного сообщества.

С физической точки зрения препарат ВЭЛГ представляет собой прозрачную, слегка опалесцирующую жидкость с незначительной минерализацией, слабокислой или нейтральной реакцией pH. В процессе хранения препарата ВЭЛГ формируется желто-коричневый осадок, происходит сдвиг pH в кислую сторону.

Минеральный состав водного экстракта представлен семью макрокомпонентами: по катионам – натрий, калий, кальций, магний; по анионам – сульфат, гидрокарбонат, хлорид. Их среднее соотношение в различных сериях получения препаратов выражается формулой:

$$M1{,}1\frac{SO_4 47 HCO_3 44}{Na61 Ca36}$$

Из всего вышеизложенного можно заключить, что полученный нами водный экстракт лечебной грязи по своим физико-химическим свойствам близок к грязевому раствору нативной грязи: по составу сульфатный, натриево-кальциевый, слабоминерализованный со слабокислой или нейтральной реакцией среды.

Учитывая санитарно-бактериологическое неблагополучие лечебной грязи месторождения озеро Утиное, восстанавливающего оптимум микробиологических кондиций после мер, стимулирующих самоочищение и регенерацию, представляется актуальной микробиологическая характеристика препарата ВЭЛГ. Исследование всех препаратов, полученных нами на основе водного экстрагирования, прогрева и механической активации, показало, что их общая микробная обсемененность оказывалась не выше 300 колониеобразующих единиц на миллилитр препарата.

Исследование коли-титра показало, что препараты, полученные по стандартной технологии, без бактериальной фильтрации, стабильно имеют величину титра более 300 мл. Титр-перфрингенс составляет более 0,1 мл. В связи с достаточной чистотой препарата по содержанию микробов большие объемы не рассматривались.

Антимикробные свойства исследуемого препарата определяли *методом серийных разведений в жидкой питательной среде* (МПБ). Готовили ряд пробирок, в которые разливали по 1 мл МПБ. В первую пробирку вносили раствор препарата без МПБ. Во вторую, в которой содержался 1 мл МПБ, вносили 1 мл исследуемого препарата, из второй пробирки 1 мл переносили в третью, из третьей в четвертую и т.д. до 6 пробирки, т.е. получали разведение (от 1/2 до 1/64). Последняя пробирка не содержала препарат, служила контролем. В бульоне готовили суточную взвесь агаровой культуры исследуемых микроорганизмов (1 млрд. микробных кл./мл). Взвесь микроорганизмов добавляли таким образом, чтобы в каждой пробирке содержалось 10^8 микр. кл./мл. Пробирки инкубировали в термостате в течение 30, 60 и 150 минут. Из каждого разведения делали посевы на МПА. В качестве тест-микробов использовали музейные культуры S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, B. cereus.

Проведенные исследования позволили установить следующее. Согласно полученным данным, препарат ВЭЛГ не оказывал бактерицидного действия на B. cereus. В исходной концентрации препарат подавляет рост S. aureus и K. pneumoniae. Так, через 30-150 минут отмечались единичные колонии этих микроорганизмов на МПА. Препарат оказывал наиболее существенное действие на E. coli. Так, через 30 минут наблюдался рост единичных колоний E. coli на МПА из исходной концентрации препарата и при разведении 1/2. Спустя 60 минут количество колоний, выросших на МПА, также резко снижалось до единичных колоний, выросших в исходной концентрации и разведениях 1/2 и ¼ препарата. Вместе с тем, через 150 минут после посева, наблюдалось отсутствие роста E. coli на МПА из исходного раствора изучаемого препарата. Уменьшение числа выросших колоний кишечной палочки отмечалось и при меньшей концентрации исследуемого препарата – 1/2, 1/4. Однако, начиная с разведения 1/8 и более, уменьшение количества колоний кишечной палочки, выросших на МПА, не происходило.

Таким образом, изученное вещество водного экстракта лечебной грязи (препарата ВЭЛГ) в системе in vitro оказывает угнетающее действие на S. aureus, K. pneumoniae. Кроме того, полученные данные по изучению препарата показали, что исследуемое вещество обладает более выраженным антибактериальным воздействием на кишечную палочку.

В экспериментах по биомедицинскому тестированию использовались белые беспородные крысы весом 100-150 г с равным соотношением особей по полу, а также взрослые кролики 2-2,5 кг. Численность животных в каждой наблюдаемой группе составляла 10 крыс и 10 кроликов.

При изучении раздражающего действия водного экстракта лечебной грязи, препарат ВЭЛГ наносился на латеральную часть тела животных путем наложения марлевых тампонов размером 3×5 см, смоченных изучаемой субстанцией. Время воздействия было определено в 30 минут. В контрольных группах животных для нанесения использовалась дистиллированная вода. Наблюдение осуществлялось в течение трех недель. Критерием оценки изменений являлось покраснение (гиперемия), отек, сыпь – другие проявления реакции раздражения.

Ранозаживляющее действие препарата ВЭЛГ изуча-

лось путем удаления кожного лоскута с подлежащими тканями до мышцы размером для крыс – 1×1 см, для кроликов – 2×2 см. Операции проводились под наркозом, введение в который достигалось сомбревином и эфиром. Животные были разбиты на 3 группы наблюдения, в первой группе к ране прикладывался марлевый тампон, смоченный пелоидным препаратом, во второй группе – тампон, смоченный облепиховым маслом, в третьей группе раны накрывались сухим тампоном.

При изучении действия препарата ВЭЛГ на ожоговое повреждение кожных покровов, ожог площадью 1-3 см^2 вызывался металлическим предметом, нагретым до температуры 150°С, с выдерживанием на поверхности тела животных – 50 секунд. Аналогично предыдущему тесту, были сформированы 3 группы наблюдаемых животных (крыс и кроликов). В первой группе на ожоговую рану накладывался тампон, смоченный пелоидным препаратом, во второй группе на раны животных воздействовали тампоном, смоченным облепиховым маслом, в третьей группе – прикладывался сухой тампон.

Наблюдения осуществлялись до полного заживления ран. Эффективность действующих факторов оценивалась по времени уменьшения раневого дефекта, качеству заживания, цитологическим исследованиям экссудата.

Тестирование биомедицинских свойств препарата ВЭЛГ осуществлялось по раздражающему действию на кожные покровы, ранозаживляющему действию на механические и ожоговые повреждения кожи лабораторных животных. Сосредоточенность тестов по воздействию на наружные покровы объясняется соответствующей формой применения препарата в виде компрессов, примочек, промываний.

При изучении раздражающего действия препарата, смоченные марлевые тампоны наносились на латеральную часть тела крыс (10) и кроликов (10), такой же численности контрольной группе животных прикладывались сухие тампоны (или тампоны, смоченные дистиллированной водой). Длительность воздействия в опыте и контроле составляла 30 минут. Наблюдения в течение трех недель не выявили никаких изменений кожных покровов. Таким образом, было установлено отсутствие раздражающего действия препарата.

Многолетнее применение препарата в физиотерапевтической практике подтвердило результаты этого теста. В единичных случаях кожная реакция отмечалась при повышенной величине силы тока электрофоретического применения препарата. Такой артефакт избегается соблюдением инструкции при проведении электрофоретических процедур, а также снижением величины тока при повышенной чувствительности пациентов.

Ранозаживляющее действие препарата изучалось воздействием на механическое повреждение кожи 10 крыс и 10 кроликов. При этом производилось удаление кожного лоскута с прилежащими тканями до мышцы, размером для крыс 1×1 см, для кроликов 2×2 см. Операции проводились под наркозом, введение в который достигалось сомбревином и эфиром. По этой методике были сформированы три группы. В первой группе на рану прикладывался марлевый тампон, смоченный изучаемой субстанцией, во второй группе – смоченный облепиховым маслом, в третьей группе раны накрывались сухим тампоном. Наблюдение осуществлялось до полного заживления ран. Эффективность оценивалась по времени уменьшения раневого дефекта, качеству заживления, а также цитологически по анализу экссудата (мазков). Цитологические препараты окрашивались по стандартной гематологической методике азур-эозином.

Существенных отличий в 1 и 2 группах в закрытии раневого дефекта не отмечено. По мере формирования эпителия происходило оттеснение струпа. Полное закрытие раневого дефекта в 1 и 2 группах по длительности заживления практически происходило с одинаковой интенсивностью в течение 5-7 дней. Причем у кроликов процесс заживления опережал аналогичные изменения у крыс на 1-2 дня.

Цитологические исследования мазков экссудатов раневой поверхности выявляли нейтрофильные лейкоциты, макрофаги. Единичные гистиоциты обнаруживались на 2-3 день заживления.

При исследовании мазков экссудатов ран 1 и 2 групп животных кокковые микроорганизмы (возбудители гнойных инфекционных процессов) не наблюдались.

В контрольной группе животных в первую неделю развивался гнойно-воспалительный процесс. Раны неравномерно покрывались кровянисто-фибринозным струпом отдельными островками, чередующимися с гнойно-некротическими массами. У всех животных наблюдалась серозная экссудация. Цитологические исследования экссудата выявляли кокковую флору на 2-3 день заживления, большое количество нейтрофилов, макрофагов, эритроцитов. Единичные гистиоциты обнаруживались на 5-6 день заживления. Сухим струпом у основной группы животных (75%) рана закрылась через две недели. 25% животных (2 кролика, 3 крысы) имело осложнения, затянувшие заживление еще на 5-7 дней.

Тест ранозаживляющего действия препарата ВЭЛГ при его сравнительном изучении с облепиховым маслом показали его одинаковую эффективность с признанной ранозаживляющей субстанцией – облепиховым маслом. Существенных различий в проявлении реакции заживления у крыс и кроликов не было выявлено. Различие в длительности заживления опытных 1 и 2 групп опережали контрольную группу на 1,5 недели с достижением лучших результатов – эпителизации в опыте, в отличие от сухого струпа в контроле.

При исследовании препарата по его воздействию на ожоговую рану были сформированы 3 группы, аналогично предыдущему эксперименту, с включением в каждую группу 10 крыс и 10 кроликов. Животным опытных групп наносилось ожоговое повреждение приложением металлической поверхности площадью 1 см^2 для крыс и 3 см^2 для кроликов, нагретой до температуры 150°С. Длительность воздействия устанавливалась в 50 секунд. Процедура экспериментального ожога осуществлялась под наркозом с применением сомбревина и эфира.

В первой группе животных ожоговая поверхность покрывалась тампоном, смоченным препаратом ВЭЛГ, во второй группе тампоны смачивались облепиховым маслом, а в третьей прикладывались сухие тампоны. Длительность наблюдений во всех группах составляла 2 недели. Критерием оценки процесса восстановления поврежденного участка кожи явилось полное заживление. Цитологические наблюдения ран оказались не информативны, т.к. не содержали клеточных элементов, за исключением единичной кокковой флоры, наблюдаемой в экссудатах 3 (контрольной) группы животных.

Заживление в 1 и 2 группах животных было завершено к концу первой недели. В контрольной группе не полное заживление с сухим струпом наблюдалось через 2 недели. Существенных осложнений в этой группе не наблюдалось. Ожоговый тест ранозаживляющего действия препарата ВЭЛГ обнаруживает уровень его активности, соответствую-

щий облепиховому маслу – эффективному средству при лечении ожогов.

Разработка пелоидных препаратов на основе лечебной грязи озера Утиного определила оптимальную технологию получения препарата ВЭЛГ, включающую длительный прогрев, перемешивание, разжижение грязи, заимствованные как факторы, стимулирующие регенерационные способности грязи. По физико-химической характеристике препарат ВЭЛГ – это жидкость кислой или нейтральной реакции, слабоминерализованная, по составу соответствующая грязевому раствору. Важнейшими биомедицинскими свойствами препарата ВЭЛГ является его антибактериальное действие по отношению к гноеродным коккам и бактериям кишечно-тифозной группы, ранозаживляющее действие при ожогах и механических повреждениях кожи. Таким образом, препаративная форма грязи не только лишена загрязняющего параметра, но и обладает выраженным антибактериальным действием, обусловленным экстрактивными веществами активированной лечебной грязи.

Литература

1. Мурадов, С.В. Экологическое решение проблем современного грязелечения / С.В. Мурадов.– Петропавловск-Камчатский: КамГУ им. В. Беринга, 2007.– 266 с.

2. Мурадов, С.В. Пути решения экологического неблагополучия лечебной грязи / С.В. Мурадов, В.Д. Чертова // Научное обозрение.– № 4.– 2006.– С. 15–18.

3. Олефиренко, В.Т. Водотеплолечение / В.Т. Олиференко.– М.: Медгиз, 1986.– 287 с.

4. Холопов, А.П. Грязелечение / А.П. Холопов, В.А. Шашель, Ю.М. Перов, В.П. Настенко.– Краснодар: Периодика Кубани, 2002.– 284 с.

5. Щегольков, А.М. Применение гряземинеральных ванн в комплексной медицинской реабилитации раненых на санаторном этапе / А.М. Щегольков, В.П. Ярошенко, Э.А. Копылов, А.М. Амиров // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.– № 3.– 2009.– С. 3–5.

References

1. Murado, SV. Ekologicheskoe reshenie problem sovremennogo gryazelecheniya. Petropavlovsk-Kamchatskiy: KamGU im. V. Beringa; 2007. Russian.

2. Muradov SV, Chertova VD. Puti resheniya ekologicheskogo neblagopoluchiya lechebnoy gryazi. Nauchnoe obozrenie. 2006;4:15-8. Russian.

3. Olefirenko VT. Vodoteplolechenie. Mosocw: Medgiz; 1986. Russian.

4. Kholopov AP, Shashel' VA, Perov YuM, Nastenko VP. Gryazelechenie. Krasnodar: Periodika Kubani; 2002. Russian.

5. Shchegol'kov AM, Yaroshenko VP, Kopylov EA, Amirov AM. Primenenie gryazemineral'nykh vann v kompleksnoy meditsinskoy reabilitatsii ranenykh na sanatornom etape. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2009;3:3-5. Russian.

УДК: 547.857: 547.79: 615.31] : 615.252.349.2 : 599.323.4

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СОЛЕЙ 2-((5-((1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*Н*-ПУРИН-7(6*Н*)-ИЛ)МЕТИЛ)-4-ФЕНИЛ-4*Н*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТАТНОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ КРЫС В ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Е.С. ПРУГЛО, А.С. ГОЦУЛЯ, А.И. ПАНАСЕНКО, Е.Г. КНЫШ

Запорожский государственный медицинский университет, пл. Маяковского, 26, Запорожье, Украина, 69035,
e-mail: andrey_goculya@mail.ru

Аннотация. Одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в мире и в частности в Украине является сахарный диабет. Определенную проблему в лечении этого заболевания составляют осложнения, и не всегда лекарственная терапия обеспечивает снижение риска развития микро- и макроангиопатии, что служит основной причиной высокой летальности.

Целью нашего исследования был фармакологический скрининг гипогликемической активности впервые синтезированных солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*Н*-пурин-7(6*Н*)-ил)метил)-4-фенил-4*Н*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты.

Экспериментальные исследования проведены на белых нелинейных крысах. Гипогликемическое действие солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*Н*-пурин-7(6*Н*)-ил)метил)-4-фенил-4*Н*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты оценивали с помощью внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе который воспроизводили путем нагрузки животных глюкозой в дозе 2 г/кг от массы тела крысы. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием глюкометра «Accu Chek Active». Препарат сравнения с гипогликемическим действием избран глибенкламид в дозе 5 мг / кг. Установлено что соединения, которые изучаются и препарат сравнения по-разному изменяли уровень глюкозы в крови крыс. Значительным гипогликемическим действием обладала кальциевая соль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*Н*-пурин-7(6*Н*)-ил)метил)-4-фенил-4*Н*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты (ГКП-240) на 36,22% ($p = 0{,}004$), что на 18,72% менее активно, чем референт- глибенкламид (снижение уровня глюкозы на 54,94%, $p = 6{,}6 \cdot 10^{-5}$).

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, ксантин, гипогликемическое действие, диабет.

EFFECT OF NEW SALTS 2-((5-((1,3-DIMETHYL-2,6-DIOXO-2,3-DIHYDRO-1*H*-PURIN-7(6*H*)-YL)METHYL)-4-PHENYL-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO) ACETATE ACIDS ON BLOOD SUGAR IN RATS IN GLUCOSE TOLERANCE TEST

YE. S. PRUGLO, A. S. GOTSULYA, O. I. PANASENKO, YE. G. KNYSH

Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Ukraine, Zaporozhye, pl. Mayakovsky, 26, e-mail: andrey_goculya@mail.ru

Abstract. One of the most common endocrine disease in the world and, particularly, in Ukraine is diabetes mellitus. A particular problem in the treatment of this disease is complications. The drug therapy not always provides reduction of the risk of the development of micro and macroangiopathies, this is the major cause of high mortality.

The aim of this research was the pharmacological screening the hypoglycemic activity of first synthesized salts of 2-((5-((1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-purine-7(6*H*)-yl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-acetate acid.

Experimental researches were conducted on white nonlinear rats. The hypoglycemic effect of salts the 2-((5-((1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-purine-7(6*H*)-yl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid was estimated using intraperitoneal test of tolerance to glucose which is reproduced by animals load glucose in the dose of 2 g/kg body weight of rats. The glucose content in a blood was determined by the glucose oxidase method, using a meter «Accu Chek Active». Comparative preparation with a hypoglycemic action is selected a glyburide in a dose 5 mg/kg. It is found, that the compounds, which are studied and a comparative preparation differently changed a glucose level in rats' blood. Significant hypoglycemic action had the calcium salt of 2-((5-((1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-purine-7(6*H*)-yl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acid (GKP-240) acid: (GKP-240) on the 36,22% (p =0.004), 18,72% less active than the referent - glyburide (reduction in the level of glucose in 54,94%, p =6,6·10^{-5}).

Key words: derivatives of 1,2,4-triazoles, xanthine, hypoglycemic effect, diabetes.

Введение. Одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в мире и в частности в Украине является сахарный диабет [2]. Определенную проблему в лечении этого заболевания составляют осложнения, и не всегда лекарственная терапия обеспечивает снижение риска развития микро- и макроангиопатии, которые являются основной причиной высокой летальности [1,2,5]. В связи с этим, поиск новых высокоэффективных противодиабетических препаратов, обеспечивающих целевые терапевтические и профилактические эффекты, обладает всеми признаками актуальности. Одним из перспективных научных направлений в этой области является синтез и изучение фармакологических свойств новых органических соединений.

Производные 1,2,4-триазола и ксантина по силе и разнообразию биологической активности занимают одно из ведущих мест среди большого разнообразия гетероциклических соединений [6]. Сочетание фрагментов этих гетероциклических структур должно привести к усилению традиционной фармакологической активности или к появлению нетрадиционных для данных структур фармакологических эффектов.

Цель исследования – фармакологический скрининг гипогликемической активности впервые синтезированных солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты.

Материалы и методы исследования. Гипогликемическое действие солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты оценивали с помощью *внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе* (ВБТТГ) [3]. ВБТТГ воспроизводили путем нагрузки животных глюкозой в дозе 2 г/кг от массы тела крысы. В опытах использованы белые нелинейные крысы массой 160-230 г, которые были разделены на 13 групп по 7 животных в каждой: 1 – интактная, 2 – контроль, с гликемией (без лечения), 3 – получала глибенкламид в дозе 5 мг/кг [6], 3-13 – получали исследуемые производные 1,2,4-триазола.

Соединения, синтезированные на кафедре токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора Панасенко А.И. и профессора Кныша Е.Г., растворяли в воде очищенной и вводили внутрибрюшинно из расчета 1 мл раствора на 100 г животного. Через 30 минут с момента нагрузки определяли содержание глюкозы в крови, которое определяли глюкозооксидазным методом с использованием глюкометра «Accu Chek Active».

Результаты исследований были обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием, стандартного пакета программ Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) и «STATISTICA® for Windows 6.0». Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего арифметического (±m). Достоверность межгрупповых различий по данным экспериментов устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента [4].

Результаты и их обсуждения. В результате проведенного исследования установлено, что соединения, которые изучаются (табл. 1) и препарат сравнения по-разному изменяли уровень глюкозы в крови крыс.

Среди исследуемых веществ уровень глюкозы снижала кальциевая соль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил) тио)ацетатной кислоты (ГКП-240) на 36,22% (t=4,18, p=0,004), что на 18,72% менее активно, чем референт-препарат глибенкламид (снижение уровня глюкозы на 54,94%, t=8,41, p=6,6×10^{-5}).

Остальные исследуемые соли 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты при введении животным с гликемией, вызванной глюкозной нагрузкой, приводили к значительной гликемии по сравнению с контрольной группой.

Так, наиболее активно уровень глюкозы в крови опытных крыс повышали соединения ГКП-239, ГКП-238, ГКП-233 (магниевая, цинковая и пиперидиниевая соли 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты).

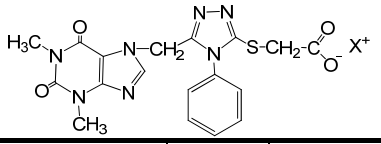
Соединения ГКП-239, ГКП-238 и ГКП-233 увеличивали уровень глюкозы на 106,01% (t=27,12, p=2,38×10^{-8}), 179,87% (t=22,04, p=1×10^{-7}) и 179,43% (t=19,86, p=2,05×10^{-7}) соответственно.

Исходная кислота и диэтиламмониевая соль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты (ГКП-244 и ГКП-243) повышали содержание глюкозы на

44,01% (t=1,34, p=0,21) и 47,15% (t=6,82, p=0,0002).

Таблица 1

Содержание глюкозы в крови крыс при ВБТТГ при воздействии солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты (n = 7)**

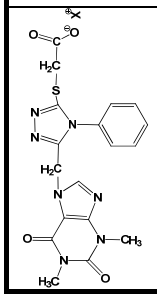


Соединение / Группа	X^+	Содержание глюкозы в крови, мг/дл	Достоверность относительно к контролю	Изменение относительно контроля, %
Контроль	-	156,29±9,64*	-	-
Глибенкламид	-	70,43±3,34	$6,6\times10^{-5}$	-54,94
Контроль	-	202,14±4,83	-	-
ГКП-239	Mg^{2+}	416,43±6,25	$2,38\times10^{-8}$	106,01
ГКП-242	NH_4^+	197,43±10,18	0,69	-2,33
Контроль	-	177,43±2,92	-	-
ГКП-232	морфолиний	172,86±11,75	0,38	-2,58
ГКП-238	Zn^{2+}	496±14,18	1×10^{-7}	179,87
Контроль	-	169,43±6,73	-	-
ГКП-244	H^+	244,00±55,04	0,21	44,01
ГКП-233	пиперидиний	437,43±13,75	$2,05\times10^{-7}$	179,43
Контроль	-	220,86±3,24	-	-
ГКП-234	моноэтаноламмоний	227,57±19,40	0,78	3,04
ГКП-243	диэтиламмоний	325,00±7,62	0,0002	47,15
ГКП-240	Ca^{2+}	140,86±13,80	0,004	-36,22

Примечания: * – результаты достоверные по отношению к глибенкламиду p<0,01; ** – количество животных в группе

Таблица 2

Взаимосвязь «химическое строение – гипогликемическая активность»

Структура	Катион, X^+	Эффективность*	
		Снижение уровня глюкозы	Повышение уровня глюкозы
	H^+	-	↑↑↑
	NH_4^+	↑	-
	Mg^{2+}	-	↑↑↑↑
	Ca^{2+}	↑↑↑	-
	Zn^{2+}	-	↑↑↑↑↑↑
	морфолиний	↑↑	-
	пиперидиний	-	↑↑↑↑↑
	моноэтаноламмоний	-	↑
	диэтиламмоний	-	↑↑

Примечания: знаком «↑» обозначено возрастание активности относительно заместителей соответствующей структуры

По результатам проведенных исследований были установлены некоторые закономерности относительно химической структуры и фармакологического действия (табл. 2).

При переходе от исходной 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты к её диэтиламмониевой соли наблюдалось незначительное повышение уровня глюкозы от 44,01% до 47,15%.

Рост уровня глюкозы наблюдается в ряду от магниевой к пиперидиниевой и цинковой солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты.

Выводы:

1. Выраженную гипогликемическую активность проявила кальциевая соль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты, которая снижала уровень глюкозы на 36,22% (t=4,18, p=0,004).

2. Магниевая, цинковая и пиперидиниевая соли 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты вызвали гипергликемию. Рост уровня глюкозы на 106,01% (t=27,12, $p=2,38\times10^{-8}$) вызвала магниевая соль, на 79,43% (t=18,86, $p=2,05\times10^{-7}$) – пиперидиниевая соль, на 179,87% – цинковая соль (t=22,04, $p=1\times10^{-7}$).

3. В ряду от магниевой к пиперидиниевой и цинковой солям 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио) ацетатной кислоты наблюдается постепенный рост уровня глюкозы в крови исследуемых крыс.

Литература

1. Старкова, Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство / Н.Т. Старкова. – 3-е изд., переработанное и дополненное.– Санкт-Петербург: Питер, 2002.– 576 с.

2. Кузишин, О.В. Біохімія цукрового діабету: 1. Теоретична частина (огляд) / О.В. Кузишин, Н.В. Ковалишин, Х.В. Алмашина // Вісник Прикарпатського національного університету. Серія хімія.– Вип. 9.– С. 74–116.

3. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів: Під ред. А.В. Стефанова.– К., 2001.– 567 с.

4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва.– М.: МедиаСфера, 2002.– 312 с.

5. Сергієнко В.О. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування / В.О. Сергієнко // Журнал НАМН України.– 2012.– Т. 18.– № 2.– С. 205–216.

6. Raafat, M. Shaker. The chemistry of mercapto- and thion-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis / Raafat M. Shaker // ARKIVOC.– 2006.– Vol. IX.– P. 59–112.

References

1. Starkova NT. Klinicheskaya endokrinologiya. Rukovodstvo. 3-e izd., pererabotannoe i dopolnennoe. Sankt-Peterburg: Piter; 2002. Russian.

2. Kuzishin OV, Kovalishin NV, Almashina KhV. Biokhimiya tsukrovogo diabetu: 1. Teoretichna chastina (oglyad). Visnik Prikarpats'kogo natsional'nogo universitetu. Seriya khimiya. 2009;9:74-116. Russian.

3. Stefanova AV. Metodichni vkazivki po doklinichnomu vivchennyu likars'kikh zasobiv. Kiev; 2001. Russian.

4. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002. Russian.

5. Sergiєnko VO. Dislipoproteïnemiï pri tsukrovomu diabeti 2 tipu: osnovni napryamki likuvannya. Zhurnal NAMN Ukraïni. 2012;18(2):205-16. Russian.

6. Raafat M Shaker. The chemistry of mercapto- and thion-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. ARKIVOC. 2006;9:59-112.

УДК 615.014:539.12+615.916:666.363+615.916:546.57

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НАНОКОМПОЗИТА ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Д.С. САВЧЕНКО

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, бул. Шевченко, 13, г. Киев, Украина, 01601, e-mail: savchenko_ds@ukr.net

Аннотация. Обеспечение высокой эффективности и качества лекарственных средств, разработанных на основе нанотехнологий, возможно только при соблюдении требований по разработке, исследованию, внедрению и производству новых фармакологических средств. При определении токсикологических характеристик веществ, определение генотоксичности и цитотоксичности является первым этапом, целью которого является определение способности вызывать первичные ДНК повреждения, а также вероятное негативное действие на культуры клеток. Такие исследования дают первичную информацию о токсическом действии веществ и составляют основу для подтверждения безопасности новых лекарственных средств.

Учитывая постоянную потребность во внедрении новых противомикробных препаратов для лечения кишечных инфекций, целесообразна разработка комбинированных средств, которые имели лучшие показатели эффективности и безопасности. Значительный научно-практический интерес представляют исследования препаратов на основе наносеребра, активного против антибиотикорезистентных микроорганизмов. В частности разработан и синтезирован сотрудниками кафедры фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца и Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины нанокомпозит высокодисперсного кремнезема и наночастиц серебра, который рассматривается как перспективный препарат комплексного антибактериального и сорбционно-детоксикационного действия.

Целью данной работы было изучение цитотоксичности и генотоксичности нанокомпозита высокодисперсного кремнезема и наночастиц серебра. Методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток тестовой культуры CHO-K1 определена степень повреждения ДНК нанокомпозитом высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра. Изучение цитотоксичности проводили на эукариотических клетках перевиваемой культуры эпидермоидной карциномы гортани (Hep-2). Показано, что нанокомпозит высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра не обладает генотоксическими свойствами, а его цитотоксичноть исчезает при концентрациях ниже 0,007%.

Ключевые слова: наночастицы серебра, высокодисперсный кремнезем, нанокомпозит, генотоксичность, цитотоксичность.

INVESTIGATION OF GENOTOXICITY AND CYTOTOXICITY OF NANOCOMPOSITE HIGHLY DISPERSED SILICA WITH SILVER NANOPARTICLES

D.S. SAVCHENKO

Bogomoletz National Medical University, 01601, Ukraine, c. Kyiv, T. Shevchenko blvd., 13, e-mail: savchenko_ds@ukr.net

Abstract. Provision of high efficiency and quality of drugs developed on the basis of nanotechnology is possible only under the requirements for the development, research, production and introduction of new pharmacological agents. Determination of genotoxicity and cytotoxicity is the first stage of toxicological studies of newly synthetized substances, the aim of which is to determine the ability to induce primary DNA and cell cultures damages. Such studies provide information about primary toxic effects of substances and constitute a basis for confirming the safety of new drugs.

Considering a constant need for the introduction of new antimicrobial agents for treatment of intestinal infections, it is expedient to develop combinative drugs which will have better efficacy and safety. Significant scientific and practical interest has study of drugs based on nanosilver, which is active against antibiotic-resistant microorganisms. By the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Bogomoletz National Medical University and Chuiko Institute of Surface Chemistry NAS of Ukraine was specifically designed and synthesized nanocomposite highly dispersed silica with silver nanoparticles, which is considered as a promising drug with a complex of antibacterial and sorption-detoxication properties.

The purpose of this work is to study the cytotoxicity and genotoxicity of nanocomposite highly dispersed silica with silver nanoparticles. The degree of DNA damage by nanocomposite was studied by alkaline gel electrophoresis of isolated cell test culture CHO-K1. Investigation of cytotoxicity was carried out on passaged eukaryotic cell culture of human epidermoid carcinoma larynx (Hep-2). It is shown that nanocomposite highly dispersed silica with silver nanoparticles does not have genotoxic properties, and its cytotoxicity disappears at concentrations below 0,007%.

Key words: silver nanoparticles, silica, nanocomposite, genotoxicity, cytotoxicity.

Нанобиотехнология – современное направление исследований, которое занимает особое место в научно-практической деятельности человека. В последние годы это направление переживает особенно бурное развитие. В значительной степени достижения нанобиотехнологии сказались на развитии медицины и ветеринарии, где наноматериалы получили широкое применение в лечении и диагностике заболеваний различной этиологии, а также как средства целевой доставки лекарственных средств [3,6].

Перспективными в этом аспекте являются *наночастицы металлов* (НЧМ) [3,5,6]. НЧМ имеют особые физико-химические свойства и биологическое воздействие, по сравнению с веществами в обычном физико-химическом состоянии, поэтому их следует отнести к новым видам материалов, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния окружающей среды во всех случаях является обязательной.

На сегодняшний день одной из наиболее активно ис-

следуемых НЧМ для медицинских целей является наносеребро, которое обладает рядом фармакологических эффектов (противомикробным, противовоспалительным, иммуномодулирующим) [4,7]. Именно *наночастицы серебра* (НЧС) могут быть эффективной альтернативой высокотоксичным противомикробным средствам. Такие наночастицы имеют реальные перспективы для использования при разработке изделий медицинского назначения, в хирургической практике при создании противомикробных препаратов [4].

Высокая заинтересованность в продуктах нанотехнологий порождает большое количество вопросов, связанных с безопасностью использования наноматериалов. Биологическая безопасность наноматериалов является актуальным вопросом, который требует комплексного научно-обоснованного подхода [2]. Особую роль в характеристике биобезопасности НЧМ в соответствии с международными нормами, играет отсутствие повреждения ДНК такими наноматериалами [6]. Наиболее перспективным методом выявления повреждений ДНК является метод ДНК-комет (щелочного гель-электрофореза изолированных клеток), который широко используется в научно-исследовательской практике, однако данные о применении его для тестирования биобезопасности наноматериалов в литературе практически отсутствуют.

Изучение цитотоксического влияния дает первичную информацию о токсическом действии веществ, и лежит в основе подтверждения безопасности новых лекарственных средств [8]. В рамках проведения исследования, изучение цитотоксического влияния нанокомпозита *высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра* (ВКНС) проводилось с целью определения минимальной концентрации, с которой будет изучаться острая токсичность в условиях *in vivo*.

НЧС проявляют генотоксическое и цитотоксическое действие в человеческих культурах тканей, вызывая повреждение ДНК, хромосомные аберрации, и гибель клеток, если они применяются в незащищенном виде в концентрациях выше определенного уровня.

Новый высокоэффективный нанокомпозит ВКНС разработан в результате совместных исследований кафедры фармакологии и клинической фармакологии НМУ им. А.А. Богомольца и Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины. Создание композита заключается в том, что НЧС и высокодисперсного кремнезема объединяли путем механосорбционного покрытия поверхности наноразмерного кремнезема монослоем $AgNO_3$ в газовой дисперсионной среде и последующим термолизом соли, в результате чего на поверхности нанодисперсного кремнезема образуются НЧС размером от 12 нм до 18 нм. Концентрация НЧС в размере 7,9% в объеме энтеросорбента, позволила равномерно распределить НЧС в виде монослоя на поверхности высокодисперсного кремнезема, а также позволила объединить высокие противомикробные свойства НЧС с выраженными сорбционными свойствами нанодисперсного кремнезема [1].

Цель исследования – определение повреждений ДНК нанокомпозитом ВКНС а также определения минимальной концентрации нанокомпозита, которая не будет вызывать цитотоксического действия.

Материалы и методы исследования. *Определение генотоксичности.* В работе изучали генотоксическое действие нанокомпозита ВКНС. Исследовали влияние 10%, 5%, 1% и 0,5% нанокомпозита на эукариотические клетки.

В работе использованы культуры клеток яичника китайского хомяка CHO-K1 из коллекции Государственного научно-контрольного института биотехнологии и штаммов микроорганизмов (Киев, Украина).

Клетки культуры CHO-K1 выращивали на среде F10 («Sigma», США), содержащей 5% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота («Gibco», США) в титре 5×10^5 кл/мл. Число живых клеток, определенных с помощью окрашивания 0,3% раствором трипанового синего, составляла не менее 90%.

Обработку эукариотических клеток культуры CHO-K1 исследуемым нанокомпозитом ВКНС осуществляли в течение 4 часов при температуре 37°С. Положительным контролем служили клетки культур, обработанные N-нитрозометилмочевиной в концентрации 1 мМ в течение 24 часов. В качестве отрицательного контроля были те же клетки не обработанные нанокомпозитом ВКНС.

Определение генотоксических свойств исследуемого вещества осуществляли по следующей схеме: получение гель-слайда, формирование микропрепарата, лизис, щелочная денатурация, проведение электрофореза, нейтрализация / фиксация, окраска препарата, микроскопический анализ.

Для окраски микропрепаратов методом «ДНК-комет» использовали флуоресцентный краситель акридиновый оранжевый, после чего микроскопию микропрепаратов осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа («ЛЮМАМ Р8», Россия) с использованием возбуждающего фильтра 490 нм, дихроичных зеркал на 510 нм, и отсекающего фильтра после 530 нм. Увеличение 200-400 х. В каждом микропрепарате анализировали по 150-200 «ДНК-комет» без наложенных «хвостов». В анализ не включали апоптические клетки, которые появляются на микропрепаратах в виде слабо флуоресцирующих «ДНК-комет» с широким диффузным «хвостом» и практически отсутствующей «головой», так называемые «ежи». Анализ «ДНК-комет» проводили визуально. При этом «ДНК-кометы» распределяли на пять условных типов с соответствующим для каждого числом от 0 до 4. Степень повреждения ДНК при этом выражали как индекс «ДНК-комет» ($И_{ДНК}$), который вычисляли по формуле: $И_{ДНК}=(0n_0+1n_1+2n_2+3n_3+4n_4)/\Sigma$, где n_0-n_4 – число «ДНК-комет» каждого типа, Σ – сумма «ДНК-комет».

Эксперименты выполнены в двух параллелях. Статистическую обработку результатов проводили по каждой экспериментальной точке путем сравнения показателей повреждения ДНК в исследовательской и контрольных группах. Критерием положительного результата служил статистически достоверный воспроизводимый эффект.

Определение цитотоксичности. В работе изучали цитотоксическое действие нанокомпозита ВКНС. Исследовали влияние на эукариотические клетки 1%, 0,5%, 0,25%, 0,12%, 0,06%, 0,03%, 0,015% и 0,007% нанокомпозита. Разведение готовили на дистиллированной воде и вносили аликвоты в питательную среду с монослоем клеток.

В работе использовали перевиваемую культуру клеток эпидермоидной карциномы гортани (Hep-2). Культура клеток была получена из музея клеточных культур Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Г. Е. Кавецкого НАН Украины.

Для культивирования применяли питательную среду 199 (НПП "Био-Тест-Лаборатория», Украина) в которую вносили 10% прогретой при 56 °С в течение 30 мин эмбриональной сыворотки телят (ЭСТ, «Sigma», США) 25 мМ HEPES, 100 ед / мл канамицина (Пан-Эко, Россия). В состав поддерживающей среды входили: среда 199, 2% ЭСТ, 25 мМ HEPES, 100 ед / мл канамицина (Пан-Эко, Россия).

Посевная доза клеток составляла $3\text{-}6\times10^5$ клеток / мл, по 100 мкл клеточной суспензии на лунку. В процессе исследования клетки выращивали в 96-луночных планшетах («Costar», Великобритания) и инкубировали в термостате в

водонасыщенных атмосфере с 5% CO_2 при t=37 °С. Сплошной монослой клеток получали через 24 ч. Изучение цитотоксичности препаратов проводили при условии пребывания клеток в поддерживающей среде (среда, содержащая 1% ЭСТ).

Изучение цитотоксичности нанокомпозита ВКНС проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах со сложившимся монослоем клеток. Для этого среду культивирования удаляли, а к клеткам вносили поддерживающую среду. В лунки вносили последовательные разведения исследуемых образцов и инкубировали в течение 18 часов. Планшеты инкубировали в условиях термостата при 37 °С и 5% CO_2. Контролем были лунки в которые вносили соответствующее количество воды.

Оценка жизнеспособности клеток проводилась по интенсивности поглощения клетками суправитально красителя *нейтрального красного* (NR) [8]. Нейтральный красный является слабым катионным красителем, легко проникает через клеточные мембраны путем неионной диффузии, а также быстро проникает в лизосомы клеток. Изменение состояния поверхности клеток или чувствительности лизосомальных мембран сопровождаются увеличением ломкости лизосом, другими внутриклеточными изменениями, которые постепенно становятся необратимыми. Такие изменения сопровождаются уменьшением поглощения и связывания нейтрального красного. Метод позволяет провести различие между жизнеспособными, поврежденными или мертвыми клетками, и является высокочувствительным, интегрированным ответом на вопрос о целостности клеток и торможение их роста.

Оптическую плотность клеток, которые поглотили нейтральный красный, измеряли на спектрофотометре с вертикальным лучом LabsystemMultiscan (Великобритания) при длине волны 540 нм. Учет цитотоксичности проводили, определяя процент живых клеток по отношению к контрольным (необработанным). Процент клеток, которые активно поглощали нейтральный красный, определяли за формулой: $ИС=(П_{исл}/П_{контр})\times100$

Критерии цитоксичности – показатели ИС100 и ИС50 – концентрации, которые вызывают соответственно 100% и 50%, снижение активности поглощения клетками нейтрального красного.

Результаты и их обсуждение. Исследования генотоксичности нанокомпозита ВКНС показало отсутствие такого свойства в данной субстанции о чем свидетельствуют результаты приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Таблица оценки генотоксичности нанокомпозита ВКНС

Образец	Индекс ДНК-комет ($И_{днк}$)
Клетки СНО-К1 обработанные 10% раствором ВКНС	0,059±0,003
Клетки СНО-К1 обработанные 5% раствором ВКНС	0,053±0,002
Клетки СНО-К1 обработанные 1% раствором ВКНС	0,055±0,001
Клетки СНО-К1 обработанные 0,5% раствором ВКНС	0,054±0,002
Клетки СНО-К1 обработанные 1мМ N-нитрозометилмочевиной (позитивный контроль)	2,55±0,13
Клетки СНО-К1 негативный контроль	0,051±0,001

Тестирование проводят по визуальным показателям роста монослоя эукариотических клеток и по показателям жизнеспособности эукариотических перевиваемых культур при микроскопическом анализе монослоя клеток и окраске некоторыми красителями (кристалл-виолеттом, суправитальным красителем нейтральным красным).

Показано цитотоксическое действие 1%, 0,5%, 0,25%, 0,12%, 0,06%, 0,03%, 0,015%, 0,007% раствора нанокомпозита ВКНС (рис. 1-8 (здесь и далее см. обл. 3)). Использование нанокомпозита ВКНС в концентрациях 1%, 0,5%, 0,25%, приводит к тотальной деструкции монослоя культуры клеток Hep-2 (рис. 1-3).

При обработке монослоя эукариотических клеток перевиваемой культуры эпидермоидной карциномы гортани (Hep-2) исследуемыми нанопрепаратами было показано частичную деструкцию монослоя при концентрациях нанокомпозита ВКНС 0,12%, 0,06%, 0,03 %, 0,015% (рис. 4-7).

При концентрации нанокомпозита ВКНС 0,007% наблюдали минимальную деструкцию монослоя – до 80% живых клеток (рис. 8), что подтверждается сравнением с микрофотографией контрольного образца культуры клеток Hep-2 (рис. 9). В соответствии с полученными результатами, было установлено, что ИС100=0,25%, а ИС50=0,007%.

Выводы. Перед началом проведения опытов на животных, были проведены исследования по изучению цито- и генотоксичности нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра. Результаты исследования указывают на отсутствие генотоксических свойств у нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра, однако его цитотоксичность проявляется при концентрации 0,007%, что стало основой для проведения углубленных токсикологических исследований. Определенная концентрация – 0,007%, будет являться исходной при изучении острой токсичности субстанции.

Литература

1. Чекман, И.С. Нанофармакология: экспериментально-клинический аспект / И.С. Чекман // Врачебное дело.– 2008.– № 3–4.– С. 104–109.

2. Caruthers, S.D. Nanotechnological applications in medicine / S.D. Caruthers, S.A. Wickline, G.M. Lanza // Cur. Opin. Biotechnol.– 2007.– Vol. 18.– № 1.– P. 26–30.

3. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs / J.J. Castellano [et al.] // Int Wound J.– 2007.– Vol. 4.– № 2.– P. 114–122.

4. Highly sensitive rapid, reliable, and automatic cardiovascular disease diagnosis with nanoparticle fluorescence enhancer and mems / B. Hong [et al.] // Adv Exp Med Biol.– 2008.– № 614.– P. 265–273.

5. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / C. Medina [et al.] // Brit. J. Pharmacol.– 2007.– Vol. 150.– P. 552–558.

6. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity / A. Panacek [et al.] // J Phys Chem B.– 2006.– Vol. 110.– № 33.– P. 16248–16253.

7. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro / I. Papageorgiou [et al.] // Biomaterials.– 2007.– Vol. 28.– № 19.– P. 2946–2958.

8. Nanotechnology for targeted cancer therapy / M.D. Wang [et al.] // Exp. Rev. Anticancer Ther.– 2007.– Vol. 7.– № 6.– P. 833–837.

References

1. Chekman IS. Nanofarmakologiya: eksperimental'-no-klinicheskiy aspekt. Vrachebnoe delo. 2008;3-4:104-9. Russian.

2. Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnological applications in medicine. Cur. Opin. Biotechnol. 2007; 18(1):26-30.

3. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F, Donate G, Wright TE, Mannari RJ, Payne WG, Smith DJ, Robson MC. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. Int Wound J. 2007;4(2):114-22.

4. Hong B, Kai J, Ren Y, Han J, Zou Z, Ahn CH, Kang KA.

Highly sensitive rapid, reliable, and automatic cardiovascular disease diagnosis with nanoparticle fluorescence enhancer and mems. Adv Exp Med Biol. 2008;614:265-73.

5. Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomski MW. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. Brit. J. Pharmacol. 2007;150:552-8.

6. Panacek A, Kvitek L, Prucek R, Kolar M, Vecerova R, Pizurova N, Sharma VK, Nevrcna TJ, Zboril R. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. J Phys Chem B. 2006;110(33):16248-53.

7. Papageorgiou I, Brown C, Schins R, Singh S, Newson R, Davis S, Fisher J, Ingham E, Case CP. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro. Biomaterials. 2007;28(19):2946-58.

8. Wang MD, Shin DM, Simons JW Simons, Nie S. Nanotechnology for targeted cancer therapy. Exp. Rev. Anticancer Ther. 2007;7(6):833-37.

УДК 616.61-008.64-07:617.747-074

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА В ПОСТМОРТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

П.А. АКИМОВ, Н.А. ТЕРЁХИНА

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614990, Россия, e-mail: rector@psma.ru

Аннотация. Исследовано содержание пептидов средней молекулярной массы и креатинина в сыворотке крови и стекловидном теле глаза от 48 трупов людей, страдавших при жизни сахарным диабетом и 27 – не страдавших при жизни данным заболеванием, составивших группу контроля. Наличие почечной недостаточности среди больных сахарным диабетом и в группе контроля было соответственно у 20 и 15 человек. Содержание креатинина в сыворотке трупной крови без наличия почечной недостаточности оказалось выше, чем у живых людей, примерно в 2-2,5 раза, как в контрольной группе, так и у больных сахарным диабетом и не превышало 240 мкмоль/л. Содержание пептидов средней молекулярной массы в сыворотке крови контрольной группы не превышало 2,8 г/л, а у больных сахарным диабетом без почечной недостаточности – 2,9 г/л. Полученные результаты аналогичны нормальным показателям у живых людей по данным литературы. Установлена прямая корреляция в содержании креатинина и пептидов средней молекулярной массы между стекловидным телом глаза и сывороткой крови. Максимальное содержание креатинина и пептидов средней молекулярной массы в стекловидном теле глаза без наличия почечной недостаточности составило соответственно 110 мкмоль/л и 0,5 г/л. При наличии почечной недостаточности изученные показатели резко увеличены, как в сыворотке крови, так и в стекловидном теле глаза. Таким образом, для диагностики почечной недостаточности в постмортальном периоде целесообразно определять в стекловидном теле глаза содержание креатинина и пептидов средней молекулярной массы.

Ключевые слова: почечная недостаточность, креатинин, пептиды средней молекулярной массы, стекловидное тело глаза.

BIOCHEMICAL ANALYSIS OF VITREOUS HUMOR IN POSTMORTAL DIAGNOSIS OF RENAL FAILURE

P.A. AKIMOV, N.A. TEREKHINA

Vagner State Medical Academy, 614990, Russia, Perm, st. Peter and Paul, 26, e-mail: rector@psma.ru

Abstract. The content of medium molecular weight peptides and creatinine in serum and vitreous humor from 48 corpses of people suffering from diabetes mellitus during his lifetime and 27 without this disease, formed the control group, were investigated. The presence of renal failure among patients with diabetes mellitus and in the control group was, respectively, in 20 and 15 persons was revealed. The content of serum creatinine in cadaver blood without renal failure was more than 2-2,5 – folds in comparative with living people and was not more than 240 μmol/L. The content of serum medium molecular weight peptides in control group was not more than 2,8 g/L, and in the group of diabetes mellitus without renal failure – 2,9 g/L. The obtained results are analogical with data of living people accordingly literature sources. Direct correlation between the content of creatinine, medium molecular weight peptides and vitreous humor and serum are estimated. The maximum content of creatinine and medium molecular weight peptides in vitreous humor were, respectively, 110 μmol/L and 0,5 g/L. The values extreme graduated in presents of renal failure as in serum, as in vitreous humor. Thus, in postmortal period appropriate to determine the vitreous humor creatinine and medium molecular weight peptides content for the diagnosis of renal failure.

Key words: renal failure, creatinine. medium molecular weight peptides, vitreous humor.

Биохимические методы исследований для целей танатологии составляют особый раздел биохимии – постмортальную биохимию, которая изучает обменные процессы, происходящие в мертвом теле, прикладное значение она имеет для судебной медицины. Известно, что ряд биохимических параметров крови соответствует прижизненным показателям, но имеется ряд показателей, которые резко отличаются в постмортальном периоде. В судебной биохимии, из-за гемолиза крови, используются другие альтернативные объекты исследования, такие как ликвор, перикардиальная и синовиальная жидкости, стекловидное тело глаза. Биохимический анализ стекловидного тела глаза был использован для постмортальной диагностики гипергликемической, кетоацидотической и гипогликемической комы [1,2,5,6,8]. При *сахарном диабете* (СД) вследствие гликирования белков базальной мембраны сосудов развитие нефропатии, и как следствие развитие почечной недостаточности, довольно частое явление.

Цель работы – исследовать в стекловидном теле глаза содержание креатинина и пептидов средней молекулярной массы для постмортальной диагностики почечной недостаточности.

Материалы и методы исследования. Проведено параллельное исследование сыворотки крови и стекловидного тела глаза от 48 трупов людей, страдавших при жизни СД и 27 – не страдавших при жизни данным заболеванием, составивших группу контроля. Наличие *почечной недостаточности* (ПН) среди больных СД и в группе контроля было соответственно у 20 и 15 человек. Стекловидное тело глаза забирали одноразовым шприцом в объеме не менее 2,0 мл путем прокола наружного угла глаза. Стекловидное тело перед исследованием центрифугировали при 6000 g 20 минут в пластиковой пробирке. Венозную кровь из бедренной вены трупа забирали одноразовым шприцом в объеме не менее 5,0 мл. Кровь центрифугировали для получения сыворотки при 400 g в течение 15-20 минут.

Определение содержания креатинина проводили методом Яффе с депротеинизацией с использованием набора реактивов «КРЕАТИНИН» (фирмы «Ольвекс Диагностикум, Санкт-Петербург). Определение *пептидов средней молекулярной массы* (ПСММ) проводили модифицированным спектрофотометрическим методом [4,7].

Результаты и их обсуждение. Содержание ПСММ в сыворотке трупной крови больных СД без наличия ПН не отличалось от показателей контрольной группы, а в стекловидном теле глаза оказалось достоверно выше ($p<0,05$). При наличии ПН содержание ПСММ, как в сыворотке крови, так и в стекловидном теле глаза было достоверно выше ($p<0,001$) в обеих группах наблюдений (рис. 1). При проведении сравнительного исследования содержания ПСММ между сывороткой крови и стекловидным телом глаза установлена прямопропорциональная зависимость, как в контрольной группе, так и у больных СД. Содержание ПСММ в сыворотке крови у лиц без ПН в контроле не превышало 2,8 г/л, а у больных СД 2,9 г/л, что согласуется с нормальными показателями у живых людей по литературными данным [7]. При этом содержание ПСММ в стекловидном теле контрольной группы (за исключением 1 случая) составило ниже 0,50 г/л. В то же время в группе больных СД в половине случаев этот показатель был выше указанного значения.

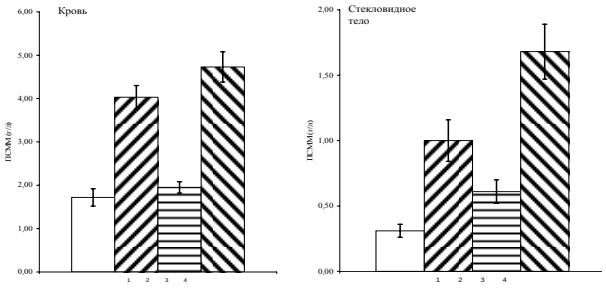


Рис. 1. Содержание пептидов средней молекулярной массы в крови и стекловидном теле глаза. Примечание: 1 – контроль, 2 – почечная недостаточность, 3 – сахарный диабет, 4 – почечная недостаточность на фоне сахарного диабета

В клинической практике определение ПСММ в сыворотке крови используется как универсальный индикаторный маркер для диагностики эндогенной интоксикации. В постмортальном периоде определение ПСММ целесообразно проводить для диагностики синдрома эндогенной интоксикации, как в результате нарушения функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность), так и усиленной деградации белковых молекул (отравления деструктивными ядами, ожоговая болезнь, синдром «длительного раздавливания»), что также приводит к нарушению функции почек.

Содержание креатинина в сыворотке трупной крови без наличия ПН оказалось выше, чем у живых людей, примерно в 2-2,5 раза, как в контрольной группе, так и у больных СД и не превышало 240 мкмоль/л. При ПН содержание креатинина резко увеличено ($p<0,001$) в сыворотке крови и в стекловидном теле глаза (рис.2). При этом, достоверной разницы между группой больных СД и не страдавших при жизни данным заболеванием не выявлено ($p>0,5$). Обнаружена прямая корреляция между содержанием креатинина в сыворотке крови и в стекловидном теле глаза. Креатинин является стабильным показателем в трупной крови, не зависит от места забора крови и длительности постмортального периода [13,14]. Содержание креатинина в сыворотке крови лиц без наличия ПН в основном соответствует литературным данным [3], увеличение отмечено только в 5 случаях у лиц контрольной группы и в 3 случаях – больных СД, при этом содержание ПСММ было в пределах нормальных величин. Увеличение содержания креатинина в сыворотке трупной крови можно объяснить уменьшением содержания водной составляющей и особенностями агонального периода, связанного с продолжительной гипоксией и сопровождающегося мышечными сокращениями [10,12]. Известно, что содержание креатинина выше 177 мкмоль/л отмечено при наступлении смерти в результате пневмонии, гипертермии, общего переохлаждения организма и острых отравлений некоторыми лекарственными препаратами [12,14]. Содержание креатинина в стекловидном теле глаза согласуется с показателями, полученными у животных [11,13]. В стекловидном теле глаза лиц без наличия ПН содержание креатинина только в 7 случаях оказалось выше 110 ммоль/л, а при наличии ПН в 6 наблюдениях ниже указанной величины.

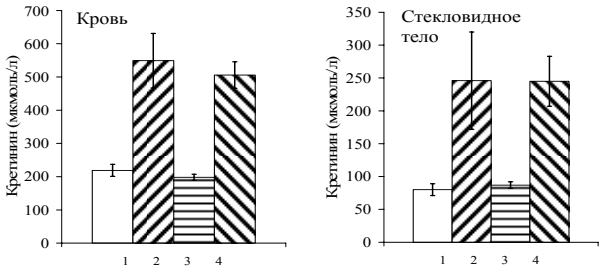


Рис. 2. Содержание креатинина в крови и стекловидном теле глаза. Примечание: 1 – контроль, 2 – почечная недостаточность, 3 – сахарный диабет, 4 – почечная недостаточность на фоне сахарного диабета

Слабая корреляция в содержании ПСММ в стекловидном теле глаза у больных СД при наличии ПН связана с тем, что гемато-офтальмический барьер избирательно пропускает определенные вещества, в том числе и пептиды. При СД нарушение проницаемости гемато-офтальмического барьера имеет прямую корреляцию с развитием диабетической ретинопатии, которая связана с продолжительностью диабета, уровнем гликогемоглобина и микроальбуминурией [9].

Таким образом, биохимический анализ стекловидного тела глаза может быть использован для диагностики ПН в постмортальном периоде. Необходимо учитывать комплекс показателей – содержание креатинина и ПСММ, как в сы-

воротке крови, так и в стекловидном теле глаза. О наличии почечной недостаточности свидетельствует содержание в стекловидном теле креатинина выше 110 мкмоль/л и (или) ПСММ выше 0,5 г/л, в сыворотке трупной крови соответственно 240 мкмоль/л и 2,9 г/л.

Выводы:

1. Установлена прямая корреляция в содержании креатинина и пептидов средней молекулярной массы между стекловидным телом глаза и сывороткой крови.

2. Для диагностики почечной недостаточности в постмортальном периоде целесообразно определять в стекловидном теле глаза содержание креатинина и пептидов средней молекулярной массы.

Литература

1. Акимов, П.А. Использование показателей углеводного обмена крови и стекловидного тела глаза для постмортальной диагностики механической асфиксии / П.А. Акимов, Н.А. Терёхина // Вестник новых медицинских технологий.– 2010.– № 3.– С. 150-153.

2. Акимов, П.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике гипогликемической комы / П.А. Акимов, Н.А. Терёхина // Медицинский алфавит. Современная лаборатория.– 2012.– № 4.– С.60–62.

3. Зороастров, О.М. Использование отдельных биохимических показателей при диагностике острой смертельной алкогольной интоксикации / О.М. Зороастров, Е.П. Авраменко // Проблемы экспертизы в медицине.– 2004.– № 3.– С.36.

4. Камышников, К.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / К.С. Камышников.– Минск: Интерпресссервис, 2003.– 495 с.

5. Акимов, П.А. Пат. 2131700 RU. Способ диагностики гипергликемической комы в постмортальном периоде / П.А. Акимов, Н.А. Терёхина // Бюлл. № 17 от 20.06.1999.

6. Тереёхна, Н.А. Пат. 2261440 RU. Способ диагностики гипогликемической комы в постмортальном периоде / Н.А. Терёхина, П.А. Акимов // Бюлл. № 27 от 27.09.2005.

7. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик [и др.] // Лаб. Дело.– 1991.– № 10.– С. 13–18.

8. Терёхина, Н.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике диабетических ком / Н.А. Терёхина, П.А. Акимов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.– 2005.– № 2.– С. 24–25.

9. Analysis of the blood–retinal barrier: its relation to clinical and metabolic factors and progression to retinopathy in juvenile diabetics. A 4-year follow-up study. / A. Castillo [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.– 1996.– Vol. 234.– № 4.– P. 246–250.

10. Differences in postmortem urea nitrogen, creatinine and uric acid levels between blood and pericardial fluid in acute death / B.L. Zhu [et al.] // Leg. Med (Tokyo).– 2007.– Vol. 9.– № 3.– P. 115–122.

11. Lane, V.M. Changes in urea nitrogen and creatinine concentrations in the vitreous humor of cattle after death / V.M. Lane, S.D. Lincoln // Am. J. Vet. Res.– 1985.– Vol. 46.– № 7.– P. 1550–1552.

12. Madea, H. Postmortem serum nitrogen compounds and C-reactive protein levels with special regards to investigation of fatal hyperthermia / H. Madea, B.L. Zhu, T. Ishukawa // Forensic Sci. Med. Pathol.– 2008.– Vol. 4.– № 3.– P 175–180.

13. McLaughlin, B.G. Equine vitreous humor chemical concentrations: correlation with serum concentrations, and postmortem changes with time and temperature / B.G. McLaughlin, P.S. McLaughlin // Can. J. Vet. Res.– 1988.– Vol. 52.– P. 476 – 480.

14. Postmortem serum uric acid and creatinine levels in relation to the causes of death / B.L. Zhu [et al.] // Forensic Sci. Int.– 2002.– Vol. 125.– № 1.– P 59–66.

References

1. Akimov PA, Terekhina NA. Ispol'zovanie pokazateley uglevodnogo obmena krovi i steklovidnogo tela glaza dlya postmortal'noy diagnostiki mekhanicheskoy asfiksii [The use of indices of carbohydrate arterial interchange and vitreous body for postmortal diagnostics of mechanical asphyxi]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:150-3. Russian.

2. Akimov PA, Terekhina NA. Biokhimicheskiy analiz steklovidnogo tela glaza v postmortal'noy diagnostike gipoglikemicheskoy komy. Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya. 2012;4:60-2. Russian.

3. Zoroastrov OM, Avramenko EP. Ispol'zovanie otdel'nykh biokhimicheskikh pokazateley pri diagnostike ostroy smertel'noy alkogol'noy intoksikatsii. Problemy ekspertizy v meditsine. 2004;3:36. Russian.

4. Kamyshnikov KS. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika. Minsk: Interpressservis; 2003. Russian.

5. Akimov PA, Terekhina NA, inventors. Sposob diagnostiki giperglikemicheskoy komy v postmortal'nom periode. Russian Federation patent RU 2131700. 1999. Russian.

6. Terekhina NA, Akimov PA, inventors. Sposob diagnostiki gipoglikemicheskoy komy v postmortal'nom periode. Russian Federation patent RU 2261440. 2005. Russian.

7. Nikolaychik VV, Moin VM, Kirkovskiy VV, Mazur LI, Lobacheva GA et al. Sposob opredeleniya «srednikh molekul». Lab. Delo. 1991;10:13-8. Russian.

8. Terekhina NA, Akimov PA. Biokhimicheskiy analiz steklovidnogo tela glaza v postmortal'noy diagnostike diabeticheskikh kom. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2005;2:24-5. Russian.

9. Castillo A, Benitez del Castillo JM, Diaz D, Sayagues O, Ruibal JL, Garcia-Sanchez J. Analysis of the blood-retinal barrier: its relation to clinical and metabolic factors and progression to retinopathy in juvenile diabetics. A 4-year follow-up study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1996;234(4):246-50.

10. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Tanaka S, Zhao D, Li DR, Quan L, Oritani S, Maeda H. Differences in postmortem urea nitrogen, creatinine and uric acid levels between blood and pericardial fluid in acute death. Leg. Med (Tokyo). 2007;9(3):115-22.

11. Lane VM, Lincoln SD. Changes in urea nitrogen and creatinine concentrations in the vitreous humor of cattle after death. Am. J. Vet. Res. 1985;46(7):1550-2.

12. Madea H, Zhu BL, Ishukawa T. Postmortem serum nitrogen compounds and C-reactive protein levels with special regards to investigation of fatal hyperthermia. Forensic Sci. Med. Pathol. 2008;4(3):175-80.

13. McLaughlin BG, McLaughlin PS. Equine vitreous humor chemical concentrations: correlation with serum concentrations, and postmortem changes with time and temperature. Can. J. Vet. Res. 1988;52:476-80.

14. Zhu BL, Ishida K, Quan L, Taniguchi M, Oritani S, Li DR, Fujita MQ, Maeda H. Postmortem serum uric acid and creatinine levels in relation to the causes of death. Forensic Sci. Int. 2002;125(1):59-66.

УДК 616.24:615.83

СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
(краткое сообщение)

Л.В. ТРИБУНЦЕВА, А.В. БУДНЕВСКИЙ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394000

Аннотация. В статье представлены результаты анализа особенностей клинического течения заболевания и эффективности терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторно-поликлиническом уровне с использованием компьютерного пульмонологического регистра. С использованием компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» показано, что вакцинация у больных хронической обструктивной болезнью легких II-III стадии приводит к снижению частоты острых респираторных вирусных инфекций, госпитализаций больных хронической обструктивной болезнью легких в стационар, количества амбулаторных визитов и вызовов скорой медицинской помощи.

Прогрессирующий характер хронической обструктивной болезни легких предполагает неуклонное ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы. Вирус гриппа приводит к снижению функциональной активности мерцательного эпителия с последующей атрофией ресничек. Современная концепция вакцинопрофилактики гриппа ориентирована на иммунизацию лиц высокого риска заражения, к которым относятся больные хронической обструктивной болезнью легких. При этом перспективным методом оценки эффективности вакцинопрофилактики может быть использование компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», позволяющей оценивать как фармакоэкономические аспекты терапии больных, так и влияние профилактических мероприятий на клиническое течение заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, компьютерный регистр, вакцинопрофилактика гриппа.

MONITORING SYSTEM IN THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L.V. TRIBUNCEVA, A.V. BUDNEVSKIY

N.N. Burdenko Voronezh Medical Academy, 394000, Russia, Voronezh, Student, 10

Abstract. The results of the analysis of the clinical features of disease and the efficacy of therapy in the patients with chronic obstructive pulmonary disease on the outpatient level by means of computer pulmonological register are presented. It was shown by the use of the computer program "The monitoring system in the patients with chronic obstructive pulmonary disease" that vaccination in the patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III leads to a decrease the incidence of acute respiratory viral infections, hospitalizations chronic obstructive pulmonary disease patients in a hospital, the number of outpatient visits and medical emergencies. The progressive nature of chronic obstructive pulmonary disease involves the steady weakening of the natural defense systems of the respiratory system, which creates favorable conditions for infection of the respiratory system. Influenza virus leads to reduction of functional activity of ciliated epithelium atrophy followed cilia. The modern concept of influenza vaccination focused on vaccination of the persons with high risk of infection, including the patients with chronic obstructive pulmonary disease. In this promising method for assessing the effectiveness of vaccination may be to use the computer program "The monitoring system in the patients with chronic obstructive pulmonary disease" and allows to evaluate pharmaco-economic aspects of care of the patients and the effect of preventive measures on clinical course of this disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, computer register, vaccination.

В последние десятилетия *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ), являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, представляет важнейшую медико-социальную проблему, отличается широкой распространенностью, тенденцией к росту количества тяжелых форм заболевания, числа выхода на инвалидность и уровня смертности [1,2].

Эксперты GOLD (2011) констатируют, что, несмотря на неустанные попытки улучшить качество медицинской помощи больным ХОБЛ, предпринятые за последние десять лет, большинство больных так и не ощутили на себе прогресса в области терапии заболевания, а многие по-прежнему лишены даже минимальной медицинской помощи. Задачей будущих лет является работа с врачами и учреждениями первичной медицинской помощи, а также руководителями здравоохранения в различных странах, направленная на создание, внедрение и оценку программ помощи больным ХОБЛ, соответствующих местным потребностям [1,2]. Однако, оптимальное решение проблемы качества оказания медицинской помощи возможно только посредством совершенствования организации и управления здравоохранением на основе системного подхода с использованием управленческих алгоритмов.

В связи с этим актуальным представляется создание компьютерной системы мониторинга больных ХОБЛ, которая позволила бы оптимизировать управление лечебно-диагностическим процессом при данном заболевании, повысить не только клиническую эффективность терапии этого заболевания, но и снизить финансовое бремя ХОБЛ на здравоохранение и общество в целом.

Цель исследования – повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий (вакцинация против гриппа) у больных ХОБЛ различной степени тяжести на амбулаторно-поликлиническом уровне с использованием

компьютерной системы мониторинга пациентов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 59 больных с диагнозом ХОБЛ II-III стадии (46 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 46 до 72 лет, средний возраст 59,66±0,74 года. В зависимости от варианта медикаментозной терапии пациенты были распределены на 2 группы.

1 группа: 38 больным с ХОБЛ II-III стадии в возрасте от 46 до 72 лет, средний возраст 59,37±1,07 года, проводили вакцинацию против гриппа на фоне традиционной терапии основного заболевания. Использовали противогриппозную вакцину Инфлювак (Solvay Pharma) по общепринятой схеме.

2 группу составили 21 больной ХОБЛ II-III стадии в возрасте от 54 до 65 лет, средний возраст 60,19±0,79 года, получавших традиционную терапию ХОБЛ и отказавшихся от вакцинации.

Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов физикального, лабораторных и функциональных методов обследования в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Национальный институт сердца, легких и крови; пересмотр 2006 г.) и «Руководством по респираторной медицине» (Российское респираторное общество, 2007 г.).

Для анализа эффективности вакцинации мы с использованием разработанной нами компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2012614120) [4] оценивали частоту: 1) *острые респираторные вирусные инфекции* (ОРВИ), 2) амбулаторных визитов, 3) вызовов *скорой медицинской помощи* (СМП) и 4) госпитализаций до и через 12 мес. после вакцинации. Помимо этого, учитывали также частоту приема антибактериальных средств, связанных с инфекционным (бактериальным) обострением ХОБЛ в указанные сроки.

Для создания компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» была выбрана Embarcadero Delphi – мощная, гибкая, масштабируемая среда разработки программного обеспечения. В качестве СУБД использовался Microsoft Access – хорошо зарекомендовавшая себя персональная СУБД, в качестве технологии доступа к данным из приложения – ActiveX Data Objects (ADO/dbGo).

Несмотря на то, что программа работает с БД, установка дополнительного программного обеспечения не требуется, т.к. операционные системы семейства Windows, начиная с Windows XP, уже содержат необходимую для работы с файлами БД Microsoft Access библиотеку MDAC. База данных состоит из двух таблиц – Passport («паспортная часть»), Medicine («лечебная часть»).

Для нормального функционирования программы, необходимо выполнение требований к аппаратному обеспечению – процессор не ниже Pentium II 433, не менее 128 Мб оперативной памяти, около 8 Мб для установки программы и дополнительное дисковое пространство для размещения базы данных. После запуска программы, перед пользователем появляется главная форма приложения.

Форма содержит главное меню для вызова всех основных функций программы. Первичной загрузке сведений должна предшествовать процедура подготовки справочников (Области, Районы, Улицы, ЛПУ, МКБ). Для удобства пользователя, для всех справочников предусмотрены интерфейсы (добавление, изменение, удаление записей, импорт, экспорт). После подготовки справочников, пользователь может приступать к импорту сведений – для этого в главном меню необходимо выбрать «Файл – Импорт» или воспользоваться комбинацией Ctrl + I, при этом необходимо указать расположение *.xls файла со сведениями.

По имеющимся в БД сведениям пользователь может формировать отчеты. Предусмотрены две отчетные формы. Отчет 1 – «фильтр», простая выборка сведений, отвечающих определенным условиям поиска. Отчет 2 – выборка сведений в разрезе значения определенного значащего признака. В качестве значащего признака может быть выбран «врач», «группа здоровья», «группа инвалидности», «ЛПУ», «льгота», «пол», «полнота обследования», «посещения пульмонолога», «препараты», «район», «состояние учета», «статус занятости», «степень тяжести». В зависимости от выбранного признака, выбирается его значение. Выходные файлы отчетов имеют формат Microsoft Excel.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ STATGRAPHICS Plus 5.1.

Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде M±m, где M – выборочное среднее, m (standard error) – ошибка средней. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher.

Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп).

Результаты и их обсуждение. Анализ клинического течения ХОБЛ у наших пациентов показал, что введение вакцины было безопасно и не приводило к обострению основного заболевания. При введении вакцины были выявлены слабовыраженные местные и слабовыраженные и умеренные общие поствакцинальные реакции, длительностью до 3 суток.

Через 12 месяцев после вакцинации с использованием компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» мы оценили частоту обострений основного заболевания, количество госпитализаций, частоту ОРВИ, амбулаторных визитов и госпитализаций.

Через 12 мес. в группе больных, получавших вакцину, достоверно снизилось количество амбулаторных визитов, вызовов СМП, обострений и госпитализаций по поводу ХОБЛ (табл.).

Таблица

Динамика частоты ОРВИ, амбулаторных визитов, вызовов СМП и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ в группах сравнения

Показатели	первая группа, n=38		вторая группа, n=21	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
ОРВИ	3,56±0,16	1,55±0,17 *	3,67±0,20	3,90±0,30
Госпитализации	2,57±0,20	1,02±0,13*	2,71±0,30	2,47±0,21
Вызовы СМП	4,19±0,31	2,76±0,25*	4,23±0,31	3,81±0,34
Амбулаторные визиты	5,15±0,40	2,86±0,21*	5,52±0,60	4,85±0,37

Примечание. * – p<0,05 – различия достоверны до и через 12 мес. Наблюдения

Средняя частота ОРВИ у больных ХОБЛ первой группы до вакцинации составила 3,56±0,16 эпизодов, в то время

как через 12 месяцев после вакцинации – 1,55±0,17; $p<0,05$ (снижение частоты ОРВИ в 2,2 раза).

В течение года до вакцинации 30 (78,9%) пациентов первой группы в связи с инфекционными (бактериальный характер) обострениями ХОБЛ были вынуждены принимать антибиотики, в то время как в течение 12 месяцев после вакцинации только 15 (39,5%) пациентам, страдающим ХОБЛ, потребовалась антибактериальная терапия (χ^2=12,26, p=0,0005, с поправкой Йетса на непрерывность χ^2=10,68, p=0,0011).

Среднее количество курсов антибиотиков по поводу инфекционных обострений ХОБЛ в первой группе снизилось в 1,9 раза (с 2,79±0,08 курсов на человека до 1,12±0,07 ($p<0,05$)).

Достоверно снизились частота госпитализаций больных ХОБЛ первой группы с 2,57±0,20 до 1,02±0,13 раза в год ($p<0,05$), вызовы СМП с 4,19±0,31 до 2,76±0,25 в год ($p<0,05$) и частота амбулаторных визитов с 5,15±0,40 до 2,86±0,21 раза в год ($p<0,05$). Динамика указанных показателей у больных второй группы была не достоверной ($p>0,05$).

Таким образом, применение вакцины у больных ХОБЛ способствовало снижению частоты ОРВИ в 2,2 раза, частоты вызовов СМП в 1,5 раза, госпитализаций в 2,1 раза, частоты амбулаторных визитов по поводу ОРВИ или обострения ХОБЛ – в 1,8 раза, госпитализаций – в 2,5 раза.

В настоящее время известно, что среди основных причин прогрессирования ХОБЛ ведущее место занимают повторные тяжелые обострения заболевания. Одним из основных факторов, способствующих развитию обострения ХОБЛ, служат ОРВИ, и, в первую очередь, грипп, которым ежегодно страдает огромное число людей во всем мире [5,6].

Респираторные вирусы являются одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять имеющиеся у больных ХОБЛ нарушения бронхиальной проходимости. По данным литературных источников, при сердечно-сосудистой патологии летальность возрастает в 52 раза, а при болезнях легких – в 120 раз (104 и 240 на 100 тыс. соответственно). Этот показатель возрастает до 435 у пациентов, у которых гриппозная инфекция развертывается на фоне сочетания сердечно-сосудистой патологии с патологией органов дыхания [3].

Прогрессирующий характер ХОБЛ предполагает неуклонное ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы [7]. Вирус гриппа приводит к снижению функциональной активности мерцательного эпителия с последующей атрофией ресничек и «параличом» цилиарного аппарата. В результате повышается вязкость бронхиального секрета и создаются условия для продвижения инфекционного агента в нижние отделы респираторного тракта [5].

Современная концепция вакцинопрофилактики гриппа ориентирована, прежде всего, на иммунизацию лиц высокого риска заражения, к которым, в первую очередь, относятся больные ХОБЛ.

При этом перспективным методом оценки эффективности вакцинопрофилактики может быть использование компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», позволяющей оценивать как фармакоэкономические аспекты терапии больных, так и влияние профилактических мероприятий на клиническое течение заболевания.

Выводы:

1. Для анализа особенностей клинического течения и эффективности терапии заболевания у больных ХОБЛ рекомендуется использование компьютерной системы мониторинга ХОБЛ, позволяющей оптимизировать тактику медикаментозной терапии и оценивать эффективность профилактических мероприятий при данном заболевании.

2. Исследование клинической эффективности вакцинации больных ХОБЛ показало высокую фармакоэкономическую эффективность и безопасность применения вакцины Инфлювак, заключающуюся в снижении частоты ОРВИ, госпитализации, вызовов СМП и амбулаторных визитов пациентов, страдающих ХОБЛ II-III стадии.

Литература

1. Будневский, А.В. Рационализация терапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике / А.В. Будневский, В.О. Лукашев, С.А. Кожевникова // Прикладные информационные аспекты медицины.– 2011.– Т. 14.– С. 15–24.

2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского.— М.: Российское респираторное общество, 2012.– 80 с.

3. Дидковский, Н.А. ОРВИ и грипп: вопросы профилактики и лечения / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, А.Н. Танасова // РМЖ.– 2006.– Т. 14.– № 22.– С. 1583–1587.

4. Пульмонологический регистр в оценке эффективности терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в общей врачебной практике (семейной медицине) / В.Т. Бурлачук [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья: научно-практический журнал.– 2011.– № 46.– С. 36–41.

5. Семенов, Б.Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции / Б.Ф. Семенов // РМЖ.– 2003.– Т. 11.– № 22.– С. 1266–1267.

6. Синопальников, А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Consilium Medicum. Пульмонология.– 2006.– Т. 8.– № 1.– Электронный ресурс [Режим доступа] URL: http://consilium-medicum.com/magazines/cm/pylmo/article/9555

7. Шмелев, Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких / Е.И. Шмелев // Атмосфера.– 2005.– №1.– С. 35–38.

References

1. Budnevskiy AV, Lukashev VO, Kozhevnikova SA. Ratsionalizatsiya terapii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v ambulatornoy praktike. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2011;14:15-24. Russian.

2. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.). Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. Russian.

3. Didkovskiy NA, Malashenkova IK, Tanasova AN. ORVI i gripp: voprosy profilaktiki i lecheniya. RMZh. 2006;14(22):1583-7. Russian.

4. Burlachuk VT, Tribuntseva LV, Altukhova YuV, Budnevskiy AV. Pul'monologicheskiy registr v otsenke effektivnosti terapii bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v obshchey vrachebnoy praktike (semeynoy meditsine). Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya:

nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2011;46:36-41. Russian.

5. Semenov BF. Kontseptsiya otlozhennoy smerti pri grippe i taktika vaktsinoprofilaktiki infarktov, insul'tov i letal'nykh iskhodov pri etoy infektsii. RMZh. 2003;11(22):1266-7. Russian.

6. Sinopal'nikov AI, Romanovskikh AG. Infektsion-noe obostrenie khronicheskoy obstruktivnoy bolezni leg-kikh. Consilium Medicum. Pul'monologiya. 2006;8(1): [internet] http://consilium-medicum.com/magazines/cm/pylmo/article/9555. Russian.

7. Shmelev EI. Bakterial'naya immunokorrektsiya pri khronicheskom bronkhite i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Atmosfera. 2005;1:35-8. Russian.

УДК 159.9:37.015.3

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАТТЕРНА ЛАТЕНТНЫХ ФАКТОРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА ПРОЖИВАНИЯ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

Ад.В. СИРУСИНА, Аэ.В. СИРУСИНА, Е.Ю. ШАЛАМОВА, О.Н. РАГОЗИН

ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, , ул. Мира 40, г. Ханты-Мансийск, Россия,628012

Аннотация. Целью исследования явилось изучение гендерных отличий показателей качества жизни в зависимости от длительности проживания в северном регионе. Объектами послужили люди без хронических соматических заболеваний, проходившие регулярный медицинский осмотр. Общее количество респондентов 667 человек в возрасте от 21 до 64 лет; среди них 281 женщина и 386 мужчин. Все обследуемые были разделены в зависимости от времени проживания в северном регионе: 0-5 лет; 5-10 лет; 10-20 лет; более 20 лет. Показатели качества жизни оценивались при помощи неспецифического опросника SF-36. Для выявления латентных факторов использовался метод анализа главных компонент. Вероятность того, что шкала является ведущим компонентом качества жизни, определяли при помощи бутстрэп-анализа.

С увеличением стажа адаптации к условиям северного региона у женщин отмечается значимая динамика показателей физического компонента качества жизни, тогда как изменения психологических характеристик недостоверны. Мужчины субъективно больше обеспокоены ограничением реализации социальной роли состоянием физического и психологического здоровья. В начальный период адаптации относительно высокий уровень качества жизни достигается активацией компенсаторно-приспособительных механизмов; последующие этапы можно только условно назвать стабильными, потому как продолжается изменение паттерна определяющих и лимитирующих качества жизни латентных признаков, что соответствует концепции «незавершенной адаптации».

Ключевые слова: стаж адаптации, северный регион, качество жизни, гендер.

GENDER PATTERN DIFFERENCES OF LATENT FACTORS OF QUALITY OF LIFE DEPENDING ON LENGTH OF STAY IN THE NORTHERN REGION

AD.V. SIRUSINA, AE.V. SIRUSINA, E.YU. SCHALAMOVA, O.N. RAGOZIN

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira str, 40

Abstract. The aim of the study was to examine gender differences in quality of life, depending on length of stay in the Northern region. The object was people who regularly held medical examination. Total number of respondents was 667 people aged 21 to 64 years, among them 281 women and 386 men. All respondents were divided according to the length of residence in the Northern region: 0-5 years, 5-10 years, 10-20 years and more than 20 years. Quality of life was assessed be means of non-specific SF-36 questionnaire. To detect latent factors the method of principal component analysis was used. The probability that the scale is the leading component of quality of life was determined by bootstrap analysis.

With the increase in part-time adaptation to the Northern region of women have their significant dynamics of the physical component of quality of life, where as changes in psychological characteristics are not reliable. Men are more concerned with subjective restriction of the social role of the state of physical and psychological health. In the initial period of adaptation of a relatively high level of quality of life is achieved by activation of compensatory-adaptive mechanisms, the subsequent steps can only be described as stable, because it continues to change the pattern of defining and limiting the quality of life of latent traits, which corresponds to the concept of "incomplete adaptation ".

Key words: experience of adaptation, the Northern region, quality of life, gender.

Введение. Являясь первоначально социологическим понятием, термин *«качество жизни»* (КЖ) в настоящее время нашел употребление в физиологии и медицине. На современном этапе развития медицина приходит к той точке зрения, что хорошее состояние здоровья является отражением не только уровня медицинской помощи, но и удовлетворения потребностей индивидуума, его адаптации в физической, психологической и социальной сферах. ВОЗ определяет КЖ как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами» [2].

В 2004 г. Президент России впервые определил КЖ как целевой критерий социально-экономического развития России. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра – один из немногих субъектов Российской Федерации, где

законодательно закреплены механизм и направления государственной политики в области качества жизни населения, посредством принятия Закона «О качестве жизни населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

На начальном этапе адаптации к интенсивным внешним воздействиям реализуется срочный, но несовершенный набор защитно-приспособительных реакций, который позволяет поддерживать адекватную жизнедеятельность за счет усиленного использования функциональных резервов, так называемая «незавершенная адаптация». Предполагается, что это состояние может сохраняться на неопределенно длительное время и быть причиной психосоматической патологии [4,6].

Характеризуя термин «gender», А.М. Ельяшевич [3] указывает, что в настоящее время это слово обозначает социальный пол, в отличие от биологического пола – «sex». В свете существующих различий между мужчиной и женщиной, интересно выявить возможные гендерные отличия КЖ, которые являются «вторичными продуктами социальных ролей, которые поддерживают или подавляют в мужчинах и женщинах определенные стереотипы поведения» [5].

Представляется актуальным провести исследование гендерных отличий показателей качества жизни в зависимости от длительности проживания в северном регионе с позиции «незавершенной адаптации».

Объекты и методы исследования. Исследование проводили в 2010-2013 гг. Объектами послужили люди без хронических соматических заболеваний, проходившие регулярный медицинский осмотр в Центре профессиональной патологии г. Ханты-Мансийска и Центральной городской больнице г. Урай. Общее количество респондентов 667 человек в возрасте от 21 до 64 лет; среди них 281 женщина (средний возраст 42,4±0,8 года) и 386 мужчин (средний возраст 42,4±0,2 года). Все обследуемые были разделены в зависимости от времени проживания в северном регионе: 1 группа – 0-5 лет (216 человек); 2 группа – 5-10 лет (151 человек); 3 группа – 10-20 лет (174 человека); 4 группа – более 20 лет (126 человек).

Были получены показатели качества жизни при помощи неспецифического опросника SF-36 [8], который позволяет характеризовать физический (4 шкалы: *физическое функционирование* (PF); *ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием* (RP); *интенсивность боли* (BP); *общее состояние здоровья* (GH), и психологический компоненты здоровья респондентов (4 шкалы: *жизненная активность* (VT); *социальное функционирование* (SF); *ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием* (RE); *психическое (ментальное) здоровье* (MH). Показатели шкал могут варьироваться от 0 (минимальное функционирование) до 100 (наибольшее благополучие).

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Для выявления латентных факторов использовался метод анализа главных компонент [1]. Вероятность того, что шкала является ведущим компонентом КЖ, определяли при помощи бутстрэп-анализа [7]. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием авторского программного обеспечения «Выявление латентных факторов физического и психологического компонентов качества жизни» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20136175522, дата государственной регистрации 16 августа 2013 г.).

Результаты и их обсуждение. Сравнение показателей КЖ женщин в зависимости от стажа адаптации к условиям Севера показало, что по шкале *физическое функционирование* наблюдается следующая динамика (рис. 1): 0-5 лет – 94,21±9,07 баллов (*здесь и далее цифровые данные в виде M±σ*); 5-10 лет – 78,21±17,58 баллов (p=0,044) (*здесь и далее - в сравнении с показателями 1 группы*); 10-20 лет – 86,30±15,40 баллов; >20 лет – 78,79±20,74 баллов (p=0,042). Эта шкала характеризует, в какой степени, по мнению респондента, состояние здоровья ограничивает физическую активность и возможность выполнения значительных физических нагрузок [2]. Таким образом, по мнению женщин, условия климатического прессинга приводят к ограничению их физического функционирования состоянием здоровья, особенно во второй и четвертый периоды. Первый и третий периоды оказываются более благополучными по этому критерию.

Такая же закономерность наблюдается между исследуемыми группами по шкале *ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием*: 0-5 лет – 80,26±25,10 баллов; 5-10 лет – 60,7±12,58 баллов (p=0,039); 10-20 лет – 71,73±27,88 баллов; >20 лет – 60,34±32,50 баллов (p=0,041). Эта шкала показывает, насколько состояние физического здоровья ограничивает респондента в повседневной деятельности. В отношении этого показателя, второй и четвертый периоды также наименее комфортны с точки зрения жизнедеятельности респондентов. Шкала *интенсивность боли* оценивает уровень болевых ощущений за последние 4 недели и то, в какой степени боль ограничивала жизнедеятельность респондента в домашних условиях и вне дома. По этой шкале количество болевых ощущений у женщин в сравнении с первым периодом значимо снижается в период от 5 до 10 лет (67,64±19,09 баллов) (p=0,031) и стаже адаптации >20 лет (65,93±22,56 баллов) (p=0,049).

Значение шкалы *общее состояние здоровья* характеризует состояние здоровья респондента на момент обследования. По этой шкале значимые отличия выявлены между первой и четвертой группами (p=0,003): 0-5 лет – 65,36±13,01 баллов; 5-10 лет – 60,21±16,92 баллов; 10-20 лет – 63,26±14,93 баллов; > 20 лет – 55,24±10,94 баллов. Шкала *жизненная активность* характеризует, насколько респондент ощущает себя полным сил и энергии: 0-5 лет – 65,52±16,05 баллов; 5-10 лет – 60,35±11,87 баллов; 10-20 лет – 57,60±16,60 баллов; > 20 лет – 57,24±14,59 баллов; значимых отличий по этой шкале не выявили.

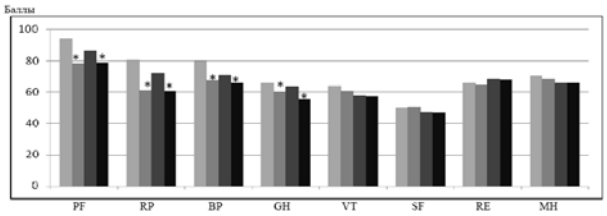


Рис. 1. Динамика показателей физического и психологического компонентов КЖ женщин в зависимости от стажа адаптации к северному региону.
Ось ординат – величина шкалы в баллах; ось абсцисс – шкалы опросника
Прмечание (здесь и далее): SF-36. – 0-5 лет; – 5-10 лет; – 10-20 лет; – >20 лет. * – p<0,05

Низкие значения у обследованных женщин были получены по шкале *социальное функционирование* по всем срокам адаптации. Эта шкала показывает, насколько респондент удовлетворен уровнем своей социальной активности, которая включает общение с друзьями, родными, в коллективе и др. Снижение значений этой шкалы до 50% говорит об ограничении социальных контактов и низком уровне

общения в связи с физическим и/или эмоциональным состоянием респондента. Влияние эмоционального состояния на качество и количество выполненной работы и повседневную деятельность оценивает шкала *ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием*. Результаты исследования показывают, что повседневная жизнедеятельность всех исследованных групп ограничена эмоциональным состоянием примерно на 30%, хотя и наблюдается некоторое увеличение значений шкалы в последние два периода адаптации.

Отличий КЖ по шкале *психическое (ментальное) здоровье* в сравниваемых группах не выявлено: 0-5 лет – 72,21±14,36 баллов; 5-10 лет – 68,28±13,30 баллов; 10-20 лет – 65,39±13,00 баллов; >20 лет – 65,79±12,36 баллов. Данная шкала позволяет оценить, насколько респондент чувствовал себя спокойным и умиротворенным в течение последнего месяца. Снижение значений говорит о психологическом неблагополучии, состоянии тревоги или депрессии. Психологическое состояние женщин не зависело от стажа адаптации к условиям северного региона. Таким образом, со стажем адаптации у женщин значимые изменения (прирост или снижение) претерпевают показатели физического компонента КЖ, тогда как динамика психологических характеристик недостоверна.

У мужчин наблюдается несколько иная картина (рис. 2). Уровень шкалы *физическое функционирование* незначимо снижается только в четвертой группе: 0-5 лет – 92,68±10,19 баллов; 5-10 лет – 91,81±9,83 баллов; 10-20 лет – 91,47±12,03 баллов; >20 лет – 84,71±17,49 баллов. Полученные данные говорят о сохранности ощущения физического здоровья у мужчин, независимо от стажа адаптации. По шкале *ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием*, наблюдали следующую динамику: 0-5 лет – 75,00±27,38 баллов; 5-10 лет – 79,54±20,83 баллов; 10-20 лет – 79,54±20,83 баллов; >20 лет – 62,34±12,50 баллов; значимое снижение отмечено только к четвертому периоду адаптации в сравнении с первым. По шкале *интенсивность боли* динамика незначима: 0-5 лет – 83,16±16,78 баллов; 5-10 лет – 82,00±16,04 баллов; 10-20 лет – 82,73±21,36 баллов; >20 лет – 78,55±21,09 баллов, то есть стаж адаптации не повлиял на интенсивность болевых ощущений. Значения компонента *общее состояние здоровья* имеют тенденцию к снижению с увеличением стажа проживания на Севере: 0-5 лет – 71,84±12,61 баллов; 5-10 лет – 72,09±13,56 баллов; 10-20 лет – 69,70±15,44 баллов; >20 лет – 66,55±18,00 баллов, но значимого ухудшения ощущения общего здоровья при увеличении стажа адаптации у мужчин не выявили. Жизнеспособность (шкала *жизненная активность*) и уровень общения (шкала *социальное функционирование*) респондентов мужского пола с изменением сроков адаптации тоже изменяются незначительно.

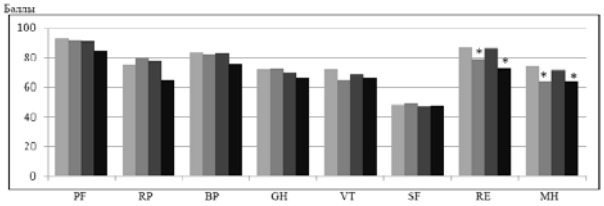


Рис. 2. Динамика показателей физического и психологического компонентов КЖ мужчин в зависимости от стажа адаптации к северному региону.

Значимая динамика показателей КЖ по разным срокам адаптации у мужчин наблюдается по шкалам *ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием* и *психическое (ментальное) здоровье*: в период от 5 до 10 лет и >20 лет в сравнении с начальным сроком адаптации (0-5 лет) выявлено снижение ролевого функционирования, зависящего от эмоционального состояния (шкала RE) (p=0,044), и ухудшение психологического статуса (шкала MH) (p=0,038).

Для того, чтобы оценить синхронность физиологических и психологических процессов адаптации, проведен корреляционный анализ между шкалами опросника. Результаты показывают, что у женщин в период проживания на Севере от 0 до 5 лет наблюдается большое количество корреляций между всеми шкалами (табл. 1), кроме шкалы *социальное функционирование*. С увеличением сроков адаптации количество взаимосвязей падает и достигает минимума в период адаптации от 10 до 20 лет. В группе женщин, проживающих в северном регионе более 20 лет, количество корреляций вновь нарастает до уровня, соответствующего начальному («аварийному») периоду адаптации.

Таблица 1

Количество корреляционных связей между шкалами опросника SF-36 у женщин и мужчин в зависимости от стажа адаптации к условиям северного региона

Стаж / Шкала	0-5 лет	5-10 лет	10-20 лет	>20 лет
	ЖЕНЩИНЫ			
PF	5	3	1	6
RP	5	3	1	4
BP	4	2	1	4
GH	5	5	2	6
VT	5	4	1	3
SF	-	-	-	-
RE	5	2	-	4
MH	7	3	2	3
Шкала	МУЖЧИНЫ			
PF	4	5	4	3
RP	4	3	5	2
BP	3	3	3	3
GH	4	4	4	5
VT	-	3	4	3
SF	3	2	-	-
RE	-	-	1	-
MH	-	2	1	2

У мужчин не изменяется число корреляционных связей между показателями физического компонента КЖ в зависимости от стажа проживания на Севере, но в начальный период адаптации отсутствует связь между физическим и психологическим компонентами КЖ. Не изменяется КЖ при сроках проживания в северном регионе более 20 лет по уровню социального общения.

При проведении факторного анализа обнаруживается смещение латентных переменных, определяющих и лимитирующих КЖ, в зависимости от стажа адаптации и половой принадлежности респондентов.

Таблица 2

Значения нагрузок определяющих и лимитирующих КЖ факторов в группах мужчин и женщин в зависимости от стажа пребывания в северном регионе

Шкала	0-5 лет		5-10 лет		10-20 лет		>20 лет	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
PF			0,887					0,916
RP					0,892			
BP								
GH	0,878					0,840	0,904	
VT			0,715	0,908				
SF				0,761	-0,694	-0,774	0,935	0,826
RE	-0,759	0,809	0,816			-0,818		
MH	-0,785	0,934			-0,647			

В первый период адаптации (0-5 лет) у мужчин КЖ ли-

митируется *ролевым функционированием, обусловленным эмоциональным состоянием* и *психическим (ментальным) здоровьем* (табл. 2): психическое неблагополучие и эмоциональные проблемы ограничивают повседневную и профессиональную деятельность.

На втором этапе (5-10 лет) факторные нагрузки свидетельствует о синхронном влиянии физических и психологических компонентов. В период пребывания на Севере от 10 до 20 лет латентными переменными, отрицательно влияющими на КЖ, выступают факторы ограничения социальных связей, элементы психологического неблагополучия и депрессии. В отдаленные сроки проживания в северном регионе у мужчин отсутствуют лимитирующие факторы, определяющими конструктами выступает состояние здоровья респондента на данный момент, сопряженное с уровнем социальной активности.

Гендерные различия характеризуются тем, что у женщин отмечается меньшее, в сравнении с мужчинами, количество лимитирующих факторов социально-психологического характера, причем они проявляются только в период адаптации от 10 до 20 лет.

По нашему мнению, в первый период адаптации относительное благополучие достигается активацией компенсаторно-приспособительных механизмов; последующие периоды можно назвать только относительно стабильными, потому как продолжается изменение паттерна определяющих и лимитирующих КЖ латентных признаков, что соответствует концепции «незавершенной адаптации».

Выводы:

1. С увеличением стажа адаптации к условиям северного региона у женщин отмечается значимая динамика показателей физического компонента КЖ, тогда как изменения психологических характеристик недостоверны. Мужчины субъективно больше обеспокоены ограничением реализации социальной роли состоянием физического и психологического здоровья, что находит отражение в значимой динамике *ролевого функционирования* (шкалы RP, RE) и *психологического благополучия* (шкала MH).

2. У женщин наблюдаются корреляции практически между всеми показателями КЖ. С увеличением сроков адаптации синхронность взаимодействий падает, достигая минимума при стаже от 10 до 20 лет, и вновь нарастает до уровня, соответствующего начальному («аварийному») периоду. У мужчин число корреляционных связей между шкалами физического компонента КЖ не зависит от стажа проживания на Севере, взаимосвязь между показателями физического и психологического компонентов КЖ не выявлена.

3. Выявлены различия в паттерне латентных переменных, определяющих и лимитирующих КЖ, как в зависимости от стажа адаптации, так и от половой принадлежности респондентов: у женщин отмечается меньшее, в сравнении с мужчинами, количество лимитирующих КЖ факторов.

4. Можно предположить, что в начальный период адаптации относительно высокий уровень КЖ достигается активацией компенсаторно-приспособительных механизмов; последующие этапы можно только условно назвать стабильными, потому как продолжается изменение паттерна определяющих и лимитирующих КЖ латентных признаков, что соответствует концепции «незавершенной адаптации».

Литература

1. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерностей / С.А. Айвазян [и др.].– М.: Финансы и статистика, 1989.

2. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ» / В.Н. Амирджанова [и др.]// Научно-практическая ревматология.– 2008.– №1.– С. 36–48.

3. Ельяшевич, А.М. Гендерные роли и соционика. В Соционика. Сборник докладов IV московской научной конференции / А.М. Ельяшевич.– М., 2001. [Режим доступа] URL: http://www.socioniko.net/ru/articles/yel-gender.html.

4. Системные механизмы адаптации и компенсации / С.Г. Кривощеков [и др.] // Бюллетень СО РАМН.– 2004.– 2(112).– С. 148–153.

5. Курбатов, А.В. Современное состояние проблемы неравенства в здоровье: экологические, гендерные, экономические аспекты (обзор) / А.В. Курбатов, К.Р. Амлаев, К.А. Муравьев // Вестник Ставропольского государственного университета.– 2011.– №3.– С.24–30.

6. Соловьева, С.В. Качество жизни как медико-биологическая характеристика состояния здоровья жителей севера Тюменской области и города Тюмени / С.В. Соловьева, А.Г. Наймушина // Фундаментальные исследования.– 2011.– №6.– С. 162–165.

7. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон.– М.: Финансы и статистика, 1988.

8. Ware, J.E. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide / J. E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek.– Lincoln: RI:QualityMetric Incorporated, 2000.

References

1. Ayvazyan SA, Bushtaber VM, Enyukov IS, Meshalkin LD. Prikladnaya statistika. Klassifikatsiya i snizhenie razmernostey. M.: Finansy i statistika; 1989. Russian.

2. Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Reb-rov AP, Sorotskaya VN. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «MIRAZh». Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;1:36-48.

3. El'yashevich AM. Gendernye roli i sotsionika. V Sotsionika. Sbornik dokladov IV moskovskoy nauchnoy konferentsii; 2001 may; Moscow, Russia; 2001. http://www.socioniko.net/ru/articles/yel-gender.html. Russian.

4. Krivoshchekov SG, Leutin VP, Divert VE, Divert GM, Platonov YaG, Kovtun LT, et al. Sistemnye mekhanizmy adapta-tsii i kompensatsii. Byulleten' SO RAMN. 2004;2(112):148-153. Russian.

5. Kurbatov AV, Amlaev KR, Murav'ev KA. Sovremennoe sostoyanie problemy neravenstva v zdorov'e: ekologicheskie, gendernye, ekonomicheskie aspekty (obzor). Vestnik Stavropol'skogo gosudarstvennogo universiteta. 2011;3:24-30. Russian.

6. Solov'eva SV, Naymushina AG. Kachestvo zhizni kak mediko-biologicheskaya kharakteristika sostoyaniya zdorov'ya zhiteley severa Tyumenskoy oblasti i goroda Tyumeni. Fundamental'nye issledovaniya. 2011;6:162-165. Russian.

7. Efron B. Netraditsionnye metody mnogomernogo statisticheskogo analiza. M.: Finansy i statistika; 1988. Russian.

8. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln: RI:QualityMetric Incorporated; 2000.

УДК – 616-0.72.7

ТКАНЕВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У СПОРТСМЕНОВ

А.Ю. ТАТАРИНОВА, А.В. СМОЛЕНСКИЙ, А.В. МИХАЙЛОВА

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Сиреневый бульвар, 4, г. Москва, Россия, 105122

Аннотация. В статье представлены результаты оценки морфо-функционального состояния миокарда левого желудочка спортсменов различных спортивных специализаций. Цель исследования: оценить морфо-функциональное состояние сердца спортсменов с акцентом на оценку диастолической функции миокарда левого желудочка, в том числе с помощью тканевой допплерографии. Материалы и методы: был обследован 231 спортсмен различных спортивных специализаций. Всем им была проведена трансторакальная эхокардиография с цветной и тканевой допплерографией. Результаты исследования. Имеются морфологические различия сердца спортсменов различных видов спорта. Показатели диастолической функции миокарда левого желудочка не отличаются значимо между видами спорта. У спортсменов с небольшой гипертрофией миокарда левого желудочка не отмечается нарушения диастолической функции. Нарушение диастолической функции было обнаружено у спортсмена, имеющего жалобы на чрезвычайную усталость, переутомление от тренировок. Тканевая допплерография помогает обнаружить признаки нарушения диастолической функции у спортсменов с формально нормальным трансмитральным кровотоком. Выводы. 1. У спортсменов с небольшой и пограничной гипертрофией миокарда левого желудочка не наблюдается нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка, что говорит об адаптационном характере возникновения у них небольшой гипертрофии. 2. Мы предполагаем, что случаи нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка могут быть связаны с наличием хронического перенапряжения сердечно-сосудистой системы. 3. Использование тканевой допплерографии помогает обнаружить признаки нарушения диастолической функции у спортсменов свизуально нормальным трансмитральным кровотоком. 4. Считаем достаточной проверку в режиме тканевой допплерографии скорости смещения латеральной части митрального фиброзного кольца, так как проверка в остальных сегментах редко дает новую информацию, заметно удлиняя время исследования. 5.Также считаем обязательной проверку диастолической функции с помощью тканевой допплерогарфии у спортсменов с соотношением пиков трансмитрального кровотока менее 1,5.

Ключевые слова: спортивное сердце, спортсмены высокой квалификации, гипертрофия миокарда, диастолическая функция миокарда левого желудочка, эхокардиография, тканевая допплерография.

EVALUATION OF THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR BY MEANS OF TISSUE DOPPLER

A.YU. TATARINOVA, A.V. SMOLENSKY, A.V. MIKHAYLOVA

Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, 105122, Russia, Moscow, Lilac Boulevard, 4

Abstract. The results of the morphological and functional evaluation of the left ventricular in athletes of different sports disciplines are presented in this paper. The aim of the study was to assess morphological and functional condition of the left ventricular in athletes with the emphasis on the evaluation of the diastolic function including the use of tissue Doppler. Methods: 231 athletes of different sports disciplines were examined. All athletes included in this study underwent comprehensive transthoracal echocardiography by means of Doppler study and tissue Doppler. Results: This study revealed the difference in heart morphology between athletes of different sports disciplines. Parameters of the diastolic function of the left ventricular are not significantly differ between athletes of different sports disciplines. The diastolic function was not impaired in athletes with mild hypertrophy of the left ventricular. Violation of diastolic function occur in athletes with complaints of extreme fatigue after exercise. Method of tissue Doppler allows to detect signs of diastolic function impairment in athletes with formally “normal” mitral blood flow. Conclusions: 1. In athletes with small and border myocardial hypertrophy of the left ventricle is not observed violations of diastolic function of the left ventricular myocardium, which indicates the adaptive nature of the appearance of a small hypertrophy. 2. The authors suggest that the impairment of the diastolic function of the left ventricular is linked with the chronic overload of cardiovascular system. 3. The use of tissue Doppler allows to determine the signs of diastolic function impairment in athletes with visually normal mitral blood flow. 4. The authors consider enough check tissue Doppler imaging speed of displacement of the lateral part of the mitral annulus, since the check in other segments rarely gives new information, significantly extending the time of the study. 5. The authors also suggest that it is necessary to assess diastolic function by means of tissue Doppler in athletes with the E/A ratio less than 1.5.

Key words: sports heart, high-skilled sportsmen, myocardial hypertrophy, diastolic function of the left ventricular myocardium, echocardiography, tissue Doppler.

Адаптация сердечно-сосудистой системы к повышенным по сравнению с «обычными» людьми нагрузкам неизменно привлекает внимание специалистов, несмотря на то, что изучается уже давно. Ещё в 1899 году Henschen предложил термин «спортивное сердце». Под этим понятием он подразумевал увеличенное в размерах сердце спортсмена и расценивал это явление как патологическое. В настоящее время принято считать признаками спортивного сердца небольшое увеличение его полостей, небольшую симметричную *гипертрофию миокарда левого желудочка* (ГЛЖ), брадикардию, небольшую артериальную гипотензию и рассматривать эти изменения как адаптацию к повышенным физическим нагрузкам [4,8,11,17], как благоприятные изменения, позволяющие добиться больших результатов по

сравнению с человеком нетренированным.

В современных условиях характер тренировочного процесса становится всё более и более интенсивным. Появляются новые методические подходы к тренировочному процессу, появляются новые возможности медицинского сопровождения спортсменов. Вполне логично предположить, что все это отразится и на характере адаптационных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы спортсменов.

К настоящему времени известно, что ГЛЖ возникает не у всех спортсменов и в разной степени в разных видах спорта [5,7,11,12,14-16]. Также уже изучено, что достижения у спортсмена с ГЛЖ не обязательно окажутся более высокими. Исследования, проведенные более 20 лет назад показали, что компенсация гиперфункции сердца спортсмена может происходить и без ГЛЖ, определяемой клинически, за счет других механизмов [2,3].

Оценке ДФ миокарда ЛЖ неизменно уделяется внимание клиницистов, поскольку её нарушение является важным доклиническим признаком сердечно-сосудистой патологии. Кроме прочего, нарушение ДФ ЛЖ может быть признаком развития перенапряжения сердечно-сосудистой системы (в первоисточнике коллеги именуют состояние стрессорной кардиомиопатией) [1].

ДФ ЛЖ традиционно оценивают по характеру *трансмитрального кровотока* (ТМК) в режиме импульсноволнового допплеровского сканирования. В частности, преимущественно при этом опираются на соотношение пиков трансимитрального ковотока (Е/А, несколько подробнее об этом будет изложено ниже), которое в норме должно быть более 1,0-1,5 по разным данным, у спортсменов возможно 2,0 и несколько больше (у неспортсменов соотношение пиков более 2,0 может быть признаком нарушения диасолической функции по псевдонормальному типу). Также оценивается замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, Dt, мсек, которое при нормальной диастолической функции составляет от 150 до 200-220 мсек, при нарушении по типу замедленной релаксации увеличивается более 200-220 мсек, при нарушении по псевдонормальному типу укорачивается менее 150 мсек. Также общепризнанным в Европе и США и недооцененным в России дополнением в оценке ДФ ЛЖ является оценка смещения фиброзного кольца митрального клапана с помощью *тканевой допплерографии* (ТДГ) [13].

Материалы и методы исследования. Был обследован 231 спортсмен восьми различных спортивных специализаций, возраст 18-32 года (средний возраст 22 года), разряд от 1 взрослого до мастера спорта. Всем обследуемым сделаны стандартная ЭКГ покоя, измерение артериального давления, трансторакальная эхокардиография на аппаратах Aloka 3500 (Япония) Vivid 7 GE, (США) Philips IE 33 HP (Голландия) кардиологическим секторным датчиком с частотой 3,5 Mhz с использованием В- и М- режимов, импульсноволнового, цветного и тканевого допплера.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле: ППТ=0,007184×(вес^{0,425})×(рост^{0,725}) [6]. *Масса миокарда левого желудочка* (ММЛЖ) рассчитывалась по модифицированной формуле ASE: ММЛЖ=0.8×[1.04×((КДР+ТМЖП$_д$ +ТЗСЛЖ$_д$)^3-КДР^3)]+0,6 [10]. *Индекс массы миокарда* (ИММ) левого желудочка рассчитывался к *площади поверхности тела* (ММЛЖ/ППТ). К *гипертрофии миокарда левого желудочка* (ГЛЖ) относили мужчин с ИММ от 125г/м^2, женщин с ИММ от 110г/м^2.

ДФ миокарда ЛЖ оценивалась в соответствии со стандартами [13] по характеру *трансмитрального кровотока* (ТМК) в режиме импульсноволнового доплеровского сканирования (измерялись пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка – Е, см/с, пиковая скорость позднего диастолического наполнения – А, см/с; рассчитывалось их соотношение, Е/А, измерялось время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, Dt, мсек) и по характеру смещения митрального фиброзного кольца (в области латеральной части, межжелудочковой перегородки, передней и задней стенок левого желудочка) в режиме импульсноволновой ТДГ. Здесь измерялись следующие регионарные параметры систолической и ДФ ЛЖ: максимальные скорости основных «пиков» движения миокарда (систолического движения миокарда Sa и двух диастолических – е и а, см/с), рассчитывалось соотношение пиковых скоростей раннего ТМК и диастолического движения миокарда (Е/е), соотношение диастолических «пиков» движения миокарда (е/а).

Систолический миокардиальный стресс (МСс, в дин/см^2) рассчитывался по формуле: МСс=САД×КСР ЛЖ/4× ТЗС ЛЖсист×(1+ТЗС ЛЖ сист/КСР ЛЖ). Диастолический миокардиальный стресс (МСд, в дин/см^2) рассчитывался по формуле: МСд=ДАД×КДР ЛЖ/4×ТЗС ЛЖдиаст×(1+ТЗС ЛЖ диаст/КДР ЛЖ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в Excel 2007 и с помощью пакета программ STATISTICA 8,0 (StatSoft Inc., USA). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали критерий Стьюдента (t-критерий) или непараметрический критерий Манна-Уитни; при опровержении нулевой гипотезы для анализа различий между группами использовали критерий Стьюдента. Вероятность различий подсчитывали с точностью до 0,0001. Значимыми признавались различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Морфометрические показатели сердца, характеризующие различные модели физиологической адаптации спортсменов различных специализаций представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о наличии морфологических отличий сердца спортсменов различных видов спорта, что согласуется с данными других исследователей [4,8,17]. Обращает на себя внимание статистически достоверно (p=0,000) большая ММЛЖ у представителей велоспорта, пятиборья и у спортсменов-тяжелоатлетов (мужчин) при сравнении с легкоатлетами, парусным спортом. ИММ у мужчин больше у пятиборцев и велосипедистов, у женщин – у велосипедисток ВМХ, далее у велошоссе, у всех средние значения в пределах нормы. Объем левого предсердия больше (p=0,001) у мужчин-тяжелоатлетов, пятиборцев, представителей велосипедного спорта (ВМХ и маутинбайк), волейболистов, боксеров, чем у легкоатлетов, велосипедистов (шоссе, трэк) и представителей парусного спорта. Объем правого предсердия статистически значимо больше (p=0,001) у мужчин-тяжелоатлетов, пятиборцев и велосипедистов-ВМХ (при сравнении с легкоатлетами, парусным спортом, боксерами, велошоссе).

С помощью оценки ТМК было выявлено нарушение ДФ ЛЖ у одного спортсмена, 22 года, тяжелая атлетика, ММЛЖ 214 г, ИММ 106 г/м^2. Нарушение ДФ ЛЖ по анализу смещения МФК было выявлено у того же спортсмена (преходящее в области боковой стенки и постоянное в области межжелудочковой перегородки). Также ещё у одного легкоатлета (19 лет, ММЛЖ 220 г, ИММ 84 г/м^2, толкание ядра) только в области задней стенки ЛЖ. Первый спортсмен

жаловался на переутомление, чрезвычайную усталость, поэтому у него можно предполагать хроническое перенапряжение. У обоих спортсменов соотношение пиков Е/А трансмитрального кровотока было равно 1,45.

Спортсмены были разбиты на следующие группы: женщины без ГЛЖ (n=81), мужчины без ГЛЖ (n=103), мужчины с пограничной ММЛЖ (n=19), мужчины с ГЛЖ (n=10). К пограничной ММЛЖ относили мужчин, у которых хотя бы одна стенка ЛЖ в диастолу составляла 1,2 см, а также мужчин с ИММ больше 120 г/м².

Таблица 1

Морфометрические показатели сердца у спортсменов

Вид спорта	Тяжелая атлетика		Легкая атлетика		Пятиборье	Велошоссе		ВелоВМХ		Парусный спорт		Парусный спорт		Бокс
N	М=34	Ж=9	М=14	Ж=12	М=13	М=22	Ж=31	М=18	Ж=7	М=19	Ж=11	М=16	Ж=13	М=12
ППТ, см2	2,18±0,28	1,71±0,16	1,92±0,13	1,65±0,16	1,97±0,13	1,95±0,14	1,62±0,10	1,79±0,11	1,6±0,13	1,94±0,15	1,71±0,11	2,09±0,15	1,83±0,13	1,93±0,12
ИМТ,кг/м²	32,7±6,0	26,3±3,4	21,6±1,4	19,2±1,3	22±1,2	22,9±3,4	20,1±2,3	21,5±2,1	21,0±2,4	23,1±3,3	21,6±0,9	22,8±1,7	20,7±1,9	23,1±2,2
Ао, см	3,6±0,4	3,0±0,2	3,3±0,2	3,0±0,2	3,35±0,3	3,4±0,3	2,9±0,2	3,3±0,3	3,0±0,3	3,3±0,3	3,0±0,2	3,4±0,2	3,0±0,2	3,4±0.3
ЛП, мл	62±16	47±8	57±7	39±13	66±7	56,5±10	45±12	61±10	43±7	50±12,5	36±20	62±8,5	50±14	59±16
КДР ЛЖ, см	5,05±0,45	4,6±0,4	5,0±0,3	4,6±0,3	5,1±0,4	5,2±0,4	4,55±0,3	5,0±0,5	4,55±0,21	4,8±0,3	4,4±0,4	4,9±0,5	4,4±0,3	5,0±0,4
КДО ЛЖ, мл	140±42	100±18	118±21	87±12	127±24	135±14	97±17	126±19	98±26	107±12	77±10	126±18	97±13	121±26
ЛА, см	2,2±0,3	2,2±0,2	2,2±0,2	2,1±0,3	2,4±0,2	2,3±0,2	2,2±0,2	2,3±0,3	2,2±0,2	2,3±0,3	2,1±0,3	2,4±0,2	2,2±0,2	2,2±0,2
ПЗР ПЖ, см	2,9±0,3	2,6±0,2	2,8±0,8	2,5±0,3	2,7±0,3	2,9±0,25	2,7±0,3	2,7±0,4	2,5±0,3	2,6±0,4	2,4±0,2	2,9±0,2	2,6±0,3	3,0±0+3
ПП, мл	50±13	38±7,8	47±9	32±8	51±8	47±12	34±8	55±13,5	36±5	37±11	33±10	47±11	36±14	44±12
МЖП, см	1,1±0,1	0,9±0,1	1±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1	1,05±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,75±0,1	1±0,1	0,9±0,1	1±0,1
ЗСЛЖ, см	1,1±0,1	0,9±0,1	1±0,1	0,8±0,1	1,06±0,05	1,05±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	1±0,1
ММЛЖ, г	216±52	133±22	184±29	127±20	209±30	210±26	134±26	206±46	136±18	156±35	103±16	171±40	130±23	181±32
ИММ, г/м2	98±15	78±13	96±17	78±16	106±11	108±12	83±14	114,5±26	86±14	80±13	60±10	82±19	71±13	94±15
ОТС	0,44±0,05	0,38±0,05	0,39±0,04	0,37±0,06	0,42±0,03	0,41±0,06	0,39±0,06	0,42±0,05	0,40±0,02	0,39±0,06	0,35±0,06	0,39±0,05	0,41±0,04	0,40±0,06

Результаты сравнительного анализа ДФ миокарда ЛЖ получившихся групп и уровня МСс и МСд представлены в табл. 2.

Показатели ДФ миокарда ЛЖ во всех группах находятся в пределах нормы. Во всех группах соотношение пиков Е/А находится на достаточно высоком уровне. У спортсменов небольшой ГЛЖ не отмечается нарушения ДФ миокарда ЛЖ. Статистически значимых различий между группами по показателям диастолической функции обнаружить не удалось. Однако, прослеживается тенденция к снижению скорость систолического движения миокарда Sa и диастолического пика е в области боковой стенки МФК межжелудочковой перегородки и в меньшей степени в области задней стенки с нарастанием массы миокарда левого желудочка.

Таблица 2

Морфо-функциональное состояние левого желудочка. Показатели тканевой допплерографии

Показатель		Женщины с нормальной ММЛЖ, N=81	Мужчины с нормальной ММЛЖ, N=103	Мужчины с пограничной ММЛЖ, N=19	Мужчины с ГЛЖ, N=10
ИММ, г/м.кв		76,5±15	92±16	106±12	139±16
ОТС		0,38±0,06	0,40±0,05	0,46±0,04	0,43±0,04
ДТе, мсек		188±29	194±31	200±17	195±30
Е/А		2,0±0,4	1,82±0,4	2,0±0,5	2,2±0,6
Боковая стенка	Sa, см/с	12,9±2,5	12±2,5	11,3±3,5	10,1±2,8
	е, см/с	18±3,4	18±3,7	17±3,2	16±3,5
	Е/е	5,1±0,8	4,9±1,2	5,1±1,1	5,5±1,2
	Е/а	2,7±0,7	2,8±0,8	2,9±1,1	3,0±1,1
Межжелудочковая перегородка	Sa, см/с	9,3±1,9	9,2±1,2	8,9±1,4	8,6±1
	е, см/с	14,1±2,3	13,2±2,2	12,6±2,0	12,1±1,7
	Е/е	6,7±1,3	6,6±1,3	6,3±1,6	6,9±1,8
	Е/а	2,2±0,6	2,0±0,5	2,0±0,6	2,2±0,6
Передняя стенка	Sa, см/с	11,9±2,7	11±2,4	10±2,4	9,7±2,1
	е, см/с	17,8±3,2	17,3±3,8	16,8±3,2	18,7±3,1
	Е/е	5,3±0,9	5,2±1,2	4,8±1,3	4,5±0,7
	Е/а	2,7±0,8	2,7±1	2,8±1,2	3,2±1
Задняя стенка	Sa, см/с	9,5±0,9	9,7±1,5	9,3±1,25	9,3±1,7
	е, см/с	15±2,3	14±2,5	13,2±2,0	13,9±2,7
	Е/е	6,3±1,2	6,1±1,2	6±1,5	6,1±1,6
	Е/а	2,3±0,6	2,2±0,6	1,8±0,6	2,2±0,9

По результатам обследования у 10 спортсменов – мужчин и одной женщины была выявлена небольшая симметричная ГЛЖ. У одного спортсмена, которому ЭХО-КГ проводилось впервые в жизни, выявлена асимметричная ГЛЖ с утолщением межжелудочковой перегородки в средней части до 1,6 см.

Таблица 3

Морфо-функциональное состояние левого желудочка. Показатели тканевой допплерографии

Показатель		Мужчины с нормальной ММЛЖ, N=103	Мужчины с ГЛЖ и пограничной ММЛЖ, N=29	p
ИММ, г/м.кв		92±16	117±20	0,000
МСс		190±36	236±32	0,000
МСд		177±31	224±29	0,000
ОТС		0,40±0,05	0,45±0,04	0,000
ДТе, мсек		194±33	198±22	0,607
Е/А		1,8±0,4	2,1±0,5	0,006
Боковая стенка	s, см/с	11,5±2,5	10,9±3,3	0,346
	е, см/с	17,7±3,7	13,3±3,3	0,115
	Е/е	4,9±1,2	5,2±1,1	0,387
	е/а	2,7±0,8	2,9±1,1	0,356
Межжелудочковая перегородка	s, см/с	9,2±1,2	8,8±1,2	0,204
	е, см/с	13,2±2,2	12,4±2,1	0,189
	Е/е	6,6±1,3	6,3±2,1	0,470
	е/а	2,1±0,5	2,2±0,9	0,531
Передняя стенка	s, см/с	11,2±2,4	10,0±2,3	0,064
	е, см/с	17,3±3,8	17,5±3,2	0,804
	Е/е	5,2±1,2	4,8±1,6	0,351
	е/а	2,7±1,0	3,1±1,1	0,276
Задняя стенка	s, см/с	9,7±1,5	9,3±1,4	0,263
	е, см/с	14±2,5	13,5±2,3	0,154
	Е/е	6,1±1,2	6,0±2,0	0,853
	е/а	2,2±0,6	2,1±0,8	0,698
Укорочение передне-заднего размера	%	31,2±4,1	30,6±5,4	0,543
Фракция выброса (Симпсон)	%	60,9±4,7	58,3±5,1	0,013
Минутный объем крови	л	4,6±1,2	4,8±1,3	0,288

В последующем для более наглядного сравнительного анализа разбили спортсменов на две группы: мужчины без ГЛЖ (n=103), мужчины с пограничной ММЛЖ и с ГЛЖ (n=29). Ррезультаты сравнительного анализа ДФ миокарда ЛЖ получившихся представлены в табл. 3.

Показатели ДФ миокарда ЛЖ в группах находятся в пределах нормы. В обеих группах соотношение пиков Е/А находится на достаточно высоком уровне. У спортсменов небольшой ГЛЖ не отмечается нарушения ДФ миокарда ЛЖ. Обнаружено статистически значимо более высокое значение соотношения пиков Е/А. При проведении корреляционного анализа ММЛЖ и соотношения пиков Е/А корреляции данных показателей обнаружить не удалось (r=-0,022, p=0,741). Статистически значимых отличий по другим параметрам, характеризующим ДФ ЛЖ, обнаружить не удалось. Была обнаружена слабая, но статистически значимая корреляция ММЛЖ и значения скорости Sa латеральной части МФК (r=-0,174, p=0,013). Также при сравнительном анализе фракции выброса ЛЖ (по Симпсону) оказалось, что она статистически значимо ниже в группе спортсменов повышенной ММЛЖ.

Отсутствие нарушения ДФ миокарда ЛЖ у спортсменов с начальной ГЛЖ согласуется с данными других исследователей [9,18]. Скорость Sa у спортсменов с начальной ГЛЖ статистически значимо не отличается от скорости в группе с нормальной массой миокарда ЛЖ. По данным [18] средняя систолическая скорость движения ФК менее 9 см/с позволяет лучше всего дифференцировать патологическую гипертрофию ЛЖ от физиологической (чувствительность 87% и специфичность 97%). В нашем исследовании средняя систолическая скорость движения МФК (латеральной части) у спортсменов с ГЛЖ составила 10,1±2,8 см/сек, что рождает вопросы. По всем остальным параметрам ДФ миокарда ЛЖ в группе спортсменов с ГЛЖ не нарушена.

Имеются литературные данные о том, что нарушение диастолической функции является одним из признаков стрессорной кардиомиопатии [1] или хронического перенапряжения. По результатам нашего исследования у лиц с выявленным нарушением ДФ ЛЖ также можно подозревать наличие хронического перенапряжения.

Выводы:

1. У спортсменов с небольшой и пограничной ГЛЖ не наблюдается нарушения ДФ миокарда ЛЖ, что говорит об адаптационном характере возникновения у них небольшой ГЛЖ. 2. Мы предполагаем, что случаи нарушения ДФ ЛЖ могут быть связаны с наличием хронического перенапряжения сердечно-сосудистой системы. 3. Использование ТДГ помогает обнаружить признаки нарушения ДФ у спортсменов с нормальным ТМК. 4. Считаем достаточной проверку в ТДГ скорости смещения латеральной части МФК, так как проверка в остальных сегментах редко дает новую информацию, заметно удлиняя время исследования. 5.Также считаем обязательной проверку ДФ с помощью ТДГ у спортсменов с соотношением пиков ТМК менее 1,5.

Литература

1. Бондарев, С.А. Эхокардиография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения / С.А. Бондарев, Э.В. Земцовский // Артериальная гипертензия.– 2009.– №2.– С. 121–125.
2. Граевская, Н.Д. Исследование сердца спортсменов с помощью эхокардиографии / Н.Д. Граевская, Г.А. Гончарова, Г.Е. Калугина // Кардиология.– 1978.– Т.18.– №2.– С.140–143.
3. Дембо, А.Г. Гиперфункция сердца и гипертрофия миокарда у спортсменов. Дилятация сердца и гипертрофия миокарда у спортсменов / А.Г. Дембо, В.М. Пинчук, Л.И. Левина.– М., 1973.– С. 42-67.
4. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова.– М.: Медицина, 1988.
5. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца / А.В. Смоленский [и др.]// Лечебная физкультура и спортивная медицина.– 2012.– №6.– С.9–14.
6. Du Bois, D. A Formula to estimate surface area if height ahd weifht be known / Du Bois D. and Du Bois D.F. // Arch. Intern. Med.– 1916.– №17.– P. 863–871.
7. Gallagher, K.M. Classification of sports and the athlete's heart. In: Williams RA, editor. The Athlete and Heart Disease: Diagnosis, Evaluation and Management. Philadelphia, PA / K.M. Gallagher, P.B. Raven, J.H.Mitchell: Lippincott Williams & Wilkins.– 1999.– P. 9–21.
8. Huston, T. The athletic heart syndrome / T. Huston, J. Puffer, W. Rodney // N Engl J Med.– 1985.– №313.– P. 24–32.
9. The relative myocardial blood volume differentiates between hypertensive heart disease and athlete's heart in humans / A. Indermühle [et al.] // European Heart Journal.– 2006.– V. 27.– №13.– P. 1571–1578.
10. Rekommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2005.– 18№ 12.– P. 1440–1463.
11. Maron, B. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B. Maron, A. Pelliccia// Circulation.– 2006.– 114.– P. 1633–1644.
12. Maron, B.J. Sudden death in young athletes. N. Engl. / B.J. Maron // J. Med.– 2003.– 349.– P. 1064–1075.
13. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. / S.F. Naquech [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– №22.– P. 107–133.
14. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes / A. Pelliccia [et al.] // N. Engl. J. Med.– 1991.– №324.– P. 295–301.
15. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function / B.M. Pluim [et al.] // Circulation.– 2000.– 101.– P. 336–44.
16. Rawlins, J. Left ventricular hypertrophy in athletes. Eur. Heart / J. Rawlins, A. Bhan, S. Sharma // J. Cardiovasc. Imaging.– 2009.– 10.– №3.– P. 350–356.
17. Rost, R. The athlete's heart: historical perspective. In: Maron B.J. ed. Cardiology Clinics, the Athlete's Heart. - Philadelphia, Pa: WB Saunders Co / R. Rost.– 1992.– P. 197–207.
18. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long_axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes / D. Vinereanu [et al.] // Am. J. Cardiol.– 2001.– 88.– P. 53–58.

References

1. Bondarev SA, Zemtsovskiy EV. Ekhokardiografiya i odnofotonnaya emissionnaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike stressornoy kardiomiopatii vsledstvie khronicheskogo psikhoemotsional'nogo perenapryazheniya.

Arterial'naya gipertenziya. 2009;2:121-5. Russian.

2. Graevskaya ND, Goncharova GA, Kalugina GE. Issledovanie serdtsa sportsmenov s pomoshch'yu ekhokardiografii. Kardiologiya. 1978;18(2):140-3. Russian.

3. Dembo AG, Pinchuk VM, Levina LI. Giperfunktsiya serdtsa i gipertrofiya miokarda u sportsmenov. Dilyatatsiya serdtsa i gipertrofiya miokarda u sportsmenov. Moscow; 1973. Russian.

4. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam. Moscow: Meditsina; 1988. Russian.

5. Smolenskiy AV, Mikhaylova AV, Borisova YuA, Belotserkovskiy ZB, Lyubina BG, Tatarinova AYu. Osobennosti fiziologicheskogo remodelirovaniya sportivnogo serdtsa. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2012;6:9-14.

6. Russian.Du Bois D, Du Bois DF. A Formula to estimate surface area if height ahd weifht be known . Arch. Intern. Med. 1916;17: 863-71.

7. Gallagher KM, Raven PB, Mitchell JH. Classification of sports and the athlete's heart. In: Williams RA, editor. The Athlete and Heart Disease: Diagnosis, Evaluation and Management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 1999;9-21.

8. Huston T., Puffer J., Rodney W. The athletic heart syndrome. N Engl J Med. 1985;313:24-32.

9. Indermühle A, Vogel R, Meier P. The relative myocardial blood volume differentiates between hypertensive heart disease and athlete's heart in humans. European Heart Journal. 2006;27(13):1571-8.

10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Rekommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology .J. Am. Soc. Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63.

11. Maron B, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation. 2006;114:1633-44.

12. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N. Engl. J. Med.2003;349:1064-75.

13. Naquech SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009;22:107-33.

14. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. N. Engl. J. Med. 1991;324:295-301.

15. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. Circulation. 2000;101:336-44.

16. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes**.** Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2009;10(3):350-6.

17. Rost R. The athlete's heart: historical perspective. In: Maron B.J. ed. Cardiology Clinics, the Athlete's Heart. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1992.

18. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long_axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. Am. J. Cardiol. 2001;88:53-8.

УДК 611.617.018.61.053.8

СТРОЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ ОБОЛОЧКИ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

М.А. ЗОЛОТАРЕВА

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, г. Москва, Россия, 119991

Аннотация. Представлен обзор литературы о строении мышечной оболочки в стенке мочеточников человека. Приведены противоречия, существующие между авторами, изучавшими ее топографию в различных отделах стенки органов. Более подробно рассмотрена организация строения мышечной оболочки мочеточников в зоне мочеточниково-пузырного сегмента. На основании полученного секционного материала стенки мочеточников от трупов мужчин и женщин в возрасте от 20 до 89 лет произведено исследование строения мышечной оболочки. Забор мочеточников, во избежание недостоверных данных, основывался на результатах клинического и патологоанатомического диагнозов и конституциональных особенностях трупов. Применены обзорные гистологические методы окраски препаратов (гематоксилин-эозином и по методу Маллори) продольных и поперечных срезов стенки мочеточников и последующим их анализом при помощи микроскопа Leica DM 2500 (Швейцария) со специальным увеличением (ок. 10, об. 4, 10). Выявлены некоторые закономерности строения мышечной оболочки в проксимальном, среднем и дистальном отделах стенки мочеточников, а также в местах их анатомических сфинктеров - лоханочно-мочеточниковом и мочеточниково-пузырном сужениях. Статья дополнена фотоиллюстрациями, демонстрирующими различие в строении мышечной оболочки изучаемых отделов стенки мочеточников.

Ключевые слова: морфология, стенка мочеточника, мышечная оболочка мочеточника.

THE STRUCTURE OF THE MUSCLE MEMBRANE IN VARIOUS PARTS OF THE WALLS OF THE HUMAN URINARY TRACT

M.A. ZOLOTAREVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russia, Moscow, street Trubetskaya 8, Building 2

Abstract. The paper deals with the literature review on scientific data of the muscle membrane of the human urinary tract. The contradictions between authors, who studied its topography in various parts of bodies, are given. The organization of structure of the muscle membrane of the human urinary tract in zone of ureteral-cystic segment is considered more extensively. On the basis of autopsy material of the wall of the ureters from the corpses of men and women aged 20 to 89 years of study of the structure of the muscle mem-

brane is carried out. Fence ureters, in order to avoid false data, based on the results of clinical and postmortem diagnoses and constitutional features of corpses. Observation of histological staining techniques drugs (Haematoxylon-Eosin and the method of Mallory) longitudinal and transverse sections of the wall of the ureters, and then analyzed under a microscope Leica DM 2500 (Switzerland) with special magnification (approx 10, of. 4, 10) is applied. The study revealed some regularities of the structure of the muscle membrane in the proximal, medium and distal parts of the urinary tract, and also in places of their anatomical sphincter - pelvic-ureteric and ureteric-cystic constrictions. The paper is added to pictures that show the difference in the structure of the muscle membrane studied departments walls of the urinary tract.

Key words: morphology, ureter wall, muscle membrane of the urinary tract.

В настоящее время многие вопросы морфологии гладкой мышечной ткани в стенке мочеточников остаются недостаточно изученными. Одни авторы считают, что мышечная оболочка состоит из строго обособленных мышечных слоев [3,10,11]. Причем в проксимальном и среднем отделах ее составляют два слоя – внутренний продольный и наружный циркулярный, а в дистальном отделе органа (ближе к мочевому пузырю) – три мышечных слоя: внутренний и наружный продольные и средний – циркулярный мышечные слои. Другие же, полагают, что мышечная оболочка мочеточников представлена мышечной спиралью, мышечные пучки которой меняют свой угол крутизны [2,13-15]. Такое разногласие во взглядах на строение гладкой мускулатуры верхних мочевых путей авторами объясняется различно. Во-первых, большая часть исследований была проведена в начале XIX века, когда гистологические методы исследования в полной мере не позволяли оценить расположения мышечных пучков в мышечной оболочке стенки мочеточников. Во-вторых, авторы пользовались преимущественно органами различных лабораторных животных [1]. В-третьих, исследовались не все функциональные отделы мочеточников, а лишь отдельные его фрагменты [2,14,15].

Имеющиеся научные данные не позволяют получить достаточно полного представления о строении мышечной оболочки в стенке различных отделов мочеточников [2-6,10]. Для уточнения уже существующих и получения новых данных, мы провели исследование, посвященное изучению топографии мышечной оболочки в стенке мочеточников на этапах онтогенеза у мужчин и женщин от 20 до 89 лет.

Цель исследования – изучить строение мышечной оболочки в стенке мочеточников у мужчин и женщин от 20 до 89 лет.

Материалы и методы исследования. Для исследования был использован секционный материал, полученный от 70 трупов мужчин и женщин (140 мочеточников), которые, в соответствии с клиническим и патологоанатомическим диагнозом, при жизни не страдали заболеваниями органов мочеполового аппарата и умерли от причин, не связанных с уронефрологическими заболеваниями.

При морфологическом анализе мышечной оболочки в стенке мочеточников у мужчин и женщин, материал был разделен на 7 возрастных групп с десятилетним интервалом по 5 наблюдений (10 мочеточников) в каждой группе.

Забор мочеточников производили у трупов людей с мезоморфным (нормостеническим) типом телосложения. Для определения типа телосложения трупа придерживались размерных характеристик горизонтального и вертикального индекса живота, величины угла между нижними краями ребер и окружности запястья кисти [12].

Для морфологического исследования мышечной оболочки в стенке мочеточников фрагменты ткани вырезали строго стандартно в проксимальном (верхняя 1/3), среднем (средняя 1/3) и дистальном (нижняя 1/3) отделах органа, а также из мест анатомических сфинктеров – лоханочно-мочеточникового и мочеточниково пузырного сужений. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин по общепринятой методике. Из каждого блока стенки мочеточника изготавливали продольные и поперечные срезы толщиной 5-7 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Маллори. Микропрепараты изучали при помощи микроскопа Leica DM 2500 (Швейцария) (ок. 10, об. 4, 10).

Результаты и их обсуждение. Морфологическое исследование срезов стенки мочеточников позволяет определить закономерности структурной организации его мышечной оболочки.

На поперечных гистологических срезах в стенке мочеточников, окрашенных гематоксилин-эозином, определяется 4 оболочки: слизистая оболочка, подслизистая основа, мышечная оболочка и адвентиция. Доминирующим компонентом в стенке мочеточников является мышечная оболочка, что также было отмечено рядом авторов [2,3,8,11,13-15]. Считается, что в пределах стенки мочеточника на долю мышечной оболочки у новорожденного ребенка приходится 34%, у взрослого человека – 50% [9].

На микропрепаратах видно, что в мышечной оболочке отсутствует четкое разграничение продольного и циркулярного мышечных слоев. Мышечная оболочка мочеточников представлена в виде сплетения, которое образуется вследствие перекрещивания отдельных мышечных пучков, идущих в различных направлениях.

При исследовании продольных срезов стенки мочеточников выявлено, что продольные мышечные пучки не только меняют свое направление, но и свое месторасположение, т.е. «продольные» мышечные пучки переходят в зону «циркулярных» мышечных пучков. Таким образом, если до этого продольные мышечные пучки находились кнутри от циркулярных мышечных пучков, то в других местах среза этого же органа циркулярные мышечные пучки располагаются во внутренней зоне, а продольные – занимают зону циркулярных мышечных пучков (рис.1). Доказательством этого служит наличие на поперечных гистологических срезах стенки мочеточников небольшого количества косых мышечных пучков, которые представляют постепенный переход продольных мышечных пучков в циркулярные.

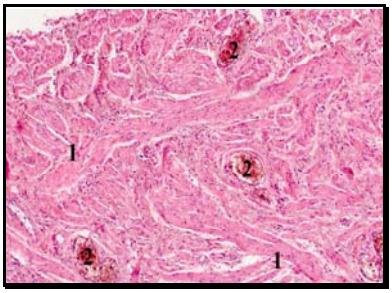


Рис.1. Стенка мочеточника (продольный срез), проксимальный отдел. Примечание: 1 – пересечение продольных и циркулярных мышечных пучков, 2 – сосуды в межмышечном слое. Мужчина, 25 лет. Микрофотография. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: ок.10, об.10

По ходу мочеточника от почечной лоханки к мочевому пузырю в мышечной оболочке соотношение продольных и циркулярных мышечных пучков изменяется. В мышечной оболочке проксимального и среднего отделов стенки мочеточников по толщине более выражены циркулярные мышечные пучки, а ближе к мочевому пузырю – продольные мышечные пучки.

Наибольший интерес представляет мышечная оболочка мочеточников в переходных зонах смежных органов (лоханки в мочеточник и мочеточника в мочевой пузырь). Особенность миоархитектоники мышечной оболочки в области сужений состоит в том, что продольные мышечные пучки расположены здесь более компактно, а циркулярные – равномерно по всей окружности стенки мочеточника. В межмышечной соединительной ткани стенки мочеточниковых сужений выявлены крупные по своему калибру сосуды, которые на одних препаратах оказываются зияющими, а на других находятся в спавшемся состоянии (рис. 2).

Согласно проведенным исследованиям установлено, что в зоне лоханочно-мочеточникового и мочеточниково-пузырного сужений имеется мышечное утолщение, которое образовано мускулатурой циркулярного мышечного слоя [3,11].

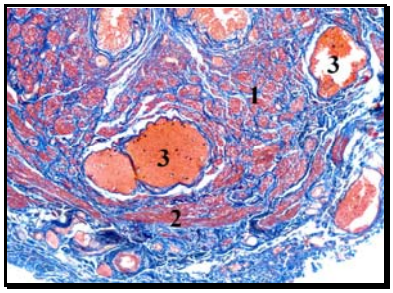


Рис.2. Стенка мочеточника в области лоханочно-мочеточникового сужения (поперечный срез).
Примечание: 1 – продольные мышечные пучки, 2 – циркулярные мышечные пучки, 3 – сосуды в межмышечном слое. Мужчина, 68 лет. Микрофотография. Окраска: по Маллори. Ув.: ок.10, об.10

При переходе мочеточника в мочевой пузырь выделяют мочеточниково-пузырный сегмент, физиологически связанную группу анатомических образований. Данный сегмент включает в себя надпузырный отдел с муфтой Вальдейера, внутристеночный отдел (участок стенки мочеточника, полностью окруженный мускулатурой мочевого пузыря), устье мочеточника и треугольник Льето [11].

Микроанатомия дистального отдела мочеточника (мочеточниково-пузырный сегмент), в отличие от проксимального и среднего отделов, более сложная. Это обусловлено особыми взаимоотношениями тазовой части мочеточников со стенкой мочевого пузыря. В надпузырном отделе мочеточниково-пузырного сегмента гладкие мышечные клетки ориентированы в продольном, косом и поперечном направлениях. Во внутристеночном отделе мочеточниково-пузырного сегмента гладкие мышечные пучки ориентируются только в продольном направлении (рис. 3) и тем самым имеют менее развитую мускулатуру [3,7,8]. Существует точка зрения, что во внутристеночном отделе мочеточника не происходит «исчезновения» циркулярного мышечного слоя. Здесь имеет место изменения ориентации гладких мышечных клеток надпузырного отдела мочеточника на продольную [3,9,10]. Эти пучки образуют своеобразную арку, после чего мочеточник соединяется с мускулатурой мочевого пузыря [3,14,15].

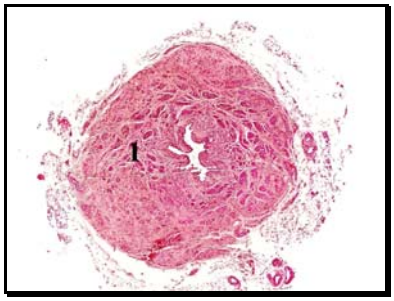


Рис.3. Утолщенная стенка мочеточника во внутристеночном отделе (поперечный срез).
Примечание: 1 – в мышечной оболочке преимущественно продольно ориентированные мышечные пучки. Мужчина, 80 лет. Микрофотография. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: ок.10, об.4

Часть продольно ориентированных мышечных пучков внутристеночного отдела мочеточника заканчивается у мочеточникового устья и формирует «мышечную подушечку», а другая – продолжается через стенку в слизистой оболочке мочевого пузыря, к которой он прикрепляется [3,9,15]. Некоторые авторы считали, что во внутристеночном отделе мочеточника мелкие складки слизистой оболочки мочевого пузыря образуют клапан [9]. У этого клапана передняя стенка практически лишена мышечных волокон и способна при постепенном повышении внутрипузырного давления прижиматься к задней стенке мочевого пузыря. Другие же, в мышечной оболочке устья мочеточника описывали кавернозноподобные сосудистые образования, при наполнении кровью которых происходит сокращение его гладкомышечных элементов, что способствует замыканию просвета органа [3,9].

Выводы:

1. У мужчин и женщин от 20 до 89 лет мышечная оболочка в стенке мочеточников человека представлена в виде сплетения, образующегося вследствие перекрещивания продольных, косых и циркулярных мышечных пучков, обособленных прослойками соединительной ткани.

2. В мышечной оболочке проксимального и среднего отделов стенки мочеточников преобладают циркулярные мышечные пучки, а в дистальном отделе – продольные мышечные пучки.

3. В межмышечной соединительной ткани лоханочно-мочеточникового и мочеточниково-пузырного сужений выявлено наличие крупных сосудов, участвующих в формировании сфинктерного механизма в данных переходных зонах.

Литература

1. Башилова, Е.Н. Морфофункциональная характеристика и реактивность гладкой мышечной ткани мочевыносящих путей / Е.Н. Башилова.– Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Архангельск, 2000.– 28 с.

2.Баялова, С.А. Морфология гладкой мускулатуры верхних мочевых путей (почечных чашечек, лоханки и мочеточника) / С.А. Баялова.– Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Сталинград, 1952.– 18 с.

3. Васильев, В.Н. Клиническая анатомия мочеточниково-пузырного сегмента человека / В.Н. Васильев.– Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Томск, 1999.– 21 с.

4.Волкова, О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волкова, М.И. Пекарский.– М.: Медицина, 1976.– 476 с.

5. Гуцол, А.А. Практическая морфология органов и тка-

ней / А.А. Гуцол, Б.Ю. Кондратьев.– Томск: Изд-во Том. ун-та., 1988.– 136 с.

6. Зашихин, А.Л. Висцеральная гладкая мышечная ткань / А.Л. Зашихин, Я. Селин.– Архангельск: Изд-во СГМУ, 2001.– 170 с.

7.Кауфман, О.Я. Гладкая мышечная ткань / О.Я. Кауфман, Д.С. Саркисова // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.– М.: Медицина, 1987.– С. 131–153.

8. Кернесюк, Н.Л. Закономерность структурной организации мышечных оболочек перистальтирующих органов. Строение мочевого пузыря и мочеточника, прикладное значение / Н.Л. Кернесюк.– Екатеринбург: УГМА, 2005.– 64 с.

9. Пытель, Ю.А. Физиология человека. Мочевые пути / Ю.А. Пытель, В.В. Борисов, В.А. Симонов.– М.: Высшая школа, 1992.– 198 с.

10. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак (пер. с англ.).– М.: Мир, 1983.– 296 с.

11. Цуканов, А.И. Клиническая анатомия лоханочно-мочеточникового сегмента человека / А.И. Цуканов.– Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Томск, 1997.– 21 с.

12.Чикун, В.И. Абдоминальная идентификация / В.И. Чикун, Н.С. Горбунов, С.А. Афанасьев // Морфология.– 2004.– Т. 126.– № 4.– С. 135.

13. Dixon, J.S. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter / J.S. Dixon, J.A. Gosling // J. Anat.– 1982.– Vol. 135.– № 1.– P. 129–137.

14. Gabella, G. Structure of smooth muscle / G. Gabella.– London-Arnold, 1981.– 46 p.

15. Hanna, K. Ureteral structure and ultra structure. The normal human ureter / K. Hanna, R. Jeffers, M. Strugess // Urol.– 1976.– Vol. 116.– Part 1.– P. 718–724.

References

1. Bashilova EN. Morfofunktsional'naya kharakteristika i reaktivnost' gladkoy myshechnoy tkani mochevynosyashchikh putey [dissertation]. Arkhangel'sk (Arkhangel'sk region); 2000. Russian.

2. Bayalova SA. Morfologiya gladkoy muskulatury verkhnikh mochevykh putey (pochechnykh chashechek, lokhanki i mochetochnika) [dissertation]. Stalingrad (Stalingrad region); 1952. Russian.

3. Vasil'ev VN. Klinicheskaya anatomiya mochetochnikovo-puzyrnogo segmenta cheloveka [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 1999. Russian.

4.Volkova OV, Pekarskiy MI. Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennikh organov cheloveka. Moscow: Meditsina; 1976. Russian.

5. Gutsol AA, Kondrat'ev BYu. Prakticheskaya morfologiya organov i tkaney. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 1988. Russian.

6. Zashikhin AL, Selin Ya. Vistseral'naya gladkaya myshechnaya tkan'. Arkhangel'sk: Izd-vo SGMU; 2001. Russian.

7. Kaufman OYa, Sarkisova DS. Gladkaya myshechnaya tkan'. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsiy. Moscow: Meditsina; 1987. Russian.

8. Kernesyuk NL. Zakonomernost' strukturnoy organizatsii myshechnykh obolochek peristal'tiruyushchikh organov. Stroenie mochevogo puzyrya i mochetochnika, prikladnoe znachenie. Ekaterinburg: UGMA; 2005. Russian.

9. Pytel' YuA, Borisov VV, Simonov VA. Fiziologiya cheloveka. Mochevye puti. Moscow: Vysshaya shkola; 1992. Russian.

10. Khem A, Kormak D. Gistologiya (per. s angl.). Moscow: Mir; 1983. Russian.

11. Tsukanov AI. Klinicheskaya anatomiya lokhanochno-mochetochnikovogo segmenta cheloveka [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 1997. Russian.

12. Chikun VI, Gorbunov NS, Afanas'ev SA. Abdominal'naya identifikatsiya. Morfologiya. 2004;126(4):135. Russian.

13. Dixon JS, Gosling JA. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter. J. Anat. 1982;135(1):129-37.

14.Gabella G. Structure of smooth muscle. London-Arnold; 1981.

15. Hanna K, Jeffers R, Strugess M. Ureteral structure and ultra structure. The normal human ureter. Urol. 1976;116(1):718-24.

УДК 616.381-002.3.-085:546.23

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА СЕЛЕНАЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ОСЛОЖНЕННЫЙ ПЕРИТОНИТОМ

М.М. МАГОМЕДОВ, З.А. МАГОМЕДОВА, П.М. НУРМАГОМЕДОВА, Ш.Х.РАБАДАНОВ

Дагестанская государственная медицинская академия, пл. Ленина, 1, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия, 367000

Аннотация. Представлен анализ результатов лечения 48 больных острым гнойно-воспалительным заболеванием органов малого таза с эндолимфатическим введением селеназы.

Возраст обследованных больных от 20 до 45 лет. Курс лечения 5-10 суток. Включение селеназы в схему интенсивной терапии способствовало существенной положительной динамике клинического состояния. В большинстве случаев (94,2±2,1%) клинически наблюдалось отчетливое уменьшение проявлений пареза желудочно-кишечного тракта и уменьшение явлений эндотоксемии. В лабораторных показателях после 5-10 суточного курса интенсивной терапии с включением селеназы отмечали тенденцию к нормализации формулы крови уменьшение количества лейкоцитов и увеличение в 2 раза количества лимфоцитов. При использовании ЭЛТ нивелировался антиоксидантный и иммунологический дисбаланс, возрастала фагоцитарная активность. Эндолимфатическое введение препарата способствовало клинически выраженному очищению гнойных ран и полостей, регрессу гнойно-воспалительных процессов. Применение селеназы является существенно значимым фактором улучшения прогноза лечения больных гнойно-воспалительным заболеванием органов малого таза. Результаты исследования могут явиться основой для дальнейших исследований, необходимых для разработки новых подходов в области эндолимфатической терапии. Осложнения и летальности от эндолимфатической терапии селеназы нет.

Ключевые слова: селеназа, гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, эндолимфатическая лекарственная

терапия.

EXPERIMENTAL USE OF THE SELENASE IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE SMALL PELVIS ORGANS WITH PERITONITIS

M.M. MAGOMEDOV, Z.A. MAGOMEDOV, P.M.NURMAGOMEDOVA, SH.KH.RABADANOV

Dagestan State Medical Academy, 367000, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Square, 1

Abstract. An analysis of the results of treatment of 48 patients with acute purulent and inflammatory disease of the small pelvis organs with endolymphatic introduction of the Selenase is presented. The age of the patients was from 20 to 45 years. Course of treatment was 5-10 days. The use of the Selenase in the scheme of intensive therapy facilitated substantial positive dynamics of clinical status. A distinct reduction of paresis of the gastrointestinal tract and decrease phenomena endotoxemia were observed clinically in most cases (94,2±2,1%). In laboratory indicators after 5-10 daily courses of intensive therapy with use of the Selenase, a tendency to normalization of the blood formula and reduce the number of leukocytes, the increase in 2 times the number of lymphocytes were noted. The use of CRT was neutralized antioxidant and immunological imbalance, increased phagocytic activity. Endolymphatic introduction of preparation contributed cleansing of wounds and cavities, regress of purulent and inflammatory processes. Application of the Selenase is significantly important factor in improving the prediction of treatment patients with purulent and inflammatory disease of the organs of small pelvis. Results of this research can be the basis for further research to develop new approaches in the field of endolymphatic therapy. Complications and cases of mortality from endolymphatic therapy by the Selenase didn't revealed.

Key words: the Selenase, purulent and inflammatory diseases of the small pelvis, endolymphatic drug therapy.

Одним из основных факторов патогенеза критических состояний, требующих проведения интенсивной терапии (сепсис, системная воспалительная реакция, *синдром острой полиорганной недостаточности* — СПОН и др.), нередко сопровождающих тяжелые гнойно-воспалительные послеоперационные осложнения, является окислительный стресс в организме, который отражает разбалансировку окислительных и антиокислительных процессов на молекулярном уровне. Он развивается в случае недостаточной активности эндогенной антиоксидантной защиты при интенсификации образования реактивных метаболитов в организме [1,2,4].

Операционная травма и при перитоните являются мощными факторами активации окислительных процессов [2,7]. На фоне нарушений в окислительно-антиокислительной системе организма создаются условия для развития эндогенной интоксикации, *острой полиорганной недостаточности* (ПОН).

В клинике основными средствами борьбы с окислительным стрессом до настоящего момента остаются антиоксидантные витамины: А, Е, С и β-каротин и низкомолекулярные соединения: α-липоевая кислота, N-ацетилцистеин, аллопуринол, глутамин, недостаточные для коррекции окислительного стресса [3]. При этом показано, что значительно большей антиоксидантной активностью обладают эндогенные белковые соединения: церулоплазмин, супероксиддисмутаза, лактоферрин, которые могут служить основой высоко-эффективных детоксицирующих препаратов. Однако до настоящего времени в мировой фармакопее имеются лишь единичные препараты на их основе.

Одним из перспективных антиоксидантных средств в настоящее время является селеназа.

Селен – незаменимый микроэлемент, значение которого определяется его ключевой ролью антиоксидантных системах клеток. Уровень селена в крови поддерживается в пределах 1,9-3,17 ммоль/л. Потроебность в селене составляет 50-200 мкг/сут, причем она зависит от доступности других антиоксидантов и микроэлементов. Селен – мощный антиоксидант, кофактор глутатионпероксидазы, фосфолипидглутатионпероксидазы, других оксиредуктаз и некоторых трансфераз [4,5].

Глутатионпероксидаза является важнейшим звеном эндогенной антиоксидантной защиты [4].

В течение длительного времени изучается эффективность селена при критических состояниях [5,6,8]. Эти исследования показали, что основными механизмами действия селена являются:

– уменьшение активации системы комплемента;

– иммуномодуляция и противоспалительные действие;

– поддержание утилизации пероксидов;

– подавление эндотелиальной адгезии (снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-2, Е-селектина, Р-селектина);

– защита эндотелия от кислородных радикалов (при помощи селенопротеина Р, предотвращающего образование пероксинитрита из O2 и NO).

Экспериментальное доклиническое исследование показало, что препарат:

— в условиях in vitro и in vivo ингибирует образование продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), оказывая антиоксидантное действие.

В реакции бласттрансформации лимфоцитов, полученных из крови здоровых доноров и больных с гнойно-септическими процессами, оказывает нормализующее действие на функциональную активность лимфоцитов, проявляя иммуномодулирующие свойства;

Данные экспериментов явились основанием для клинического применения препарата с эндолимфатическим введением. Поскольку в исследовании общетоксического действия препарата в эксперименте не была установлена максимально переносимая доза, при выборе терапевтической дозы для человека руководствовались данными, полученными нами ранее при изучении уровня препаратов в сыворотке крови у септических больных при проведении экстракорпоральной детоксикации методом гемосорбции. Было установлено, что исходная (в среднем 4 мг на 1 кг массы тела) концентрация селеназы сразу после гемосорбции увеличивается в 80-100 раз, затем быстро (в течение 3 ч) снижается и составляет в среднем 0,9 мг/кг. Эффективность введения в дозе 4 мг/кг (с учетом пересчета дозы препарата с человека на животное) была подтверждена в опытах по изучению детоксицирующего действия селеназы у животных.

Таким образом, при клиническом применении однократной терапевтической дозой селеназы с эндолимфатическим введением больному явилась доза 250 мг. Исследования показали, что селеназа в этой дозе не вызывает побочных реакций и оказывает антиоксидантное действие на организм больного.

Цель исследования — оценка эффективности препарата селеназы у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза осложненный перитонитом.

Материалы и методы исследования. *Характеристика больных*. Препарат селеназа включали в схему интенсивной терапии 48 больных (основная группа), оперированных по поводу гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза n=48 больных возрасте от 20 до 45 лет.

Больные с аналогичными по тяжести заболевания органов малого таза, которым в схему интенсивной терапии не был включена селеназа, составила группа сравнения – 30 больных от 19 до 45 лет.

Схема введения препарата. Селеназу включали в стандартную комплексную (инфузионную, антибактериальную, детоксикационную) терапию. Его начинали вводить в 1 сутки после хирургической санации гнойного очага в разовой дозе 250 мг эндолимфатически. Кратность введения и курсовые дозы варьировали в зависимости от тяжести исходного состояния и эффективности лечения: в большинстве наблюдений они составляли 5-10 инфузий (250-500 мг).

Схема и методы обследования больных. Больных обследовали в динамике: 1 этап — на фоне базисной традиционной терапии, до начала курса; 2 этап — по окончании курса селеназы. Больных групп сравнения обследовали в аналогичные сроки лечения.

Клиническое обследование включало оценку общего состояния больных, определение температуры тела, частоты пульса, величины артериального давления.

Лабораторное обследование включало общеклинический и биохимический анализы крови, определение кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, регистрацию коагулограммы, определение окислительно-антиокислительной системы (концентрация малонового диальдегида, Лф, активность каталазы и церулоплазмина [3]), клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты — CD3+, Т-хелперы — CD4+, Т-киллеры — CD8+, естественные киллеры — CD16+, В-лимфоциты — CD20+, активированные лимфоциты — CD25+).

Расчетными показателями являлись коэффициент антиокислительной системы:

$$Каос = \frac{Лф_б / Лф_н \times Цп_б / Цп_н \times Кат_б / Кат_н}{МДА_б / МДА_н},$$

где $МДА_б$ и $МДА_н$ — концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови больных со ОГВЗОМТ и здоровых доноров соответственно; $Лф_б$ и $Лф_н$ — концентрация Лф в сыворотке крови тех же обследованных больных и доноров; $Цп_б$ и $Цп_н$ — активность церулоплазмина в сыворотке крови тех же обследованных больных и доноров; $Кат_б$ и и $Кат_н$ — активность каталазы в плазме крови тех же обследованных больных и доноров, а также лимфоцитарный интегральный показатель — ЛИП = ([CD3+]·1,0+[CD4+]·0,8+[CD8+]·0,5+[CD16+]·0,85+ [CD25+]·0,5+[CB20+]·0,35/6, где [CD3+], [CD4+], [CD8+], [CD 16+], [CD25+], [CD20+] — процентное содержание соответствующих клеток в периферической крови больных; числовые коэффициенты — весовые коэффициенты этих показателей.

Статистическая обработка результатов с применением математической обработки результатов исследования. Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с применением пакета программы Primer of Biostatics-4.03. для статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований методами, описанными в книге С.Гланца «Медико-биологическая статистика» (Primer of Biostatics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill). Количественные данные, полученные по ходу исследования, предварительно оценивались на вид распределения. Параметрическое данные представлены в форме M±σ, где M- среднее арифметическое, а σ – стандартное отклонение. Качественные признаки представлены через их частоты наблюдений. Для проверки выдвинутых гипотез в зависимости от вида распределения признака и условий применимости каждого конкретного критерия использованы t-критерий (для параметрических), критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат. Критическим будет считаться уровень статистической значимости p=0,05.

Результаты и их обсуждение. Все больные, включенные в исследование, несмотря на различие заболеваний, по поводу которых выполнены хирургические вмешательства, получали лечение препаратом селеназы в связи с развившимися после операций тяжелыми гнойно-воспалительными или септическими осложнениями (поддиафрагмальный абсцесс, распространенный перитонит). По данным обследования, после хирургической санации гнойного очага у больных сохранялась клинически выраженная интоксикация. Результаты морфологического и биохимического анализов крови, показатели антиоксидантного и иммунного статуса больных представлены в (табл. 1-4). Поскольку результаты лабораторного обследования больных других групп оказались сходными с данными, полученными в группе больных, они не приведены в настоящей работе.

Несмотря на проведение комплексной инфузионной, антибактериальной, интоксикационной терапии, в 1 сутки после санационной операции отмечались значительный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (табл. 1,2), развернутая картина печеночно-почечной недостаточности.

Одновременно регистрировалось значительное повышение уровня среднемолекулярных токсинов — показателя, характеризующего выраженность эндотоксемии (табл. 2).

Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II составляла 15,0±2,3 балла, выраженность СПОН по шкале SOFA — 8,0±1,3 балла, что указывало на значительную вероятность неблагоприятного исхода.

Состояние окислительно-антиокислительной системы у этих больных характеризовалось выраженной активацией окислительных процессов: концентрация малонового диальдегида (5,9±0,8 мкмоль/л) в 1,5 раза превышала нормальные значения и сопровождалась снижением активности белковых компонентов антиоксидантной защиты (церулоплазмина до 0,44+0,05 усл. ед., каталазы до 306±68 усл. ед. — в 2 раза ниже нормы). При этом отмечалось значительное — до 3,4±1,1 мг/л (в 3 раза выше нормы) увеличение концентрации Лф — важного компонента антиоксидантной защиты, белка острой фазы, что являлось компенсаторной реакцией организма на развитие острой фазы воспаления и избыточную активацию окислительных процессов (табл. 3).

Приведенные данные свидетельствовали о наличии у обследованных больных окислительного стресса с резкой активизацией процессов ПОЛ и выраженным напряжением факторов антиоксидантной защиты. Лимфоцитарное звено иммунитета у этих пациентов отражало иммуносупрессию (табл. 4).

Описанные нарушения в состоянии окислительно-антиокислительной системы у больных с гнойно-септическими осложнениями обусловлены, прежде всего, генерацией активных форм кислорода (на фоне активации окислительной активности нейтрофилов и макрофагов), токсемией, вызванной бактериальной инфекцией, функциональной печеночной недостаточностью, т.е. угнетением собственных детоксикационных механизмов. В этих условиях, кроме хирургической санации гнойного очага и проведения

общепринятой интенсивной детоксицирующей терапии, чрезвычайно важной задачей является повышение эффективности детоксикационных возможностей организма, которое может быть достигнуто с использованием заместительной антиоксидантной терапии, в частности селеназы.

Включение селеназы в схему интенсивной терапии способствовало существенной положительной динамике клинического состояния больных и лабораторных показателей. В большинстве случаев (94,2±2,0%) клинически наблюдалось отчетливое уменьшение проявлений печеночной и почечной недостаточности, разрешение пареза желудочнокишечного тракта, уменьшение явлений эндотоксемии.

Таблица 1

Динамика показателей анализа крови при включении препарата селеназы в схему лечения ОГВЗОМТ осложнениями

Группа	Этап обс-ния	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	Лейкоциты, 10^9/л	Тромбоциты, 10^{12}/л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/ч
Основная n=48	1	96,3±3,3	3,2±0,1*	16,4±0,9	216±21	30,3±2,6	56,2±2,6	6,4±1,0	39,4±3,3
	2	105,8±3,5	3,5±0,1	13,4±1,9	277±40	9,1±1,4	70,3±2,3	15,4±1,9	35,1±3,6
Группа сравнения n=30	1	95,7±4,9*	3,2±0,2	14,7±0,7*	261±92*	17,7±5,2*	54,7±5,3*	4,7±0,7*	40,8±4,1*
	2	84,8±2,8*	2,8±0,2*	16,8±2,1*	303±60*	28,8±4,4*	54,5±5,9*	5,5±0,9*	45,6±2,8*
Норма		120-160	4,0-5,0	4,0-9,0	180-320	1-6	47-72	19-37	2-15

Примечание: * – различия с основной группой достоверны (p<0,05); динамика изменения показателей до и после введения селеназы в основной и контрольной группах достоверны (во всех случаях p<0,01). 1 – до лечения, 2 – после лечения

В лабораторных показателях после 5-10-дневного курса интенсивной терапии с включением селеназы отмечали тенденцию к нормализации формулы крови: уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов и увеличение в 2 раза количества лимфоцитов (табл. 1), а также выраженную положительную динамику в биохимических показателях крови, что отражало коррекцию явлений ПОН и эндотоксемии. Уровень билирубина и сывороточных трансаминаз нормализовался обычно в течение 3-4 сут. Одновременно происходили постепенная нормализация уровня креатинина, мочевины и среднемолекулярных пептидов (табл. 2). Эндолимфатическое введение селеназы приводило к уменьшению исходно высокой интенсивности окислительных процессов на 20%, оказывало выраженное стимулирующее действие на систему антиоксидантной защиты организма: отмечено увеличение активности каталазы (618±76 усл. ед.) и церулоплазмина (0,51±0,05 усл. ед.), концентрации Лф (4,9±1,4мг/л) (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей биохимического анализа крови при включении препарата селеназы в схему лечения ОГВЗМОТ осложнениями

Группа	Этап об-я	Билирубин общий, мкмоль/л	АСТ, Е/л	АЛТ, Е/л	Амилаза, Е/л	Щелочная фосфатаза Е/л	Среднемолекулярные токсины, г/л	Общий белок, г/л	Мочевина мМ/л	Креатинин, мкМ/л
Основная	1	47,2±4,7	103±18	103±25	243±55	341±52	0,44±0,03	52,8±1,5	15,0±3,7	182±15
	2	12,5±1,2	39±7	34±6	70±6	311±43	0,36±0,03	59,1±1,0	7,0±2,7	85±5
Группа сравнения	1	35,5±8,8*	106±39*	93±22*	112±38*	234±48*	0,33±0,03*	53,6±3,3*	13,6±2,9*	158±13*
	2	61,2±14,4*	110±40*	1,3±0,3*	696±172*	696±172*	0,47±0,03*	50,6±4,5*	10,1±1,8*	106±13*
Норма		<20,5	<40	<35	<105	36-270	024-0.26	65-85	2,5-8,3	44-106

Примечание: * – различия с основной группой достоверны (p<0,05); динамика изменения показателей до и после введения селеназы в основной и контрольной группах достоверны (во всех случаях p<0,01). 1 – до лечения, 2 – после лечения

Таблица 3

Динамика показателей окислительно-антиокислительной системы гомеостаза при включении препарата селеназы в схему лечения ОГВЗОМТ

Группа	Этап обследования	МДА, мкМ/л	Кат, усл. ед.	Цп, усл. ед.	Лф, мг/л	Каос
Основная n=48	1	5,0±0,3	305±75	0,42±0,03	3,1±1,3	0,7±0,4
	2	3,9±0,6	646±80	0,50±0,03	4,6±1,1	2,3±0,6
Группа сравнения n=30	1	4,2±0,3*	445±26*	0,53±0,09*	1,7±0,4*	0,8±0,4 (p=0,3)
	2	5,7±0,5*	325±97*	0,51±0,15 (p=0,2)	1,9±0,3*	0,5±0,1*
Норма		2,8-3,3	500-600	0,49-0,53	0,9-1,5	0,8-1,5

Примечание: * – различия достоверны с основной группой (t – крит. Стьюдента); динамика достоверна в обеих группах (p<0,01). 1 – до лечения, 2 – после лечения

Существенно улучшалось состояние лимфоцитарного звена иммунитета, что было обусловлено, по всей вероятности, двумя причинами: с одной стороны, опосредовано уменьшением проявлений эндогенной интоксикации, с другой — собственным иммуномодулирующим действием препарата селеназы (табл. 4).

Оценка переносимости селеназы показала, что эндолимфатическое его введение в разовой дозе 250 мг ни у одного больного не вызывало побочных реакций. Это свидетельствовало о полной биосовместимости и безвредности препарата.

В случае, если селеназы не применялся на фоне уже имеющейся картины ПОН, а проводилась плановая интенсивная терапия с включением только стандартных антиоксидантов (α-токоферол, аскорбиновая кислота), у большинства больных в группах сравнения в указанные сроки отмечалось прогрессирование явлений ПОН, особенно печеночной (табл. 2), на фоне интенсификации пероксидации липидов (табл. 3). Только после назначения селеназы регистрировалась положительная динамика клинического статуса и лабораторных показателей.

Таблица 4

Динамика показателей лимфоцитарного звена иммунитета при включении препарата селеназы в схему лечения больных с ОГВЗОМТ

Группа	Этап обс-ния	CD3+,%	CD4+,%	CD8+,%	CD20+,%	CD25+,%	CD16+,%	ЛИП
Основная n=48	1	45,2±4,3	26,7±3,7	20,0±3,2	5,4±1,3	5,6±1,2*	0,7±0,4	14,6±1,6*
	2	59,0±3,8	38,0±5,0	22,6±2,6	8,5±1,9	4,0±0,8*	20,2±6,9	20,5±1,1**
Группа сравнения n=30	1	48,9±7,9*	28,1±6,1 (p=0,3)	16,4±2,8*	4,8±1,6*	11,7±2,3*	10,1±1,3*	17,9±1,3*
	2	36,1±13,7*	18,9±6,1*	8,5±4,0*	1,3±0,3*	10,2±9,3*	2,6±1,3*	11,5±1,1*
Норма		61-75	36-50	19-32	5-15	0-2	12-19	22,5-3,6

Примечание: * – различия достоверны с основной группой (t – крит. Стьюдента); динамика достоверна в обеих группах (p<0,01). 1 – до лечения, 2 – после лечения

Важно, однако, отметить, что при

хирургически не разрешенных процессах (разлитой гнойный перитонит при кишечных свищах или несостоятельности анастомозов и др.) клинического улучшения состояния больных не происходило. В этих наблюдениях не было существенного изменения показателей окислительно-антиокислительной системы, лимфоцитарного звена иммунитета, однако имело место временное улучшение биохимических показателей (трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина).

У 6 больных ОГВЗОМТ с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями одновременно с эндолимфатическим введением селеназы применяли стерильного дистиллированного водного раствора 0,25% арговита для промывания брюшной полостей после операции.

Таким образом, клиническое исследование препарата селеназы показало его хорошую переносимость и безвредность при эндолимфатическом введении в разовой дозе 250 мг.

Препарат эффективен в качестве антиоксидантного и иммуностимулирующего средства: способствует выраженному улучшению клинического состояния больных на фоне положительной динамики показателей крови — уменьшения выраженности лейкоцитоза и нарушений в формуле крови, снижения уровня билирубина, активности ферментов, интенсивности перекисного окисления липидов.

Селеназа оказывает иммуномодулирующее действие: нормализует лимфоцитарное звено иммунитета.

Эта технология может быть рекомендована к широкому внедрению в отделениях интенсивной терапии при лечении больных с тяжелыми гнойно-воспалительными и септическими осложнениями, развившимися после хирургического лечения различных заболеваний.

Заключение. На основе результатов настоящего исследования можно сделать заключение, что дополнительная к базовому лечению комплексная эндолимфатическая терапия на раннем стадии лечения ГВЗОМТ несомненно, повышает эффективность последней, что выражается в нормализации различных иммунорегуляторных и антиоксидатных показателей, характеризующих системные нарушения иммунного статуса. Результаты исследования могут явиться основой для дальнейших экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, необходимых для разработки новых подходов в области эндолимфатической терапии не только ГВЗОМТ, но, возможно, и других патологий инфекционной и неинфекционной этиологии. Летального исхода и осложнения от проводимой терапии не наблюдалось.

Литература

1. Абранченко, В.В. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В.В. Абранченко, Д.Ф. Костючек, Э.Д. Хаджиева.– Спб., 2005.– 459 с.

2. Белужникова, А.Б. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при распространненом перитоните с использованием лимфотропных технологий / А.Б. Белужникова, М.С. Любарский, В.В. Нимаев // Бюл. СО РАМН.– 2008.– №5.– С. 67–71.

3. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.].– М.: Слово, 2006.– 556 с.

4. Попов, Т.В. Опыт использования препарата селеназа в комплексной терапии больных с деструктивным панкреатитом / Т.В. Попов, А.В. Глушков, И.И. Яковлева, Б.Р. Гельфанд // Медицина неотложных состояний.– 2011.– №5.– С. 36.

5. Kuklinski, B. Decreasinq mortality in acute panckreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 vears antioxidant therapy / B. Kuklinski, T. Zimmerman, R. Schweder// Med. Klin. (Munich).– 1995.– 90 (Suppi/1).– P. 36–41.

6. Legrand, D. Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function / D.Legrand, E.Elass, M.Carpentier, J. Mazurier // Biochem Cell Biol.– 2006.– Vol. 84.– №3.– P. 282–290.

7. Zeick, U. The mechanism of action of selenium substitution in inflammatory diseases. Modification of the activity of antioxidative enzymes in patients with acute pancreatitis / U. Zeick, U. Karstedt // Inn. Med.– 1993.– Vol. 48.– №2.– P. 78–81.

8. Forceville, X. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients / X. Forceville, D. Vitoux, R. Gauzit, A. Combes, P. Lahilaire, P. Chappuis// Critical Care Medicine.– 1998.– Vol. 26.– N 9.– P. 1536–1544.

References

1. Abranchenko VV, Kostyuchek DF, Khadzhieva ED. Gnoyno-septicheskaya infektsiya v akusherstve i ginekologii. Sankt-Peterburg; 2005. Russian.

2. Beluzhnikova AB, Lyubarskiy MS, Nimaev VV. Korrektsiya sindroma endogennoy intoksikatsii pri rasprostrannenom peritonite s ispol'zovaniem limfotropnykh tekhnologiy. Byul. SO RAMN. 2008;5:67-71. Russian.

3. Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bon-dar' IA, Krugovykh NF, Trufakin VA. Okislitel'nyy stress. Proksidanty i antioksidanty. Moscow: Slovo; 2006. Russian.

4. Popov TV, Glushkov AV, Yakovleva II, Gel'fand BR. Opyt ispol'zovaniya preparata selenaza v kompleksnoy terapii bol'nykh s destruktivnym pankreatitom. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2011;5:36. Russian.

5. Kuklinski B, Zimmerman T, Schweder R. Decreasinq mortality in acute panckreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 vears antioxidant therapy. Med. Klin. (Munich). 1995;90(Suppi/1):36-41.

6. Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J. Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function. Biochem Cell Biol. 2006;84:3:282-90.

7. Zeick U, Karstedt U. The mechanism of action of selenium substitution in inflammatory diseases. Modification of the activity of antioxidative enzymes in patients with acute pancreatitis. Inn. Med. 1993;48(2):78-81.

8. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. Critical Care Medicine. 1998;26(9):1536-44.

УДК 611.69

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ
(краткое сообщение)

К.А ХАДАРЦЕВА, Л. К. РАННЕВА, Е.Б. СИЛАЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Россия, 300028

Аннотация. В сообщении приведены результаты клинико-лабораторного обследования 200 женщин, проживающих в сельской местности Тульской области, которые были осмотрены маммологом и гинекологом с проведением цитологического исследования. Было выявлено 54,5% женщин с различной патологией молочных желез, 40% – с доброкачественными опухолями матки, 8,1% хроническим сальпингоофоритом, 10,8% эрозией шейки матки. При обследовании гинекологом у 25% были выявлены гинекологические заболевания – кольпит у 58%, патология со стороны шейки матки у 30%, опущение стенок влагалища у 12%. При цитологическом исследовании выявлено 28,5% с воспалительными заболеваниями органов малого таза. В 3,5% случаев цитологическое заключение расходилось с клиническим диагнозом. Установлена связь инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы, таких как хронический сальпингоофорит, кольтит и др с патологией молочных желез, а именно с фиброзно-кистозной мастопатией, с диффузной мастопатией, доброкачественными новообразованиями и состояниями после оперативных вмешательств на молочных железах.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочной железы.

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE AND FIBROCYSTIC BREAST DISEASES
(brief report)

K.A. KHADARTSEVA, L.K. RANNEVA, E.B. SILAEVA

Tula State University, Medical Institute, 300028, Russia, Tula, Boldin str., 128

Abstract. This report presents the results of clinical and laboratory examination of 200 women living in rural areas of the Tula region, which were examined mammalogist and gynecologist when conducting cytological study. It was revealed 54.5% of women with various pathology of mammary glands, 40% – with benign tumors of the uterus, 8.1% of chronic salpingo-oophoritis, 10.8% – with erosion of cervix of the uterus. According to the gynecological examination results are as follows: 25% – gynecological diseases, obesity – 58%, pathology from the side of the cervical in 30%, prolapse of the vaginal walls – in 12% persons. 3.5% of cases cytological conclusion is not consistent with the clinical diagnosis It is established a correlation between infectious and inflammatory diseases of female sexual sphere (such as chronic salpingo-oophoritis, colpitis etc) and pathology of mammary glands, namely with fibrocystic mastopathy, with diffuse mastopathy, benign neoplasms and conditions after surgery of the mammary glands.

Key words: pelvic inflammatory disease, fibrocystic breast disease, breast cancer.

Введение. Первое место в структуре гинекологической заболеваемости занимают *воспалительные заболевания органов малого таза* (ВЗОМТ), являясь наиболее частой причиной нарушений менструальной, детородной и сексуальной функции женщины [1]. В России инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы встречаются у 60-70% амбулаторных и 30% стационарных гинекологических больных [2].

Наибольший пик заболеваемости ВЗОМТ наблюдается у лиц в возрасте от 15 до 24 лет, после 30 лет их частота значительно уменьшается, что обусловлено изменением полового поведения, и появлением защитных антител в цервикальном канале. Хронические ВЗОМТ характеризуются малосимптомным и бессимптомным течением, изменением этиологической структуры в сторону доминирования вирусной и условно-патогенной флоры и часто становятся причиной нарушения репродуктивной функции, неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий, репродуктивных потерь. ВЗОМТ – это заболевания женщин ведущих активную половую жизнь. Юный возраст начала половой жизни, наличие множества половых партнеров, частые половые контакты и статус незамужней женщины увеличивают вероятность инфекции передающихся половым путем, а, следовательно, и ВЗОМТ [3,8]. Эти инфекции обуславливают нарушение репродуктивной функции, как у мужчин, так и у женщин. Больные ВЗОМТ составляют 60-65% всех женщин на приеме у гинеколога и являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, пороков развития плода и др. [5,7]

ВЗОМТ ведут к снижению эндокринной функции яичников вследствие длительного течения и частых рецидивов воспалительных процессов. Так, гипофункция яичников наблюдается практически у 90% больных хроническими ВЗОМТ [4], что обусловлено развитием дистрофических процессов в придатках матки, возникающих вследствие дефицита кровоснабжения и развития спаечных изменений. Гипофункция яичников приводит к дисгормональным нарушениям, изменению менструального цикла, ановуляции, и, соответственно, бесплодию. Дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, дефицит прогестерона сопровождается диспластическими изменениями тканей молочных желез. *Эстрадиол* в большей степени влияет на молочные железы, его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2-20 раз выше, чем в сыворотке крови. Он стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия, индуцирует формирование ацинуса, а так же стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани. *Прогестерон* в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит

митотическую активность эпителия млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами, и уменьшает отек соединительной ткани железы. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2-10 раз выше, чем в сыворотке крови. Дефицит прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к обтурации протоков и образованию кист, что ведет к *мастопатии.*

Мастопатия имеет своеобразную клиническую и морфологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение диффузных гиперпластических процессов в молочной железе. Масталгия, мазоплазия, мастодиния, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Минца, болезнь Вельяминова, кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, дисплазия, дисгормональная гиперплазия, фиброзно-кистозная болезнь – это синонимы, объединяемые общим термином «*мастопатия*».

Мастопатия и рак молочной железы различные, но тесно связанные между собой заболевания. Предиктором возникновения злокачественных опухолей молочной железы являются дисгормональные изменения. Выделяются пролиферативная и непролиферативная формы *дисгормональной фиброзно-кистозной мастопатии* (ДФКМ). При этом риск малигнизации при непролиферативной форме ДФКМ составляет 0, 86 %, при умеренной пролиферации – 2, 34%, при резко выраженной пролиферации – 31,4%. Риск возникновения рака молочной железы повышается при наличии кистозных изменений и зависит от степени внутридольковой и протоковой пролиферации эпителия, гистологические исследования послеоперационного материала показывают сочетание рака молочной железы с ДФКМ в 46% случаев. Онкологическая патология молочных желез занимает лидирующее место в структуре онкологических заболеваний женщин. Статистические данные констатируют ежегодное увеличение числа диагностируемых случаев рака молочной железы. В мире выявляют около 1 млн. новых случаев за год. К 2010 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,45 млн. В России абсолютное число женщин, впервые заболевших раком молочной железы в 2002 г. достигло 45857. Злокачественная опухоль молочной железы ежедневно диагностируется у 102 женщин [5,6].

Имеется тенденция к увеличению доброкачественных заболеваний молочной железы, которые диагностируется у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет, а у женщин старшего возраста патология молочных желез выявляется в 60% случаев, при этом преобладает ДФКМ, которая наблюдается у 50-90% женщин.

Цель исследования – выявление воспалительных заболеваний женских половых органов с определением скорости восстановления биоценоза влагалища и выявлением патологии молочных желез.

Материалы и методы исследования. В двух районах Тульской области, пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС было проведено клинико-лабораторное обследование 200 женщин в возрасте от 21 до 73 лет, которое включало осмотр маммолога, гинеколога и цитологическое исследование.

Первым этапом дизайна исследования была разработка специальной анкеты для выборки, учета и внесения основных данных. В анкете учитывались такие данные как: возраст, социальные данные, антропометрические характеристики, паритет, гинекологические заболевания, а так же соматическая патология.

Второй этап включал в себя осмотр гинеколога, взятие цитологических мазков и осмотр маммологом. Всего было обследовано 200 женщин. Все заключения были приложены к анкетам.

Третий этап включал оценку полученного материала, а так же статистическую обработку цитологических результатов.

Результаты и их обсуждение. При обследовании маммологом было выявлено 109 (54,5%) женщин с патологией молочных желез. Из них 42 (38,5%) – с жировой инволюцией молочных желез, 26 (23,8%) – с диффузной мастопатией, 18 (16,5%) – с фиброзно-кистозной мастопатией. У 8 (7,3%) были выявлены кисты молочных желез, у 3 (2,7%) – липомы молочных желез, у 4 (3,6%) – очаговые образования молочных желез, у 2 (1,8%) – доброкачественные образования и у 4 (3,6%) – фиброаденомы. Также были выявлены 2 (1,8%) женщины после секторальной резекции молочных желез. У 37 (40%) женщин имели место гинекологические заболевания: миома матки – 21 (56,7%), эрозия шейки матки – 4 (10,8%), хронический сальпингоофорит – 3 (8,1%) и другие заболевания органов малого таза – 9 (24,3%). При обследовании на гинекологическом кресле из 200 обследованных пациенток у 50 (25%) были выявлены гинекологические заболевания – кольпит у 29 (58%), патология со стороны шейки матки у 15 (30%), опущение стенок влагалища у 6 (12%). В ходе исследования всем женщинам было проведено цитологическое исследование. При анализе было выявлено 57 (28,5%) человек с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Таким образом, в 3,5% случаев цитологическое заключение расходилось с клиническим диагнозом.

Заключение. Проведенное исследование показало необходимость проведения систематических эпидемиологических исследований, которые могут лечь в основу разработки государственной программы по профилактике заболеваний молочных желез и воспалительных заболеваний органов малого таза.

Литература

1. Barret, S. A review on pelvic inflammatory disease /S. Barret, C. Taylor// Int. J. STD AIDS.– 2005.– V. 16.– № 11.– P. 715–720.

2. Аксель, Е.М. Статистика рака легкого, молочных желез и желудка: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Вестник РАН.– 2001.– №9.– С. 61–65

3. Байрамова, Б.Р. Современный взгляд клинициста на проблему генитальных патологий. // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее» / Б.Р. Байрамова.– М., 2008.– С. 6–7.

4. Голубкова, О.В. Профилактика рака шейки матки // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее» / О.В. Голубкова.– М., 2008.– С. 23–24

5. Овсянникова, Т.В. Дисгормональная патология молочных желез // Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Т.В. Овсянникова, Я.Б. Асриян // Под ред. чл. корр. РАМН, проф. И.С. Сидоровой, проф. Т.В. Овсянниковой.– М.: МЕДпресс_информ, 2006.– С. 448

6. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович.– М.: Медицинское информационное агентство, 2001.

7. Шешукова, Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных процессов гениталий. //

Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Н.А. Шешукова // Под ред. чл. корр. РАМН, проф. И.С. Сидоровой, проф. Т.В. Овсянниковой.– М.: МЕДпресс_информ, 2006. С. 448.

8. Эррол, Р. Шордж наглядные акушерство и гинекология / Эррол Р. Норвитц, О. Джон, 2003.– С. 16–17.

References

1. Barret S, Taylor C. A review on pelvic inflammatory disease. Int. J. STD AIDS. 2005;16(11):715-20.

2. Aksel' EM, Davydov EM, Ushakova TI. Statistika raka legkogo, molochnykh zhelez i zheludka: sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi, zabolevaemost' i smertnost'. Vest-nik RAN. 2001;9:61-5. Russian.

3. Bayramova BR. Sovremennyy vzglyad klinitsista na problemu genital'nykh patologiy. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Profilaktika raka sheyki matki: vzglyad v budushchee». Moscow; 2008. russian.

4. Golubkova OV. Profilaktika raka sheyki matki. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Profilaktika raka sheyki matki: vzglyad v budushchee». Moscow; 2008. Russain.

5. Ovsyannikova TV, Asriyan YaB. Disgormonal'naya patologiya molochnykh zhelez. Prakticheskoe rukovodstvo po klinicheskoy ginekologii: Uchebn. posobie / Pod red. chl. korr. RAMN, prof. I.S. Sidorovoy, prof. T.V. Ovsyannikovoy. Moscow: MEDpress_inform; 2006. Russian.

6. Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2001. Russian.

7. Sheshukova NA. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu vospalitel'nykh protsessov genitaliy. Prakticheskoe rukovodstvo po klinicheskoy ginekologii: Uchebn. posobie / Pod red. chl. korr. RAMN, prof. I.S. Sidorovoy, prof. T.V. Ovsyannikovoy. Moscow: MEDpress_inform; 2006. Russian.

8. Errol R Norvitts, Dzhon O. Shordzh naglyadnye akusherstvo i ginekologiya; 2003. Russian.

УДК546.77: 591.149.1 – 616.447-089.87

ВЛИЯНИЕ МОЛИБДАТА АММОНИЯ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Э. Р. МЕЛИКОВА, В. Б. БРИН

ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019

Аннотация. Постоянное загрязнение окружающей среды повышает содержание ксенобиотиков в воздухе, почве, воде и способствует их поступлению в организм. Повышенное содержание молибдена в окружающей среде оказывает патогенное влияние на организм человека. Известно, что выведение металлов в основном идет через почки, при этом содержание ксенобиотика в моче может оказывать патогенное влияние на функцию почек. Это порождает интерес к изучению функции почек, в условиях повышенного поступления металлов в организме.

Целью данной работы было изучение влияния экспериментальной гипокальциемии на изменения мочеобразовательной функции почек при хронической молибденовой интоксикации.

Материалы и методы. Опыты проводили на крысах – самцах линии Вистар. Хроническую молибденовую интоксикацию у экспериментальных животных вызывали путем внутрижелудочного введения раствора молибдата аммония в дозе 50мг/ кг.,в течении месяца. Экспериментальную гипокальциемию создавали путем удаления паращитовидных желез.

Результаты. Показано, что при изолированном введении молибдата аммония отмечается уменьшение скорости клубочковой фильтрации, а в сочетанной с паратиреоидэктомией модели показатель приходит в норму. Канальцевая реабсорбция воды, экскреция кальция и белка выражены в меньшей степени, чем при изолированном введении молибдата аммония. Осмолярность мочи также имела тенденцию к уменьшени.

Выводы. Экспериментальная гипокальциемия уменьшает почечные проявления хронической молибденовой интоксикации.

Ключевые слова: тяжелые металлы, гипопаратиреоз, гипокальциемия, молибдат аммония.

THE EFFECTS OF AMMONIUM MOLYBDATE ON RENAL FUNCTION IN THE RATS AFTER PARATHYREOIDECTOMY

E. R. MELIKOVA, V.B. BRIN

North Ossetian State Medical Academy, 362019, Russia, Vladikavkaz, Pushkin Street, 40

Abstract. The constant pollution of the environment increases the content of xenobiotics in the air, soil, water and contributes to their entry into the organism. Increased content of molybdenum in the environment has pathogenic effect on the human organism. It is known that the excretion of metals is mainly via the kidney, while the content of the xenobiotics in the urine may have pathogenic effects on renal function. It is of interest to study the renal functions in conditions of inflow metals in the organism.

The aim of this work was to study the effect of experimental hypocalcaemia on uropoisis renal function at the chronic molybdenum intoxication.

Materials and methods. Experiments were carried out on Wistar-rats. Chronic molybdenum intoxication in experimental animals was caused by intragastric injection of ammonium molybdate solution in the dose of 50mg/kg. during 1 month. Experimental hypocalcaemia was created by the parathyroidectomy.

Results. It was noted that when a stand-alone injection of ammonium molybdate glomerular filtration rate is reduced. In the model combined with parathyroidectomy this indicator comes back to normal. Tubular water reabsorption, urinary excretion of calcium and

protein are less pronounced than in the isolated introduction ammonium molybdate. Urine osmolarity also had a tendency to decrease.

Conclusions. Experimental hypocalcaemia reduces the renal manifestations of chronic molybdenum intoxication.

Key words: heavy metals, hypoparathyroisis, hypocalcaemia, ammonium molybdate.

Молибден относится к эссенциальным микроэлементам. Являясь составной частью ряда ферментов (ксантиноксидаза, альдегидоксидаза, сульфитоксидаза), он влияет на многие стороны обмена веществ в организме. Однако поступление в организм молибдена в количествах, превышающих ПДК, является фактором риска для здоровья населения [3,5]. Повышенное содержание этого ксенобиотика в биосредах оказывает патогенное влияние, прежде всего на почки, как главный экскреторный орган [1].

Известно влияние измененного гомеостазиса кальция на токсические эффекты и накопление в тканях свинца и кадмия [2,4].

Цель исследования – изучение влияния экспериментальной гипокальциемии на мочеобразовательную функцию почек при хронической молибденовой интоксикации.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г. Опытные животные в период исследований содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к воде и пище. Световой режим – естественный.

Крысы были разделены на 4 группы:

1.Интактные крысы;

2.Крысы с интрагастральным введением молибдата аммония в дозе 50 мг/кг;

3.Крысы с экспериментальным гипопаратиреозом;

4.Крысы с интрагастральным введением молибдата аммония на фоне экспериментальной гипокальциемии (гипопаратиреоз).

При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г.).

Модель гипопаратиреоза в эксперименте у крыс создавали путем удаления паращитовидных желёз электрокаутером под тиопенталовым наркозом. Раствор молибдата аммония вводили через месяц после паратиреоидэктомии внутрижелудочно в дозировке 50 мг/кг. Для сбора мочи животные помещались в обменные клетки на 6 часов. В условиях спонтанного диуреза определяли объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитывали канальцевую реабсорбцию воды. Содержание Na и K в моче и плазме определяли методом пламенной фотометрии, с помощью пламенного анализатора жидкостей ПФА-378, концентрацию кальция, креатинина, белка определяли спектрофотометрически (PV 1251C) с помощью наборов «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», ООО «Агат-Мед» (г. Москва, Россия.) Результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с использованием программы Prism 5.0 и Excel.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения водовыделительной функции почек было установлено (табл.), что у крыс при моделировании хронической молибденовой интоксикации в течение месяца происходило, относительно фоновых значений, достоверное ($p<0,001$) увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза за счет снижение канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), несмотря на одновременное уменьшение скорости клубочковой фильтрации ($p<0,01$).

При изучении ионовыделительной функции почек выявлялось, несмотря на уменьшение фильтрационного заряда натрия ($p<0,01$), повышение его экскреции ($p<0,05$), вследствие достоверного ($p<0,01$) снижения канальцевой реабсорбции катиона (рис.1). Содержание натрия в плазме крови имело тенденцию к снижению. Экскреция кальция у крыс на фоне хронической молибденовой интоксикации увеличивалась ($p<0,001$) в результате снижения его канальцевой реабсорбции (рис. 2), при этом содержание кальция в плазме крови было повышено.

Одновременно с этими изменениями отмечалась протеинурия (рис. 3) и уменьшение осмолярность мочи [1].

Опыты показали (табл.), что паратиреоидэктомия уже через 1 месяц приводит к увеличению объема 6-часового спонтанного диуреза ($p<0,001$) вследствие достоверного снижения канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), что соответствует данным полученным ранее в нашей лаборатории при воспроизведении модели гипопаратиреоза [2]. У оперированных крыс отмечалась (рис.2) гипокальциурия ($p<0,05$) при уменьшении фильтрационного заряда кальция ($p<0,05$) вследствие гипокальциемии, относительно фоновых значений. Содержание белка в моче увеличивалось относительно фоновых значений (рис. 3). Осмолярность мочи у паратиреоидэктомированных крыс уменьшалась.

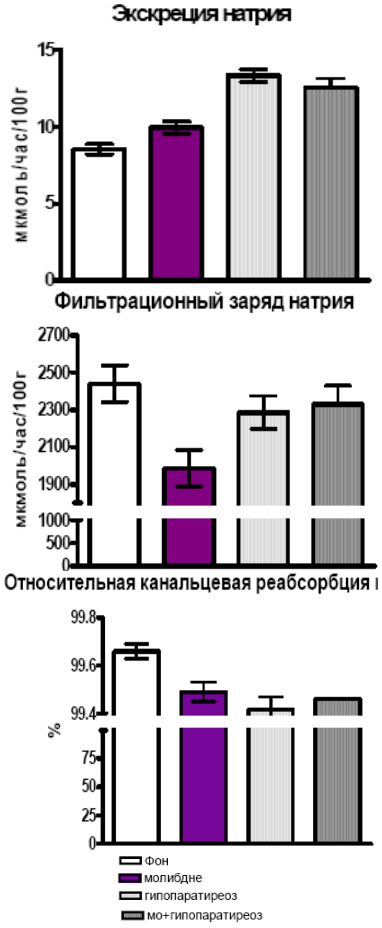


Рис. 1. Показатели почечной обработки натрия у паратиреоидэктомированных крыс при молибденовой интоксикации в условиях спонтанного диуреза

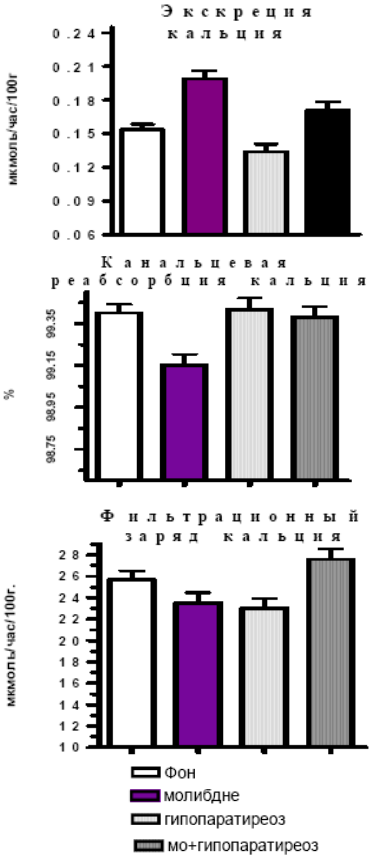


Рис. 2. Показатели почечной обработки кальция у паратиреоидэктомированных крыс при молибденовой интоксикации в условиях спонтанного диуреза

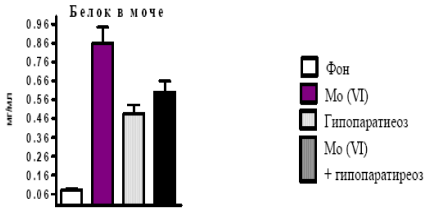


Рис. 3. Уровень протеинурии у паратиреоидэктомированных крыс при молибденовой интоксикации в условиях спонтанного диурез

Внутрижелудочное введение молибдата аммония паратиреоидэктомированным животным приводило к увеличению спонтанного диуреза относительно интактных крыс (p<0,001). Скорость клубочковой фильтрации была достоверно (p<0,01) выше, чем у животных при изолированном введении молибдена, но не отличалась от фоновых значений (табл.). Экскреция натрия в сочетанной с паратиреоидэктомией модели была выше, чем в группе с изолированным введением металла (p<0,01), вследствие угнетения его реабсорбции (p<0,05), при этом фильтрационный заряд находился в пределах фоновых значений (рис. 1).

Экскреция кальция в данной модели достоверно не отличалась от фоновых значений, в тоже время была достоверно ниже, чем у молибденовых крыс (p<0,05) и достоверно выше, чем у паратиреоидэктомированных (p<0,01). Восстановление экскреции катиона было обусловлено нормализацией канальцевой реабсорбции кальция и уровнем его фильтрационного заряда (рис. 2). Концентрация кальция в плазме крови достоверно повышалась относительно фоновых данных (p<0,05), но менее выраженно, чем при молибденовой интоксикации. Выявлялась протеинурия, но ее уровень был достоверно ниже (рис. 3), чем у животных при молибденовой интоксикации (p<0,05).

Таблица

Изменение процессов мочеобразования под влиянием молибденовой интоксикации и паратиреоидэктомии

Условия опыта	Процессы мочеобразования		
	Диурез мл/час/100г	Скорость клубочковой фильтрации, мл/час/100г	Канальцевая реабсорбция воды, %
Группа №1	0,06±0,004	17,94±0,57	99,62±0,036
Группа №2	0,13±0,004*	14,94±0,72*	99,11±0,044*
Группа №3	0,12±0,05*	17,42±0,60	99,39±0,043*
Группа №4	0,14±0,007*	17,94±0,68**	99,22±0,045*

Примечание: * – достоверное изменение по сравнению с интактными крысами; ** – достоверное изменение по сравнению с группой №2

Выводы. Экспериментальная гипокальцеимия, моделируемая у крыс удалением околощитовидных желёз при хронической молибденовой интоксикации мало сказывается на объеме спонтанного диуреза, но способствует менее выраженным изменениям клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды, экскреции кальция и протеинурии.

Литература

1. Почечные проявления хронической молибденовой интоксикации / Ж.К. Албегова [и др.] // Вестник международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности.– 2010.– Т. 15.– № 4.– С. 85–88.

2. Ахполова, В.О. Свинцовая нефропатия в условиях измененного кальциевого обмена / В.О. Ахполова, В.Б. Брин.– Германия: Lab Lambert Academic Publishing. GmbH @ Co., 2013.– 94 с.

3. Реутова, Н.В. Анализ заболеваемости населения в районе расположения вольфрам-молибденового комбината / Н.В. Реутова // Гигиена и санитария.– 2007.– №4.– С. 13–15.

4. Хадарцева, М.П. Кадмиевая нефропатия в условиях измененного обмена кальция / М.П. Хадарцева, В.Б. Брин.– Германия: Lab Lambert Academic Publishing. GmbH @ Co., 2012.– 105 с.

5. Шерхов, З.Х. Изменение адаптивных возможностей сердца под действием молибдена / З.Х. Шерхов, Х.И. Шерхов, Ф.В. Шаваева, Л.К. Шерхова // International on Immunorehabilitation.– 2009.– Т. 11.– №1.– С. 148–149.

References

1. Albegova ZhK, Brin VB, Gagloeva EM, Zaks TV, Botsieva NV. Pochechnye proyavleniya khronicheskoy molibdenovoy intoksikatsii. Vestnik mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti. 2010;15(4):85-8. Russian.

2. Akhpolova VO, Brin VB. Svintsovaya nefropatiya v usloviyakh izmenennogo kal'tsievogo obmena. Germaniya: Lab Lambert Academic Publishing. GmbH @ Co.; 2013. Russian.

3. Reutova NV. Analiz zabolevaemosti naseleniya v rayone raspolozheniya vol'fram-molibdenovogo kombinata. Gigiena i sanitariya. 2007;4:13-5. Russian.

4. Khadartseva MP. Brin VB. Kadmievaya nefropatiya v usloviyakh izmenennogo obmena kal'tsiya. Germaniya: Lab Lambert Academic Publishing. GmbH @ Co.; 2012. Russian.

5. Sherkhov ZKh, Sherkhov KhI, Shavaeva FV, Sherkhova LK. Izmenenie adaptivnykh vozmozhnostey serdtsa pod deystviem molibdena. International on Immunorehabilitation. 2009;11(1):148-9. Russian.

УДК 612.821

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕПЛОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ПОСЛЕ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Н.А. ФУДИН*, С.Я. КЛАССИНА*, Ю.Е. ВАГИН**

** Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Моховая, д.11, строение 4, г. Москва, Россия, 125009*
*** Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8, стр.2., г. Москва, Россия, 119991*

Аннотация. Целью настоящего исследования являлось изучение эффектов ритмических тепловых воздействий как средства восстановления человека после интенсивных физических нагрузок. В обследовании приняли участие молодые мужчины с различным уровнем физической подготовки. Каждый испытуемый принимал участие в двух обследованиях, причем в каждом из них ему предлагалась возрастающая по интенсивности физическая нагрузка на велоэргометре до отказа. Нагрузочное тестирование осуществлялась на фоне постоянной скорости вращения педалей. Однако в первом обследовании восстановление после физической нагрузки происходило в седле велоэргометра в состоянии покоя, а во втором - также в седле велоэргометра, но уже на фоне воздействия ритмических тепловых стимулов. Ритмические тепловые стимулы, температура которых равнялась 30 градусов по Цельсию, подавали с теплового элемента, который размещался в области носогубного треугольника испытуемого. Тепловой элемент включался на вдохе и выключался на выдохе, что позволяло испытуемому подсознательно регулировать подачу тепла путем изменения паттерна дыхания. Нагрузочное тестирование велось под контролем электрокардиографии и измерения артериального давления. Анализ полученного материала показал, что ритмические тепловые воздействия, являясь нелекарственным средством воздействия, могут быть использованы как средство восстановления состояния человека после интенсивной физической нагрузки. При восстановлении на фоне ритмических тепловых воздействий у испытуемого улучшается субъективное самочувствие, нормализуется вегетативный баланс, снижается частота сердечных сокращений, сохраняется должный уровень физической работоспособности. Установлено, что восстановление на фоне РТВ в большей степени может быть рекомендовано симпатикотоникам, поскольку у них на фоне РТВ отмечалось выраженное ослабление симпатических влияний на сердце, а сам процесс восстановления характеризовался более выраженным снижением ЧСС и завершался к 6-ой минуте.

Ключевые слова: интенсивные физические нагрузки, нагрузочное тестирование до отказа, восстановление, ритмические тепловые воздействия.

RHYTHMIC THERMAL IMPACTS AS A MEANS OF RESTORING PERSONS ENGAGED IN PHYSICAL TRAINING AND SPORT AFTER INTENSIVE PHYSICAL ACTIVITY

N.A. FUDIN, S.YA. KLASSINA, YU.YE. VAGINE

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125009, Russia, Moscow, street Mokhovaya, 11, Building 4
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russia, Moscow, street Trubetskaya 8, Building 2.

Abstract. The aim of this study was to investigate the effects of rhythmic thermal effects as a means of person's recovery after intense exercises. Young men with different physical training levels attended the survey. Every subject took part in the two surveys, and in each of them he was offered an increasing in intensity physical activity on a cycle ergometer to failure. Load testing was carried out on the background of constant cadence. However, in the first survey recovery after exercise happened in the saddle ergometer at rest, and in the second - also in the saddle of a bicycle ergometer, but already against the background of the impact of rhythmic thermal incentives. Rhythmic thermal incentives, which temperature is averaged about 30 degrees Celsius, were served with a thermal element, which is housed in the nasolabial triangle of the tested person. The thermal element was turned on for inspiration and off as you exhale. It was allowed to subject subconsciously to regulate the supply of heat by changing the breath pattern. Load testing process was monitoring by ECG and blood pressure measurement. Analysis of the material showed, that the rhythmic thermal impacts might be the effective non-drug method. It may be used to rehabilitate the human functional state after intensive physical activity.

When restoring the background of rhythmic thermal impacts of the test improving the subjective well-being, normalization of vegetative balance, reduced the heart rate is a certain level of physical performance.

It is established that recovery amid RTI is more likely to be recommended to the persons with high tone of the sympathetic nervous system, since against the background of RTI a marked weakening of the sympathetic effects on the heart was noted, while the recovery process was characterized by more pronounced reduction in heart rate and ended the 6th minute.

Key words: intensive physical activity, load testing to capacity, recovery, rhythmic thermal impacts.

Интенсивные физические нагрузки при занятиях спортом обязательно должны чередоваться с быстрым и полноценным восстановлением функционального состояния спортсменов. Умение спортсмена восстанавливаться после интенсивной физической нагрузки является залогом его высокой спортивной результативности и сохранения здоровья. В связи с этим поиск методов и средств нелекарственной коррекции функционального состояния и восстановления спортсменов является актуальной задачей, имеющей большую практическую значимость.

Известно, что у спортсменов интенсивные физические нагрузки сопровождаются ростом уровня психоэмоцио-

нального стресса [7]. В связи с этим в программу восстановления функционального состояния спортсмена включают те или иные реабилитационные методики, позволяющие преодолеть возникшие постстрессорные нарушения, причем предпочтение отдается нелекарственным методам воздействия [1,5]. Установлено, что локальные ритмические тепловые воздействия, синхронизированные с ритмом дыхания, способствуют ослаблению симпатических влияний на сердце человека [3,4].

Цель исследования – выявление эффектов ритмических тепловых воздействий как средства восстановления функционального состояния лиц, занимающихся физической культурой и спортом, после интенсивных физических нагрузок.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 19 молодых людей мужского пола в возрасте 18-27 лет с различным уровнем физической подготовки (спортсмены и лица, занимающиеся физической культурой). Каждый испытуемый принимал участие в двух обследованиях, причем в каждом из них ему предлагалась возрастающая по интенсивности этапно-дозированная физическая нагрузка на велоэргометре до отказа. Однако в первом обследовании после предъявления нагрузки восстановление происходило естественным образом (сидя в седле велоэргометра, не вращая педали), а во втором – также сидя в седле велоэргометра, но уже на фоне *ритмических тепловых воздействий* (РТВ). Время восстановления в обоих случаях составляло 6 минут.

Ритмические тепловые стимулы подавали с прибора «Вита-Терм» («Нейрософт», Иваново), тепловой элемент (термод) которого был укреплен в области носогубного треугольника испытуемого. Температура теплового стимула выставлялась равной 30 град. С. Термод включался на вдохе и выключался на выдохе, что позволяло испытуемому подсознательно регулировать подачу тепла путем изменения паттерна дыхания.

В результате испытуемый пребывал в следующих функциональных состояниях:

- «Фон» (2,5 мин), при этом испытуемый сидел в седле велоэргометра, не вращая педали.
- Блок ступенчато-дозированной физической нагрузки, где мощность первой ступени нагрузки всегда была 60 Вт, а мощности последующих ступеней нагрузки последовательно увеличивались с шагом 10 Вт до отказа испытуемого (нагрузка N max). Заметим, что нагрузочное тестирование проводилось на фоне постоянной скорости вращения педалей – 7 км/час, а длительность нагрузочного тестирования определялась отказом самого испытуемого от дальнейшей нагрузки.
- Восстановление (6 минут). В первом обследовании («без РТВ») при восстановлении испытуемый прекращал вращать педали и сидел спокойно в седле велоэргометра, а во 2-ом обследовании отдых в кресле велоэргометра происходил уже на фоне ритмического теплового воздействия («с РТВ»).

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «Sports Art 5005», а само нагрузочное тестирование велось под контролем электрокардиографии (2-е отведение по Небу) с использованием компьютерного комплекса «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Россия). В результате это позволило в фоне, на каждой ступени нагрузки и в период восстановления зарегистрировать следующие физиологические показатели: ЧСС, уд/мин и показатели спектрального анализа (TP, мс^2 , VLF, мс2, LF, мс^2, HF, мс^2, LF norm, n.u., HF norm, n.u., LF/HF, %VLF, %LF, %HF) в состояниях «фон» и при восстановлении [8]. Для регистрации реальной скорости вращения педалей (V, км/час) был использован прибор «SIGMA – bc-509″ (Germany), датчик которого крепился к педали велоэргометра.

Кроме того, в фоне и на 1-ой, 3-ей и 6-ой минуте восстановления измеряли АД (мм рт. ст), оценивали уровень субъективного самочувствия в 5-тибальной шкале (sam, баллы), фиксировали субъективные жалобы.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием статистического пакета «Statistica 6.0». Для оценки достоверности различий показателей и уровней значимости коэффициентов корреляций использовали параметрические и непараметрические критерии Вилкоксона и Стьюдента, а для межгрупповых различий – непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных психологических и вегетативных показателей показал, что использование РТВ в процессе восстановления человека после интенсивной физической нагрузки до отказа оказало модулирующее влияние на психологическую сферу испытуемых, вегетативный баланс, функционирование сердечно-сосудистой системы.

Полагаем, что субъективное самочувствие человека – интегральный показатель его функционального состояния. До, сразу после физической нагрузки и после восстановления испытуемых опрашивали на предмет оценки их самочувствия, в 5-ти-бальной шкале. В табл. 1 приведены средние значения оценок субъективного самочувствия у испытуемых в фоне, в момент отказа от физической нагрузки и после 6-тиминутного восстановления (с РТВ и без РТВ).

Таблица 1

Уровень субъективного самочувствия испытуемых (баллы) в фоне, в момент отказа от дальнейшей физической нагрузки, после восстановления без РТВ и на фоне ритмического теплового воздействия (восстановление с РТВ)

	фон	отказ от дальнейшей нагрузки	после восстановления
восстановление без РТВ	4,6±0,12	3,4±0,2*	4,5±0,14
Восстановление с РТВ	4,6±0,11	3,5±0,2*	4,7±0,11

Примечание: * – $p<0,05$ по отношению к фону (непараметрический критерий Вилкоксона)

Видно, что интенсивная физическая нагрузка до отказа способствует резкому снижению субъективного самочувствия испытуемых ($p<0,05$), однако после 6-тиминутного восстановления как без РТВ, так и с использованием РТВ, уровень самочувствия обнаруживает тенденцию к восстановлению практически до исходного уровня. Так, при восстановлении на фоне РТВ уровень субъективного самочувствия составил 4,7±0,11 балла против 4,5±0,14 без РТВ (табл.1). Более того, после восстановления с РТВ уровень самочувствия стал даже выше исходного уровня, что свидетельствует в пользу РТВ как средства восстановления.

Самоотчеты испытуемых после 6-ти минутного восстановления выявили, что если после естественного восстановления (без РТВ) испытуемые жаловались на усталость, пульсации в височной области, одышку, то после восстановления на фоне РТВ испытуемые отмечали чувство легкости (2 чел), приятного тепла (4 чел), повышение активности (5 чел), ясности в голове (1 чел), чувство бодрости (2 чел), чувство отдыха (1 чел), и только 4 человека пожаловались на ощущение расслабленности. Таким образом, восстановле-

ние на фоне РТВ способствует улучшению субъективного самочувствия.

Влияние РТВ нашло свое отражение и в динамике вегетативных показателей. На рисунке 1 представлены гистограммы средних значений систолического артериального давления (АДС, мм рт. ст.), *частоты сердечных сокращений* (ЧСС, уд/мин), *вегетативного индекса Кердо* (ВИК, %) [6] и *минутного объема кровообращения* (МОК, *л*/мин) у испытуемых в фоне, в момент отказа от нагрузки и после восстановления. Видно, что интенсивная физическая нагрузка до отказа вызывает резкое усиление симпатических влияний на сердце испытуемых. Это нашло свое отражение в достоверном увеличении АДС с 119,8±3,5 до 150,1±4,5 мм рт.ст. (p<0,05), ЧСС с 78,6±2,6 до 151,0±3,8 уд/мин (p<0,05), ВИК с 1,3±3,7 до 48,9±2,3 % (p<0,05), МОК с 5,0±0,2 до 11,9±0,6 *л*/мин (p<0,05) как в первом обследовании (восстановление без РТВ), так и в достоверном увеличении АДС с 115,7±2,9 до 134,1±3,4 мм рт.ст. (p<0,05), ЧСС с 81,4±3,1 до 151,4±4,7 уд/мин (p<0,05), ВИК с 15,2±2,7 до 52,1±1,9% (p<0,05), МОК с 7,0±0,2 до 11,5±0,5 *л*/мин (p<0,05) во втором обследовании (восстановление с РТВ).

Нетрудно понять, что динамика этих показателей после нагрузки полностью зависела от способа восстановления – с РТВ или без РТВ. Так, восстановление испытуемых на фоне РТВ оказалось более эффективным, чем восстановление без РТВ, поскольку после нагрузки уровень *систолического артериального давления* (АДС) снизился и составил 114±3,1 мм рт.ст. (относительный сдвиг среднего составил – 14,9%) против 119,9±2,5 мм рт.ст. (относительный сдвиг среднего составил – 20,1%), однако в обоих случаях АДС практически вернулось к фоновому уровню. ЧСС была достоверно ниже и составила 94,3±3,5 (относительный сдвиг среднего составил – 37,71%) против 102,5±3,0 уд/мин (p<0,05, относительный сдвиг среднего составил – 32,1%), значение ВИК также было меньше и составило 25,8±2,9% (относительный сдвиг среднего составил – 50,4%) против 28,9±1,9% (относительный сдвиг среднего составил – 40,8%), а показатель МОК, наоборот, был достоверно больше и составил 6,5±0,2 (относительный сдвиг среднего составил – 43,4%) против 5,7±0,2 *л*/мин (p<0,05, (относительный сдвиг среднего составил – 52,1%)). Отсюда следует, что РТВ способствуют ослаблению симпатических влияний на сердце, значимо снижают ЧСС и МОК после физической нагрузки. Однако тот факт, что уровень МОК после восстановления с РТВ был достоверно выше, чем при восстановлении без РТВ, позволяет говорить о сохранении более высокого уровня физической работоспособности испытуемых [2]. Таким образом, ритмические тепловые воздействия являются эффективным средством восстановления функционального состояния человека после интенсивной физической нагрузки.

Для изучения влияния РТВ на смещение вегетативного баланса проведен спектральный анализ ритма сердца испытуемых при восстановлении после интенсивной физической нагрузки. На рис. 2 представлены гистограммы средних значений показателей спектрального анализа ритма сердца у испытуемых в фоне (белые столбики) и после восстановления (белые штрихованные столбики). Видно, что при естественном восстановлении (без РТВ) обнаруживается тенденция к снижению полной спектральной мощности кардиоритма (ТР) с 5892±768 до 4158±1196, что можно рассматривать как ее нормализацию. Меняются компоненты спектрального ритма: достоверно увеличивается показатель %VLF с 38,3±3,2 до 55,1±3.3% (p<0,05), достоверно снижаются показатели %LF с 45,4±2,7 до 35,2±2,7% (p<0,05) и показатель %HF с 16,4±1,7 до 9,8±1,2% (p<0,05).

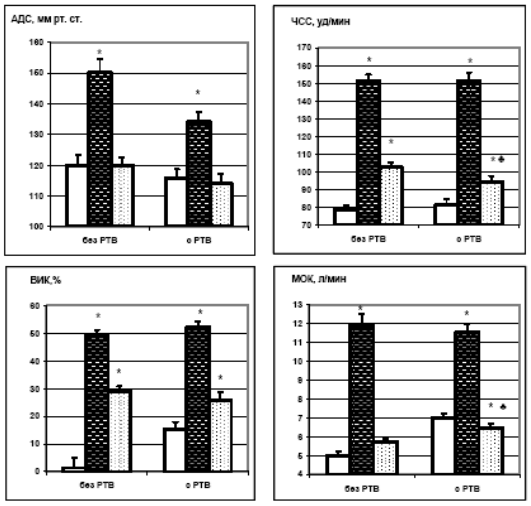


Рис.1. Средние значения систолического артериального давления (АДС, мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), вегетативного индекса Кердо (ВИК,%) и минутного объема кровообращения (МОК, *л*/мин) у испытуемых в фоне (белые столбики), при отказе от нагрузки (черные штрихованные столбики) и после восстановления (белые штрихованные столбики).
Примечание: * – p<0,05 по отношению к фону, ♣ – p<0,5 различие одноименных показателей при восстановлении без РТВ и с РТВ.

Такого рода динамика однозначно свидетельствует в пользу усиления симпатических влияний на сердце испытуемых при восстановлении без РТВ. Заметим, что достоверное повышение ЧСС (p<0,05) и ВИК (p<0,05) по отношению к фону также однозначно свидетельствует в пользу усиления симпатических влияний при восстановлении без РТВ (рис.1).

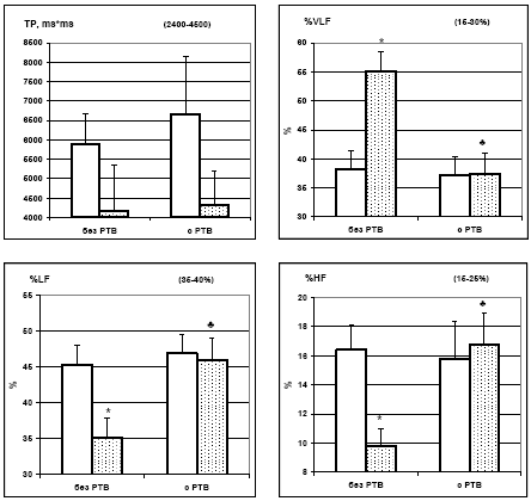


Рис.2. Средние значения показателей спектрального анализа ритма сердца у испытуемых в фоне (белые столбики) и после восстановления (белые штрихованные столбики). Примечание: * – p<0,05 по отношению к фону, ♣ – p<0,5 различие одноименных показателей при восстановлении без РТВ и с РТВ. В правом верхнем углу каждого рисунка в скобках приведен диапазон нормы показателя

При восстановлении на фоне РТВ полная спектральная мощность кардиоритма (ТР) также нормализуется. На фоне стабилизации показателя %VLF отмечается слабая тенденция к снижению показателя %LF и тенденция к повышению показателя %HF. Все это заставляет думать, что РТВ на фоне снижения полной спектральной мощности кардиоритма

способствуют сохранению исходного соотношения отдельных составляющих спектра. Однако необходимо подчеркнуть, что после восстановления на фоне РТВ доля HF-волн составила 16,7±2,2%, что было достоверно больше, чем при восстановлении без РТВ – %HF=9,8±1,2% (p<0,05). Отсюда следует, что если при восстановлении без РТВ уровень симпатических влияний на сердце достоверно усиливается (p<0,05), то при восстановлении с РТВ, наоборот, отмечается слабая тенденция к снижению симпатических влияний.

РТВ меняют характер восстановительного процесса во времени. На рис.3а представлена динамика средних значений ЧСС в фоне («фон»), в момент отказа от нагрузки (N max), а также после первой («в1»), третьей («в3») и шестой минуты («в6») восстановления.

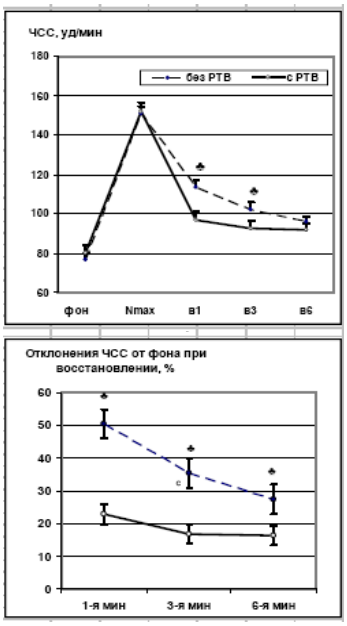


Рис. 3 Средние значения ЧСС в фоне («фон»), в момент отказа от нагрузки (N max), а также после первой («в1»), третьей («в3») и шестой минуты («6») восстановления (а), относительные отклонения ЧСС от фонового уровня в % после первой («в1»), третьей («в3») и шестой минуты («в6») восстановления (б). Примечание: ♣ – p<0,5 различие показателей при восстановлении без РТВ (пунктирная линия) и с РТВ (сплошная линия)

Из рисунка видно, что как без РТВ, так и с РТВ процесс восстановления сопровождается снижением ЧСС. Уже на первой минуте восстановления («в1») отмечается резкое снижение ЧСС, причем при восстановлении с РТВ снижение ЧСС носит более выраженный характер. Так, при восстановлении на фоне РТВ к концу первой минуты восстановления ЧСС составила 96,9±3,7 против 113,4±3,8 уд/мин при восстановлении без РТВ (p<0,05). Для второй минуты восстановления ЧСС составила 92,6±3,7 против 102,2±2,4 уд/мин (p<0,05) соответственно. Зато к концу 6-ой минуты восстановления различие ЧСС при этих двух способах восстановления стали уже незначимы, хотя полного восстановления так и не произошло.

На рис.3.б представлены относительные отклонения ЧСС от фонового уровня (%) после первой («в1»), третьей («в3») и шестой минуты («в6») восстановления. Видно, что при РТВ отклонения ЧСС от фонового уровня достоверно меньше, чем при восстановлении без РТВ (p<0,05). Таким образом, восстановление на фоне РТВ происходит быстрее и эффективнее, поскольку отклонение ЧСС от фонового уровня на 6-ой минуте было меньше и составило 16±3% против 27,4± 4,5% (p<0,05) без РТВ.

Зная, что РТВ оказывает воздействие на вегетативный тонус обследуемого, нами проведен индивидуально-типологический анализ на основе исходно-преобладающего вегетативного тонуса испытуемых. Из общей группы обследуемых на основе фоновых значений индекса Кердо (ВИК, %) выделены 2 подгруппы: симпатикотоники (6 человек, ВИК > 10%) и ваготоники (4 человек, ВИК < -10%). При восстановлении на фоне РТВ у лиц этих групп отмечались разнонаправленные изменения показателя %HF, а повышение показателя %HF однозначно трактуется как усиление парасимпатических влияний на сердце [8]. Так, если у симпатикотоников после восстановления показатель %HF по сравнению с фоном имел тенденцию к увеличению с 13±2,1% до 19±5,6%, то у ваготоников, наоборот, он имел тенденцию к снижению с 26±9,4% до 16±3,9%. Помня, что диапазон нормы показателя %HF составляет 15-25%, то направленность этих изменений позволяет утверждать, что при восстановлении РТВ оказывают нормализующее влияние на вегетативный тонус испытуемых обеих групп.

В таблице 2 представлены отклонения ЧСС от фонового уровня для симпатикотоников и ваготоников.

Таблица 2

Отклонения ЧСС (%) от фонового уровня у симпатикотоников (S, 6 человек) и ваготоников (V, 4 человека) в процессе восстановления на фоне РТВ

Время восстановления	S	V
1-я минута	14,7±2,5%	34,4±14,5% *
3-я минута	10,2±4,7%	30,1±10,3%
6-я минута	8,4±2,4%	27,9±8,6%

Примечание: * – p<0,05 – межгрупповые различия (непараметрический критерий Вилкоксона)

Видно, что что в процессе восстановления у симпатикотоников отклонения ЧСС от фонового уровня меньше, чем у ваготоников. На 1 минуте восстановления эти различия составляют 14,7±2,5% против 34,4±14,5% соответственно и носят достоверный характер (p<0,05), а к 6-ой минуте отклонение ЧСС от фона у симпатикотоников составляет 8,4±2,3%, что позволяет говорить о практически полном восстановлении симпатикотоников на фоне РТВ. Таким образом, восстановление на фоне РТВ в большей степени может быть рекомендовано симпатикотоникам, поскольку у них на фоне РТВ отмечалось выраженное ослабление симпатических влияний на сердце, а сам процесс восстановления характеризовался более выраженным снижением ЧСС и завершался к 6-ой минуте.

Заключение. Интенсивная физическая работа до отказа всегда требует от организма человека мобилизации всех систем, а потому является мощным фактором изменения его функционального состояния. Отказ человека от физической работы и переход в состояние покоя является стимулом к включению механизмов саморегуляции, работа которых направлена на восстановление функционального состояния.

Однако интенсивная физическая работа до отказа ведет к исчерпанию ресурсов человека, а потому последующее естественное восстановление (восстановление без РТВ) не только не способствует нормализации вегетативного баланса испытуемых, а, как показали наши исследования, у них отмечается дальнейшее усиление симпатических влияний на сердце. Полагая, что характер течения восстановительного процесса можно модулировать правильно подобранным внешним нелекарственным воздействием, в работе

были использованы РТВ для восстановления человека после интенсивной физической нагрузки. Показано, что ритмические тепловые стимулы, являясь нелекарственным средством воздействия, могут быть использованы как эффективное средство восстановления состояния человека после интенсивной физической нагрузки, поскольку при восстановлении на фоне РТВ нормализуется вегетативный баланс, быстрее восстанавливается ЧСС, сохраняется высокий уровень физической работоспособности человека, улучшается его субъективное самочувствие. Установлено, что восстановление на фоне РТВ в большей степени может быть рекомендовано симпатикотоникам, поскольку у них на фоне РТВ отмечалось выраженное ослабление симпатических влияний на сердце, а сам процесс восстановления характеризовался более выраженным снижением ЧСС и завершался к 6-ой минуте. Использование РТВ в практике тренировочной и соревновательной деятельности может стать фактором повышения спортивной результативности и позволит сохранить здоровье спортсмена.

Литература

1. Зилов, В.Г. Нелекарственная реабилитация посттравматических стрессовых расстройств различного происхождения / В.Г. Зилов, И.А.Миненко // Вестник международной академии наук (Русская секция).– 2006.– N2.– С.31.

2. Карпман, В.Л. Динамика кровообращения у спортсменов./ В.Л. Карпман, Б.Г. Любина.– М.: Физкультура и спорт, 1982.– 135 с.

3. Классина, С.Я. Комплекс реабилитационных воздействий для компенсации последствий психоэмоционального напряжения / С.Я. Классина // Физиология человека.– 2007.– Т.33.– N5.– С. 54.

4. Классина, С.Я.Ритмические тепловые воздействия как средство повышения результативности спортивной деятельности /С.Я. Классина, Н.А Фудин // Вестник новых медицинских технологий.– 2013.– Т.20.– №3.– С. 125–128.

5. Труфакин, В.А. Психонейроиммунологические эффекты современных психонейротехнологий в преодолении постсрессорных состояний / В.А. Труфакин, Л.И. Афтанас, Н.Б. Морозова, В.И. Покровский // Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам.– М.: Медицина, 2004.– С.121.

6. Фудин, Н.А. Реабилитация постстрессорных нарушений с использованием тепло-холодовых процедур и витаминных комплексов в спорте / Н.А. Фудин, С.Я. Классина, С.В.Чернышев // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19.– №2.– С. 78–81.

7. Ханин, Ю.Л. Стресс и тревога в спорте: Международный сборник научных статей / Ю.Л. Ханин.– М.: 1983.– 288 с.

8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation.– 1996.– V.87.– P.1043.

References

1. Zilov VG, Minenko IA. Nelekarstvennaya reabilitatsiya posttravmaticheskikh stressovykh rasstroystv razlichnogo proiskhozhdeniya. Vestnik mezhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya). 2006;2:31.Russian.

2. Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1982. Russian.

3. Klassina SYa. Kompleks reabilitatsionnykh vozdeystviy dlya kompensatsii posledstviy psikhoemotsio-nal'nogo napryazheniya. Fiziologiya cheloveka. 2007;33(5):54. Russian.

4. Klassina SYa, Fudin NA. Ritmicheskie teplovye vozdeystviya kak sredstvo povysheniya rezul'tativnosti sportivnoy deyatel'nosti [Rhythmic thermal impacts as a means of enhancing of sport activity effectiveness]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(3):125-8. Russian.

5. Trufakin VA, Aftanas LI, Morozova NB, Pokrovskiy VI. Psikhoneyroimmunologicheskie effekty sovremennykh psikhoneyrotekhnologiy v preodolenii postsressornykh sostoyaniy. Rukovodstvo po reabilitatsii lits, podvergshikhsya stressornym nagruzkam. Moscow: Meditsina; 2004. Russian.

6. Fudin NA, Klassina SYa, Chernyshev SV. Reabilitatsiya poststressornykh narusheniy s ispol'zovaniem teplokholodovykh protsedur i vitaminnykh kompleksov v sporte [Method of rehabilitation for post stressor disorders person recovery, including thermo-cooling effects and vitamins in sport]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):78-81. Russian.

7. Khanin YuL. Stress i trevoga v sporte: Mezhdunarodnyy sbornik nauchnykh statey. Moscow; 1983. Russian. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation. 1996;87:1043.

УДК 616.12-008.1-072.7:616.379-008.64

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Е.В.БЛИНОВА, Д.С. БЛИНОВ, С.Г. КРУПНОВ, Н.А. КУРГАНОВ, В.П. БАЛАШОВ, М.А. СОЛОВЬЕВА, Л.Н.СИНГХ, Ю.Н.ЕЛИЗАРОВА, Е.Ю. ГОНЧАРОВ

ФГБОУ ВПО «МГУ ИМ.Н.П. ОГАРЕВА» МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ, ул. Большевитская, 68, г. Саранск, Россия, 430000

Аннотация. Статья освещает опыты на белых мышах и беспородных кошках, которым моделировали инсулинзависимый сахарный диабет путем внутрибрюшинного введения водного раствора стептозотоцина в дозе 15 мг/кг, который разрушает β-клетки поджелудочной железы в течение 14 дней и приводит к повышению глюкозы крови животных на 70-80% по сравнению с интактными особями, а также изучали производное L-глутаминовой кислоты деанола ацеглумат при профилактическом введении внутрижелудочно, которое показало наличие кардиопротекторного эффекта при ишемическом, стрессорном и метаболическом повреждении сердца, что выражалось в снижение летальности мышей с сахарным диабетом подвергнутых 25% иммобилизационному стрессу в течение 28 суток, улучшении адаптации животных к длительной иммобилизации, что под-

тверждает отсутствие снижение массы животных на протяжении эксперимента, препятствие развитию относительной и абсолютной гипертрофии миокарда, отсутствие выраженых деструктивных процессов в сократительных кардиомиоцитах левого желудка животных, увеличение продолжительности жизни животных при моделировании адреналиновых микронекрозов у мышей с сахарным диабетом, улучшением газового и кислотно-основного состава венозной крови, оттекаемой от зоны ишемии сердца кошек с острой ишемией и сахарным диабетом.

Ключевые слова: деанола ацеглумат, иммобилизационный стресс, стрептозотоциновый сахарный диабет, адреналиновые микронекрозы, газовый состав крови.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURE IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL DAMAGE HEART ON THE BACKGROUND OF DIABETES AND CYTOPROTECTOR

E.V.BLINOVA, D.S BLINOV, S.G.KRUPNOV, N.A.KURGANOV, V.P. BALASHOV, M.A.SOLOVVYOVA, L.G. SINGH, U.N.ELIZAROVA, E.U. GONCHAROV

N.P. OGAREV MORDOVIAN STATE UNIVERSITY , 430000, Saransk, Bolshevist st, 68

Abstract. The article highlights the experiments on white mice and purebred cats, which simulated insulin-dependent diabetes by intra-abdominal injection of water solution streptozotocin in the dose of 15 mg/kg, which destroys β-cells of the pancreas within 14 days and leads to increased blood glucose animals by 70-80% compared with intact animals. In the experiment, the authors studied the derivative of L-glutamic acid deanol aceglumate at the preventive intragastric introduction, which showed the presence of cardioprotective effect in the animals with ischemic, stress and metabolic damage to the heart. This was expressed in the reduction of deaths mice with diabetes subjected to 25% immobilization stress in the period of 28 days, and in improving the adaptation of animals to prolonged immobilization. The data obtained are confirmed by the absence of reducing the weight of the animals during the experiment, an obstacle to development of relative and absolute myocardial hypertrophy, lack of pronouced destructive processes in the contractile cardiomyocytes left stomach animals, increased life expectancy, animals when modeling adrenaline micronecrosis in mice with diabetes, improving gas and acid-base composition of venous blood outflow from ischemia heart cats with acute ischemia and diabetes.

Key words: deanol aceglumate, immobilization stress , streptozotocin induced diabetes mellitus, adrenal micronecrosis, gas composition of blood.

В настоящее время кардиоваскулярная патология обусловленная воздействием на миокард факторами ишемической и неишемической природы, продолжает поражать трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая социальную и трудовую сферы их жизнедеятельности, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [5]. В основе метаболического, дисгормонального, стрессорного поражения сердечной мышцы зачастую лежит сахарный диабет, во многом отягощающий течение сердечной патологии [1]. В последние 10–15 лет проблема патогенеза повреждений миокарда различной этиологии, а также ряда других органов обогатилась раскрытием механизма альтерации клеточных структур – важную роль при этом играют расстройства метаболизма, в том числе чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов, нарушения внутриклеточной энергопродукции. Это является патогенетическим обоснованием для использования в клинике различных природных или синтетических ингибиторов свободнорадикальных реакций в качестве препаратов антиоксидантной терапии [3].

Цель исследования – изучение профилактического действия деанола ацеглумата при ишемическом и стрессорном повреждении миокарда животных с сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на белых лабораторных мышах (n=56), беспородных кошках обоего пола (n=28). Лабораторные животные находились в боксированных помещениях на стандартной диете с соблюдением всех правил и Международных рекомендаций Европейской Конвенции по защите животных, используемых при экспериментальных исследованиях и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации. Все манипуляции, сопровождающиеся болью, в обязательном порядке проводили под наркозом. В качестве средства для наркоза использовали тиопентал-натрий в дозе 40-50 мг/кг в/б. Предметом исследования явилось производное L-глутаминовой кислоты – деанола ацеглумат.

На первом этапе мы изучили профилактическую активность деанола ацеглумата у мышей с *сахарным диабетом* (СД), находившихся в условиях длительного иммобилизационного стресса. СД моделировали путем введения водного раствора стрептозотоцина внутрибрюшинно в дозе 15 мг/кг. Через 14 суток у животных забирали кровь и определяли содержания сахара. СД считали сформировавшемся при превышении содержания глюкозы на 70-80% от аналогичного показателя интактных животных, 25% иммобилизационный стресс по И.А. Коломейцевой воспроизводили путем помещения мышей с СД в тесные пеналы ежедневно на 6 часов в течение 28 суток. О влияние стресса судили по летальности, изменению массы мышей и массы сердца животных. А также изучали морфологию сократительных кардиомиоцитов в электронный микроскоп на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФБГОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева» под руководством зав. кафедрой профессора В.П. Балашова.

На втором этапе для оценки профилактического кардиопротекторного действия деанола ацеглумата при ишемическом повреждении мы использовали модель воспроизведения адреналиновых микронекрозов миокарда у мышей с СД, сенсибилизированных эфиром для наркоза по E.N. Moore, J.F. Spear [4]. Для этого адреналина гидрохлорид в дозе 200,0 мкг/кг инъецировали внутрибрюшинно на 15 сутки после однократного внутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина. Предварительно (за 2-3 мин до инъекции катехоламина) проводили интратрахеальную инстилляцию эфира для наркоза в объеме 0,1 мл/кг, с помощью микропипетки. У подопытных животных регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Критерием эффективности на данной модели являлись летальность жи-

вотных, а также частота развития эктопических аритмий и блокад проведения.

На третьем этапе нашей работы мы оценивали влияние деанола ацеглумата при профилактическом введении на pH, газовый состав и буферную емкость венозной крови, оттекающей от зоны острой ишемии сердца кошек с СД. Эксперимент ставили на наркотизированных кошках с сахарным диабетом в условиях управляемого дыхания. После левосторонней торакоперикардиотомии в IV межреберье канюлировали левую венечную вену. В бедренную вену вводили 500 ЕД/кг гепарина. Пробы крови забирали в силиконированные и гепаринизированные капилляры от газового анализатора «Easy BloodGaz» в объеме 0,2 мл. Острую ишемию миокарда вызывали путем перевязки левой нисходящей коронарной артерии. Контрольную пробу крови забирали за 5-10 мин до коронарной окклюзии, опытную – через 45-60 мин после перевязки венечной артерии. Исследовали динамику pH венозной крови, парциального *напряжения кислорода* (pO_2) и *сатурации кислорода* (SaO_2), *парциального напряжения углекислого газа* (pCO_2), карбонатной буферной емкости крови.

Активность деанола ацеглумата сравнивали, в зависимости от используемой экспериментальной модели и поставленных задач, с активностью следующими лекарственных препаратов:

1) с отечественным антиоксидантом – мексидолом. В работе использовали жидкую лекарственную форму этилметилгидроксипиридина сукцината (ООО «Фармасофт», Россия) – официнальный 5% раствор в ампулах по 2 мл;

2) при исследовании антиишемической активности, деанола ацеглумата с активностью неселективного β-адреноблокатора пропранолола («Обзидан» – официнальный 0,1% раствор в ампулах по 5 мл «Isis Pharma», Германия);

3) при изучении стресспротекторной активности в качестве препарата сравнения использовали 9-b-D-рибофуранозил-гипоксантина («ICN-Полифарм», Россия, выпускается в виде официнального 2% раствора в ампулах по 10 мл).

Исследуемое соединение и препараты сравнения испытывали в эквитоксических дозах, пропорциональных 5% и 2,5% показателя LD_{50}, определенного для мышей при соответствующем пути введения. В работе руководствовались принципами биологического переноса доз по Freireich et al [6] и Улановой И.П.

Результаты и их обсуждение. Хроническая гиподинамия приводила к достоверному увеличению летальности мышей, которая составила 31,6%. В группе животных с СД, подвергшимся иммобилизационному стрессу, летальность животных статистически достоверно увеличивалась и составила 53%. Это свидетельствует о том, что СД усугубляет стрессорное воздействие на организм животных, поэтому изучение влияния исследуемого соединения на показатели летальности мышей при СД позволит оценить не только токсические свойства вещества, но и выявить наличие протекторного эффекта.

Препарат сравнения рибоксин не повышал летальность животных с СД, подвергнутых иммобилизационному стрессу. В то же время длительное введение мексидола и деанола ацеглумата мышам с СД приводило к статистически достоверному снижению летальности животных до 25%. Это говорит о том, что исследуемые препараты не только не обладают токсическим действием, но имеют выраженный стресс-протекторный эффект.

Далее мы провели исследования влияние соединений на массу тела мышей с СД, подвергшихся иммобилизационному стрессу, тат как она является интегральным показателем, отражающим адаптационный или дезаптационный характер стресса. Как оказалось стресс в сочетании с СД негативно сказывается на динамике массы, вызывая достоверные снижения на 7, 14 и 21 сутки эксперимента в группе контроля, однако к 28 дню масса животных восстанавливалась и приближалась к исходной, что может свидетельствовать об адаптации мышей к стрессу к концу периода наблюдения. Препарат сравнения рибоксин, вводимый в/б в дозе 50 мг/кг курсом 28 дней мышам с СД на фоне стресса, не вызывал достоверных изменений массы животных по сравнению с контрольной группой. Мексидол в дозе 22 мг/кг в сутки при месячном профилактическом введении у мышей со стрептозотоциновым СД так же, как и предыдущий препарат, не приводил к резким снижениям массы мышей. Животные, получавшие в/ж деанол ацеглумат в дозе 250 мг/кг в течение одного месяца, не имели заметных изменений массы по сравнению с исходной за исключением 21 дня наблюдения, однако к концу эксперимента она была тождественна первоначальной. Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что деанола ацеглумат не нарушают адаптацию животных с СД к иммобилизационному стрессу.

Стресс, как показывают в своих работах многие исследователи [2,4], способен не только влиять на массу животных, но и изменять относительную и абсолютную массу органов мышей с СД.

При проведении исследований было выявлено увеличение абсолютной и относительной массы сердца мышей с стрептозотоциновым СД в условиях длительной гиподинамии, что свидетельствует о формировании истиной гипертрофии миокарда. Механизм развития истиной гипертрофии миокарда у стрессированных животных с СД можно связать с усилением адренергических влияний на сердце при стрессе. Что же касается сердца, деанола ацеглумат препятствует стрессопосредованному увеличению абсолютной массы сердца.

Учитывая это обстоятельство, мы посчитали целесообразным изучить влияние деанола ацеглумата на ультраструктуру кардиомиоцитов мышей с СД в условиях иммобилизационного стресса.

Проявлениями стресса на фоне СД на ультраструктурном уровне являлись многочисленные интерстициальные и внутриклеточные отеки, контрактуры и разволокнение миофибрилл кардиомиоцитов, нарушение нативной структуры митохондрий, набухание элементов саркоплазматического ретикулума. Характерной особенностью миокарда мышей подвергнутых иммобилизационному стрессу и стрептозотоциновому СД являются также множественные инвагинации клеточных ядер, увеличение в них количества гетерохроматина. Негативные изменения отмечали и со стороны эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Их цитоплазма часто выглядела либо уплотненной, либо истонченной. Кроме того, нередко наблюдался отек эндотелиоцитов. Сами капилляры на поперечном срезе имели складчатое строение. Профилактическое введение деанола ацеглумата не только не усугубляла деструктивные процессы в миокарде стрессированных животных с СД, но и заметно улучшало ульраструктуру кардиомиоцитов. Это выражается в поддержании овальной формы ядра, сохранении представленности эухроматина, уменьшении встречаемости миофибрилл с участками пересокращения и зонами дест-

рукции, поддержанием структуры митохондрий, снижением площади внутри- и интерстициального отека.

Представления о существенной роли в развитии острой ишемии миокарда при СД не только первичных стрессовых адренергических реакций, но и так называемого вторичного катехоламинового эффекта за счет высвобождения медиаторов из ишемизированного миокарда, свидетельствуют об актуальности фармакологической коррекции кардиотоксического действия катехоламинов. В связи с этим методом, позволяющим оценить профилактическую антиишемическую активность деанола ацеглумата с одной стороны, и косвенно судить об антиадренергическом действии соединения – с другой, мы выбрали острую интоксикацию мышей со стрептозотоциновым СД адреналина гидрохлоридом, проводимую одновременно с интратрахеальной сенсибилизацией миокарда эфиром для наркоза.

В контрольной серии опытов внутривенное (в/в) введение адреналина гидрохлорида в дозе 100 мкг/кг сопровождалось развитием желудочковой аритмии и блокады проведения у всех животных, что сопровождалось тотальной гибелью мышей на 15-20 минутах опыта вследствие асистолии.

Пропранолол в дозе 1,0 мг/кг достоверно снижал частоту развития нарушений ритма и проводимости, однако не предотвращал летальность животных с СД, причиной которой, как правило, также была асистолия. Мы наблюдали лишь недостоверное увеличение продолжительности жизни мышей, взятых в опыт.

Терапевтический эффект деанола ацеглумата, как и препарата сравнения мексидола в исследуемой дозе, проявлялся в статистически достоверном увеличении времени гибели животных и тенденции к снижению экспериментальной летальности, в то же самое время эктопическая активность в миокарде мышей и нарушения проведения импульса по проводящей системе сердца сохранялась на высоком уровне, близком к контрольным значениям (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность исследуемых соединений при профилактическом введении при адреналиновой интоксикации мышей с сахарным диабетом

№ п/п	Условия опыта, доза (мг/кг/сут)	n	С желудоч-ковой аритмией	С AV блокадой	Погибло мышей	Время гибели
1	Контроль	14	14	14	14	13±3
2	Пропранолол 1,0	14	5[б]	6[б]	11	21±5
3	Мексидол, 22,0	14	12	11	11	64±3*
5	ДА, 250,0	14	11	12	8[б]	74±7*

Примечание: * – отличия от группы контроля достоверны при p<0,05 (критерий t Стьюдента); [б] – отличия от группы контроля достоверны при p<0,05 (критерий χ^2).

Как показано многими авторами [2] специфическим индикатором ишемического повреждения миокарда являются изменение кислотно-основного состояния и газового состава крови, оттекающей от зоны ишемии. В связи с этим нами были проведены исследования влияния деанола ацеглумата на парциальное напряжение кислорода, углекислого газа, сатурацию кислорода, величины pH и карбонатную буферную емкость в системном венозном кровотоке, оттекающим от зоны ишемии миокарда крыс (табл. 2).

В контрольной серии опытов через 45 минут после перевязки левой нисходящей коронарной артерии в крови, оттекающей от зоны ишемии, регистрировали ацидоз (pH составила 7,25±0,06 против 7,32±0,05 в системном кровотоке), снижение карбонатной буферной емкости крови, а также отмечалось повышение парциального напряжение кислорода и углекислого газа. Полученные нами данные свидетельствуют о снижение способности кардиомиоцитов в зоне ишемии к потреблению и утилизации кислорода. В связи с этим и снижается концентрация конечного продукта клеточного дыхания – углекислоты. В то время как сатурация кислорода в венозной крови, оттекающая из очага ишемического повреждения снижается незначительно.

При исследовании венозной крови животных, оттекающей от зоны ишемии, получавших деанол ацеглумат в течение 14 суток в дозе 75 мг/кг в сутки внутрь, была выявлена тенденция к улучшению исследуемых показателей. Так pH крови статистически достоверно повышался, парциальное давление кислорода хотя и не менялось, но значительно снижалась его сатурация. Данное обстоятельство говорит об активации антигипоксических механизмов в зоне ишемии при профилактическом применении деанола ацеглумата, приводящих к более полному расходованию кислорода в клетке. Кроме того емкость карбонатного буфера статистически снижалась, возможно за счет расходования ресурсов клетки на повышение pH. На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что деанола ацеглумат за счет способности вмешиваться в метаболические процессы клетки, улучшают кислотно-основное состояние и газовый состав крови.

Таблица 2

Динамика кислотно-основного и газового состава крови, оттекающей из зоны ишемии сердца кошек со стрептозотоциновым сахарным диабетом при введении деанола ацеглумата

Условия опыта	pH	HCO_3^-, ммоль/л	PCO_2, мм рт. ст	PO_2, мм рт. ст	SaO_2 %
Контроль					
Исходный уровень	7,32±0,05	21,58±0,70	39,33±5,02	45,00±3,16	91,08±0,91
Через 45 мин ОКА	7,25±0,06*	18,36±0,38	48,90±4,74	57,80±3,27	61,94±0,75*
Δ	–0,07±0,02	–3,22±0,35	+9,80±2,23	+12,8±3,4*	– 29,14±1,15
Деанола ацеглумат в/ж 75 мг/кг/сут					
Исходный уровень	7,29±0,03	19,78±0,48	42,68±2,41	40,20±1,48	87,84±2,04
Через 45 мин ОКА	7,40±0,04*	17,96±0,47[а]	33,58±2,40	40,60±1,96	67,34±2,63[б]
Δ	+0,11±0,03	–1,82±0,47	–9,10±1,13	+0,40±0,04	– 20,50±2,32

Примечание: * – отличия от исходных значений достоверны при p<0,05; [а] – отличия от соответствующих значений в контроле достоверны при p<0,05; [б] – отличия от соответствующих исходных значений в контрольной серии достоверны при p<0,05

Выводы:

1. При хронической стрессогенной иммобилизации животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом деанола ацеглумат при профилактическом применении в течение месяца предотвращает гибель животных, препятствует формированию относительной и абсолютной гипертрофии миокарда и патологической перестройке сердца на ультраструктурном уровне.

2. При катехоламиновом повреждении миокарда мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом деанола ацеглумат при профилактическом введении снижает летальность и увеличивают продолжительность жизни животных.

3. В основе реализации кардиопротекторного действия при профилактическом применении деанол ацеглумата при сочетанном – ишемическом и диабетическом – по-

ражении лежит его способность сдерживать процессы перекисного окисления липидов, активировать антиокислительную активность клеток в зоне повреждения, повышать потребление кислорода ишемизированными кардиомиоцитами и ограничивать степень метаболического ацидоза.

Литература

1. Волков, В.И. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / В.И. Волков, С.А. Серик // Здоровье Украины.– 2007.– №1.– С. 7–8.
2. Галенко-Ярошевский, П.А. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда / П.А. Галенко-Ярошевский, В.В. Гацура.– М.: Медицина, 2000.– С. 260–264.
3. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова.– М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.– 343 с.
4. Морфофункциональная характеристика миокарда при экспериментальной патологии и терапии / А.В. Бритик [и др.] // Морфологические ведомости.– 2010.– №1.– С. 18–21.
5. Косарев, В.В. Клиническая фармакология миокардиальных цитопротекторв и их место в терапии ишемической болезни сердца / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Российский медицинский журнал.– 2012.– №4.– С. 187–190.
6. Frerireich, E.J. Quantitative comparioson of toxicity of anticancer agent in mouse, rat, dog, monkey and man / E.J. Freireich, A.S. Cork, S.A. Stass // Cancer chemoter. Repl.– 1966.– Vol. 50.– P. 219–244.

References

1. Volkov VI, Serik SA. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa i sakharnyy diabet. Zdorov'e Ukrainy. 2007;1:7-8. Russian.
2. Galenko-Yaroshevskiy PA, Gatsura VV. Eksperimental'nye aspekty optimizatsii farmakoterapii ostroy ishemii miokarda. M.: Meditsina; 2000. Russian.
3. Zenkov NK, Lankin VZ, Men'shchikova EB. Okislitel'nyy stress: biokhimicheskiy i patofiziologicheskiy aspekty. M.: MAIK «Nauka/Interperiodika»; 2001. Russian.
4. Britik AV, Balashov VP, Blinov DS, Van'kova LV, Blinova EV, Belova LA, Yamashkina LA, Goncharova AYu, Kruglyakov PP. Morfofunktsional'naya kharakteristika miokarda pri eksperimental'noy patologii i terapii. Morfologicheskie vedomosti. 2010;1:18-21. Russian.
5. Kosarev VV, Babanov SA.Klinicheskaya farmakolo-giya miokardial'nykh tsitoprotektorv i ikh mesto v terapii ishemicheskoy bolezni serdtsa. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;4:187-90. Russian.
6. Freireich EJ, Cork AS, Stass SA. Quantitative comparioson of toxicity of anticancer agent in mouse, rat, dog, monkey and man. Cancer chemoter. Repl. 1966;50:219-44.

УДК 57.04. 576. 615

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЧАСТИЦ ЦЕОЛИТСОДЕРЖАЩЕГО ТУФА КУЛИКОВСКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ РАЗМЕРОМ 10-50 МКМ НА ОРГАНИЗМ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

К.С. ГОЛОХВАСТ*, В.В.ЧАЙКА*, С.Ю. БОРИСОВ*, А.А. СЕРГИЕВИЧ**, С.А. ЦЫБАНКОВ***, М.Г. ГАМИДОВ***

** ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», улица Суханова, 8, Владивосток, Россия, 690091*
***ГОАУ ДПО АО «Амурский институт развития образования», ул. Северная, д. 107, г. Благовещенск, Россия, 675000*
****ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный аграрный университет», ул. Политехническая, д. 86 , г. Благовещенск, Амурская область, Россия, 675005*

Аннотация. В работе представлены результаты исследования влияния частиц цеолитсодержащих туфов Куликовского месторождения (Амурская область) размером 10-50 мкм на организм крыс линии Вистар при пероральном введении в течение 14 дней. Показано влияние частиц цеолитов на желудок, кишечник, печень и почки крыс. Все опыты с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинской декларации. Частицы (10-50 мкм) были получены путем дробления цеолитового туфа Куликовского месторождения в щековой дробилке Pulverisette 1 (Fritch, Германия) и просеяны сначала через сито с диаметром ячейки 50 мкм, а затем – через вибрационное сито с диаметром 10 мкм, и оставлена средняя порция. Частиц данного размера в пробе было более 85%. Гистологическое строение ткани желудка, кишечника, печени и почек при световой микроскопии в экспериментальных группах крыс, которым перорально вводились частицы цеолитов Куликовского месторождения не выявило выраженных отличий от контроля. В экспериментальной группе наблюдалась инфильтрация клетками лимфоидного ряда и гипертрофия лимфоидных фолликулов, что обусловлено, по-видимому, иммуногенностью минералов. Выявлялись также единичные некрозы в ткани почек и повышенное слизеобразование в кишечнике.

Ключевые слова: микрочастицы, цеолит, крысы линии Вистар.

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF PARTICLES OF THE ZEOLITIC TUFF IN THE KULIKOVSKY DEPOSIT SIZE OF 10-50 MICRONS ON ORGANISM OF THE WISTAR RATS AT ORAL INTRODUCTION

K.S. GOLOKHVAST*, V.V.CHAYKA*, S.YU. BORISOV*, A.A. SERGIYEVICH **, S.A. TSYBANKOV***, M.G. GAMIDOV***

**Far East Federal University, 690091, Russia, Moscow, street Sukhanov, 8*
***Amur Institute of a Development of Education, 675000, Russia, Blagoveshchensk, street Severnaya, 107*
****Far East State Agrarian University, 675005, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, street Polytechnicheskaya, 86*

Abstract. In the paper results of research of effect of particles zeolitic tuffs in the Kulikovsky deposit (Amur region) in size 10-50

microns on an organism of Wistar rats at oral introduction during 14 days are presented. Effect of particles of zeolites on a stomach, intestines, liver and kidneys of the rats is shown. All experiments with animals was performed with observance of the principles of humanity, set out in the directives of the European community (86/609/EEC) and with the Helsinki Declaration. Particles (10-50 microns) were received by crushing of a zeolitic tuff in the Kulikovsky deposit in a jaw crusher "Pulverisette 1" (Fritch, Germany) and sifted at first through a sieve with a diameter of cell of 50 microns, and then - through a vibration sieve with a diameter of 10 microns, and the average portion is left. Particles of this size in test there were more than 85%. A comparison of the experimental groups of rats, which zeolite particles of the Kulikovsky deposit introduced orally, with the control group showed no apparent distinctions in the histological structure of the tissue of the stomach, intestines, liver and kidneys in light microscopy. In experimental group was observed the infiltration by lymphoid cells and a hypertrophy of lymphoid follicles that is caused, apparently, by an immunogenicity of minerals. Also single necroses in tissues of kidneys and the raised of slime-formation in intestines are presented.

Key words: microparticles, zeolites, Wistar rat.

Минералы и горные породы, в том числе, цеолититовые туфы, широко применяются в разных областях сельского хозяйства и ветеринарии, начиная от кормления животных и заканчивая терапией патологических состояний и рекультивацией земель [2-4,6,7,9-19].

Перед применением цеолиты измельчают разнообразными методами. Обычно используются щековые, молотковые и вальцевые дробилки [7]. Используются для получения микрометровой фракции и ультразвуковые дезинтеграторы [13]. Несомненно, что при помоле образуются фракции разных размеров.

Актуальность данного исследования состоит в том, что вопросы морфологических изменений органов пищеварительного тракта и почек при пероральном воздействии изолированной фракции микрочастиц (10-50 мкм) цеолитовых туфов Куликовского месторождения, часто применяемого в сельском хозяйстве и животноводстве, практически не изучены.

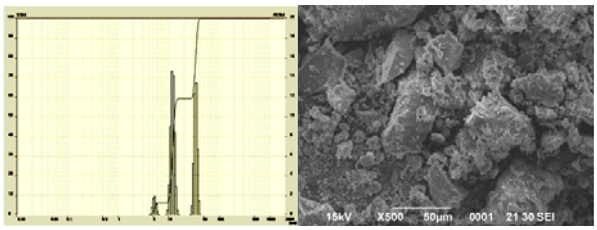
Цель исследования – изучить морфологические изменения в пищеварительном тракте и почках у животных при пероральном применении микрочастиц цеолититовых туфов Куликовского месторождения.

Материалы и методы исследования. Все опыты с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинской декларации. Перед выполнением работ всех животных содержали в одинаковых условиях. Не менее 10 дней перед началом эксперимента крысы получали полноценный пищевой рацион в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (1977).

Для определения влияния цеолитсодержащих туфов (10-50 мкм) на морфологию внутренних органов при пероральном введении использованы самцы крыс линии Вистар (масса 180-200 г). Они получали минералы с пищей в дозировке 1% от массы тела в течении 14 дней. Животных разделяли на 2 экспериментальные группы по 8 особей в каждой, в том числе: «Контроль» – животные, которые не получали минералы и «Куликовское» – крысы, получавшие измельченный туф Куликовского месторождения.

Забор материала осуществлялся после наркотизации крысы внутримышечным введением 0,5 мл 5% раствора кетамина. Блоки фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина "Histoline" (Элемент, Россия), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в парафин "Histomix Extra" (БиоВитрум, Россия). Из полученных блоков готовили полутонкие срезы, окрашивали гематоксилин-эозином, изучали под световым микроскопом “Zeiss Axio Observer A1” (Zeiss, Германия), для фотосъемки – “Axio Cam 3” (Zeiss, Германия) и программу компьютерной морфометрии «AxioVision 4.2».

Частицы (10-50 мкм) были получены путем дробления цеолитового туфа Куликовского месторождения в щековой дробилке Fritch (Германия) и просеяны сначала через сито с диаметром ячейки 50 мкм, а затем – через вибрационное сито с диаметром 10 мкм, и оставлена средняя порция. Частиц данного размера в пробе было более 85% (рис. 1а и б).

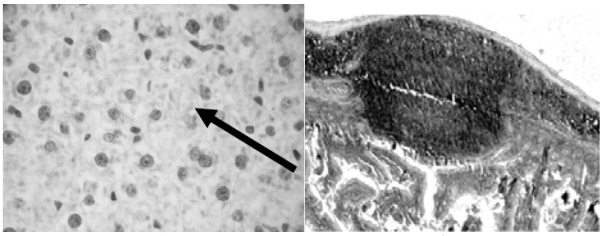


а) б)

Рис. 1. а) Гранулометрическая диаграмма (по оси абсцисс – размер в мкм, по оси ординат – доля частиц определенного размера, график – интегральная функция); б) Микрофотография частиц цеолитов под электронным микроскопом. Размер отрезка – 50 мкм. Увеличение х500

Гранулометрический анализ размера частиц туфов проводили на лазерном анализаторе частиц Analysette 22 NanoTech (фирма Fritsch).

Результаты и их обсуждение. Гистологическое строение ткани желудка, кишечника, печени (рис. 2а) и почек при световой микроскопии в экспериментальных группах крыс, которым перорально вводились частицы цеолитов Куликовского месторождения не выявило отличий от контроля. В экспериментальной группе наблюдалась инфильтрация клетками лимфоидного ряда и гипертрофия лимфоидных фолликулов (рис. 2б), что обусловлено, по-видимому, иммуногенностью минералов.



а) б)

Рис. 2. Гистологическое строение органов у крыс при введении мезочастиц цеолитов (10-50 мкм). а) Печень. б) Кишечник. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) х400, б) 200

Стрелкой на рис. 2б указан гипертрофированный лимфоидный фолликул (диаметр около 500 мкм), что свидетельствует о реакции местного иммунитета слизистой на введение цеолитового туфа.

Желудок. Морфометрические параметры эпителиоцитов желудка в экспериментальных группах приводится в табл. 1.

Таблица 1

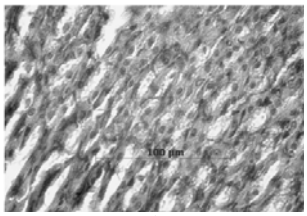
Морфометрические параметры эпителиоцитов желудка в групп «Куликовское», мкм

группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	6,39±0,69	5,4±0,83	25,84±6,53	14,31±2,8	10,25±2,13	107,35±38,86
Куликовское	5,35±0,58*	4,38±0,63*	16,95±3,45**	11,33±1,25*	9,08±1,36*	75,89±14,13*

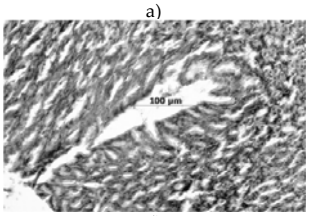
На рис. 3а) и б) приведено гистологическое строение эпителия желудка при воздействии мезочастиц.

У крыс в группе «Куликовское» стенка желудка имеет нормальное гистологическое строение. Слизистая оболочка, подслизистая, гладкая мускулатура, серозная оболочка без патологических изменений. Сосуды полнокровны.

В целом, это свидетельствует об отсутствии патологических морфологических изменений в строении желудка вследствие введения частиц Куликовского цеолита.



а)



б)

Рис. 3. Гистологическое строение желудка у крыс при введении мезочастиц цеолитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) х200 и б) х400

Кишечник. В морфологическом строении кишечника крыс, получавших мезочастицы, нами не было обнаружено достоверных отличий от контроля, кроме увеличения лимфоидных фолликулов (рис. 2б) и увеличения слизеобразования (рис. 4а и б).

Морфометрические параметры эпителиоцитов кишечника в контрольной группе и при введении приводится в табл. 2.

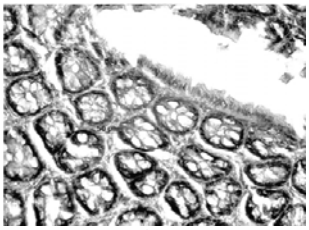
Таблица 2

Морфометрические параметры эпителиоцитов кишечника в разных экспериментальных группах животных, мкм

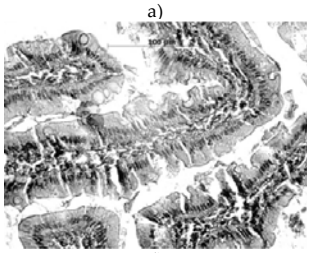
группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	6,08±1,05	4,88±1,02	21,01±9,08	16,8±2,34	12,11±2,6	94,89±32,26
Куликовское	5,31±0,84*	4,30±0,79*	16,5±5,01**	13,96±2,15*	9,87±2,34*	75,13±18,01*

На рис. 4 приведено гистологическое строение эпителия кишечника при воздействии мезочастиц.

В слизистой оболочке наблюдается выраженное слизеобразование, эпителий множества желез представлен исключительно бокаловидными клетками с вакуолями заполненными слизью (рис. 4). В подслизистом слое отмечается гипертрофия лимфоидных фолликул. Сосуды полнокровны. Некрозы и дефекты слизистой оболочки не выявлены.



а)



б)

Рис. 4. Гистологическое строение кишечника у крыс при введении мезочастиц цеолитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) и б) х400

Отсутствие негативных морфологических изменений в кишечнике в целом согласуется с данными других авторов, применявших цеолит Куликовского месторождения в ветеринарной практике [1].

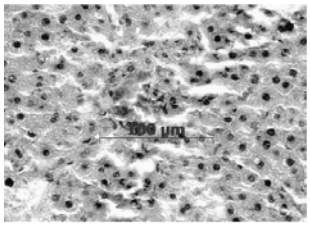
Печень. Морфометрические параметры гепатоцитов в контрольной и экспериментальной группе «Куликовское» приводится в табл. 3.

Таблица 3

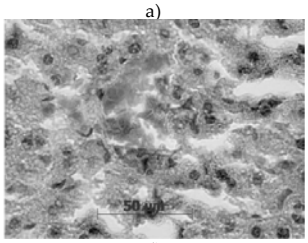
Морфометрические параметры гепатоцитов в экспериментальной группе «Куликовское», мкм

группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	7,46±0,58	6,67±0,74	38,1±6,75	18,2±1,41	15,4±1,72	202,51±29,46
Куликовское	7,21±0,79*	6,51±0,49*	34,8±5,87*	18,1±1,96*	15,54±1,63*	201,1±31,69*

На рис. 5 приведено гистологическое строение гепатоцитов при воздействии мезочастиц.



а)



б)

Рис. 5. Гистологическое строение печени у крыс при введении мезочастиц цеолитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) х200 и б) х400

Ткань печени в группе «Куликовское» нормального гистологического строения. Признаков дистрофии, некроза, отека, воспаления выявлено не было.

Из особенностей можно лишь отметить полнокровие сосудов в экспериментальной группе.

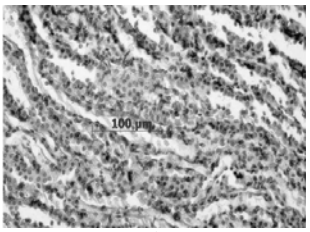
Почки. Морфометрические параметры нефроцитов в экспериментальной группе «Куликовское» приводятся в табл. 4.

Таблица 4

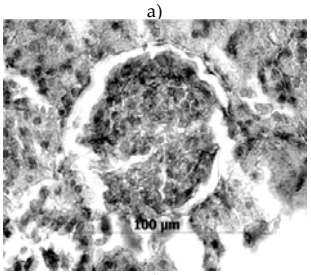
Морфометрические параметры нефроцитов в экспериментальной группе «Куликовское», мкм

группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	5,29±0,57	4,66±0,52	18,51±3,43	12,74±1,72	10,39±1,56	81,37±13,52
Куликовское	5,01±0,54*	4,31±0,4*	15,46±2,93*	11,63±1,05*	10,05±1,1**	75,62±8,78*

На рис. 6 приведено гистологическое строение нефроцитов при воздействии мезочастиц.



а)



б)

Рис. 6. Гистологическое строение почки у крыс при введении мезочастиц цеолитов. Окраска гематоксилин-эозином. На рис 6б) виден полнокровный клубочек. Увеличение а) х200 и б) х400

В целом, ткань почек в группе «Куликовское» имеет нормальное гистологическое строение. На небольших участках отмечаются очаги некроза эпителия канальцев. Стоит отметить большое количество полнокровных сосудов.

Выводы. Микрочастицы цеолитов Куликовского месторождения размеров 10-50 мкм не вызывают выраженных деструктивных морфологических проявлений, вызывая лишь инфильтрацию и воспаление, и в единичных случаях некрозы.

В качестве практических рекомендаций стоит отметить, что при дроблении цеолитовых туфов и других минералов для использования в ветеринарной практике необходимо контролировать режим и условия дробления и проводить гранулометрический контроль фракций.

Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ и Гранта Президента для молодых ученых МК-1547.2013.5.

Литература

1. Аракелян, К.К. Физиологическое обоснование лечебно-профилактической эффективности вариантов применения гипохлорита и куликовского цеолита при диспепсии телят. автореф. дисс. ... канд. биол. Наук / К.К. Аракелян.– Благовещенск, 2004.– 17 с.

2. Эффективность куликовского цеолита, гипохлорита натрия и их сочетания при профилактики и лечении диспепсии телят / П.П. Бердников [и др.] // Матер. Сибирской междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ветеринарии».– Новосибирск, 2004.– С. 270.

3. Гаврилов, Ю.А. Фармакологическая коррекция нарушений обмена веществ у сельскохозяйственных животных, вызванных действием экотоксикантов. Автореф. дисс. … д-ра биол. Наук / Ю.А. Гаврилов.– Воронеж, 2007.– 46 с.

4. Гамидов, М.Г. Оценка действия цеолитов куликовского месторождения на функции репродуктивных органов / М.Г. Гамидов, Н.В. Труш, В.Г. Черкасов, С.А. Цыбанков, И.С. Шульга // Сельскохозяйственная биология.– 2010.– №2.– С. 52–53.

5. Горковенко, Н.Е. Иммунобиологический статус животных в различных экологических условиях Приамурья и пути его коррекции. Дисс. д-ра биол. Наук / Н.Е. Горковенко.– Новосибирск, 2007.– 378 с.

6. Коростелева, В.П. Влияние цеолитов на качество мяса кроликов / В.П. Коростелева, Э.К. Папуниди, С.Ю. Смоленцев // Мясная индустрия.– 2013.– №1.– С. 64–65.

7. Махонько, Н.И. Гигиенические аспекты использования природных цеолитов в национальной экономике. Обзор / Н.И. Махонько, Д.В. Наумов, О.А. Адамов // Гигиена и санитария.– 1994.– № 7.– С. 26–30.

8. Папуниди, Э.К. Влияние иммуностимулятора и минеральной добавки в кормах животных на ветеринарно-санитарную оценку мяса / Э.К. Папуниди, В.П. Коростелева, С.Ю. Смоленцев// Мясная индустрия.– 2011.– № 4.– С. 40–42.

9. Савостина, Т.В. Фармако-экспериментальное обоснование применения цамакса в мясном птицеводстве: автореф. дисс. ... канд. вет. Наук / Т.В. Савостина.– Троицк, 2013.– 20 с.

10. Zeolite as a feed additive to reduce salmonella and improve production performance in broilers / A.Y. Al-Nasser [et al.]// International Journal of Poultry Science.– 2011.– Vol. 10.– №6.– P. 448–454.

11. Bedi, R.S. Bioactive materials for regenerative medicine: Zeolite-hydroxyapatite bone mimetic coatings / R.S. Bedi, G. Chow, J. Wang, L. Zanello, Y.S. Yan // Advanced Engineering Materials.– 2012.– Vol. 14.– №3.– P. 200–206.

12. Colella, C. A critical reconsideration of biomedical and veterinary applications of natural zeolites / C. Colella // Clay Minerals.– 2011.– Vol. 46.– № 2.– P. 295–309.

13. Golokhvast, K.S. A method of comminuting natural zeolite for the production of biologically active additives / K.S. Golokhvast, A.M. Panichev, I.Yu. Chekryzhov, M.I Kusaikin // Pharmaceutical Chemistry Journal.– 2010.– Vol. 44.– №2.– P. 85–88.

14. Grancarić, A.M. Nanoparticles of activated natural zeolite on textiles for protection and therapy / A.M. Grancarić, A. Tarbuk, I. Kovaček// Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly.– 2009.– Vol. 15.– № 4.– P. 203–210

15. Grancaric, A.M. Activated natural zeolites on textiles: Protection from radioactive contamination / A.M. Grancaric, I. Prlic, A. Tarbuk, G. Marovic // NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics.– 2012.– P.157–176.

16. Effect of zeolite (clinoptilolite) as feed additive in Tunisian broilers on the total flora, meat texture and the production of omega 3 polyunsaturated fatty acid / Z. Mallek [et al.]// Lipids in Health and Disease.– 2012.– Vol. 11.– №35.

17. Smical, I. Properties of natural zeolites in benefit of nutrition and health / I. Smical // Human and Veterinary Medicine.– 2011.– Vol. 3.– № 2.– P. 51–57.

18. Trckova, M. Kaolin, bentonite and zeolites as feed supplements for animals: Health advantages and risks / M. Trckova, L. Matlova, L. Dvorska, I. Pavlik// Vet. Med. Czech.– 2004.– №49.– P. 389–399.

19. Wu, Y. Zeolite improve animal health status and its mechanism (Review) / Y. Wu, Q. Wu, Y. Zhou, T. Wang // Journal of the Chinese Cereals and Oils Association.– 2013.– Vol. 28.– №5.– P. 105–111.

References

1. Arakelyan KK. Fiziologicheskoe obosnovanie lechebno-profilakticheskoy effektivnosti variantov primeneniya gipokhlorita i kulikovskogo tseolita pri dispepsii telyat [dissertation]. Blagoveshchensk (Amurskiy region); 2004. Russian.

2. Berdnikov PP, Arakelyan KK, Shul'ga IS. Effektivnost' kulikovskogo tseolita, gipokhlorita natriya i ikh sochetaniya pri profilaktiki i lechenii dispepsii telyat. Mater. Sibirskoy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Aktual'nye voprosy veterinarii». Novosibirsk; 2004. Russian.

3. Gavrilov YuA. Farmakologicheskaya korrektsiya narusheniy obmena veshchestv u sel'skokhozyaystvennykh zhivotnykh, vyzvannykh deystviem ekotoksikantov [dissertation]. Voronezh (Voronezhskaya region); 2007. Russain.

4. Gamidov MG, Trush NV, Cherkasov VG, Tsybankov SA, Shul'ga IS. Otsenka deystviya tseolitov kulikovskogo mestorozhdeniya na funktsii reproduktivnykh organov. Sel'skokhozyaystvennaya biologiya. 2010;2:52-3. Russian.

5. Gorkovenko NE. Immunobiologicheskiy status zhivotnykh v razlichnykh ekologicheskikh usloviyakh Priamur'ya i puti ego korrektsii [dissertation]. Novosibirsk (Novosibirsk region); 2007. Russian.

6. Korosteleva VP, Papunidi EK, Smolentsev SYu. Vliyanie tseolitov na kachestvo myasa krolikov. Myasnaya industriya. 2013;1:64-5. Russian.

7. Makhon'ko NI, Naumov DV, Adamov OA. Gigienicheskie aspekty ispol'zovaniya prirodnykh tseolitov v natsional'noy ekonomike. Obzor. Gigiena i sanitariya. 1994;7:26-30. Russian.

8. Papunidi EK, Korosteleva VP, Smolentsev SYu. Vliyanie immunostimulyatora i mineral'noy dobavki v kormakh zhivotnykh na veterinarno-sanitarnuyu otsenku myasa. Myasnaya industriya. 2011;4:40-2. Russian.

9. Savostina TV. Farmako-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya tsamaksa v myasnom ptitsevodstve [disserttation]. Troitsk (Moscow region); 2013. Russian.

10. Al-Nasser AY, Al-Zenki SF, Al-Saffar AE, Abdullah FK, Al-Bahouh ME, Mashaly M. Zeolite as a feed additive to reduce salmonella and improve production performance in broilers. International Journal of Poultry Science. 2011;10(6):448-54.

11. Bedi RS, Chow G, Wang J, Zanello L, Yan YS. Bioactive materials for regenerative medicine: Zeolite-hydroxyapatite bone mimetic coatings. Advanced Engineering Materials. 2012;14(3):200-6.

12. Colella C. A critical reconsideration of biomedical and veterinary applications of natural zeolites. Clay Minerals. 2011;46(2):295-309.

13. Golokhvast KS, Panichev AM, Chekryzhov IYu, Kusaikin MI. A method of comminuting natural zeolite for the production of biologically active additives. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2010;44(2):85-8.

14. Grancarić AM, Tarbuk A, Kovaček I. Nanoparticles of activated natural zeolite on textiles for protection and therapy. Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly. 2009;15(4):203-10.

15. Grancaric AM, Prlic I, Tarbuk A, Marovic G. Activated natural zeolites on textiles: Protection from radioactive contamination. NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. 2012:157-76.

16. Mallek Z, Fendri I, Khannous L, Ben Hassena A, Traore AI, Ayadi M-A, Gdoura R. Effect of zeolite (clinoptilolite) as feed additive in Tunisian broilers on the total flora, meat texture and the production of omega 3 polyunsaturated fatty acid. Lipids in Health and Disease. 2012;11(35).

17. Smical I. Properties of natural zeolites in benefit of nutrition and health. Human and Veterinary Medicine. 2011;3(2):51-7.

18. Trckova M, Matlova L, Dvorska L, Pavlik I. Kaolin, bentonite and zeolites as feed supplements for animals: Health advantages and risks. Vet. Med. Czech. 2004;49:389-99.

19. Wu Y, Wu Q, Zhou Y, Wang T. Zeolite improve animal health status and its mechanism (Review). Journal of the Chinese Cereals and Oils Association. 2013;28(5):105-11.

УДК: 611.447

КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ. НОВЫЕ ДАННЫЕ И ПОДХОДЫ.

А.В. ЧЕРНЫХ, Ю.В. МАЛЕЕВ, А.Н. ШЕВЦОВ

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Аннотация. Разработаны новые подходы к оценке клинической анатомии околощитовидных желез и на основе этого получены новые данные, позволяющие повысить качество планирования и проведения операций на щитовидной и околощитовидных железах, уменьшена вероятность возникновения диагностических ошибок и развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. Обследовано 220 трупов и 82 пациента, оперированных по поводу патологии щитовидной железы. На морфологическом материале чаще всего на одном органокомплексе обнаружено 4 или 5 околощитовидных желез. Размер желез составил 0,70×0,43×0,30 см, объем – 0,0531±0,0016 см^3, а общий объем паратиреоидной ткани в одном наблюдении – 0,1903±0,0075 см^3. Максимальными размерами околощитовидных желез без патологии следует считать: 1,4×1,0×1,0 см. На основании соотношения интегральных индексов выделены формы околощитовидных желез. В постнатальном онтогенезе околощитовидных желез человека выделено три периода: максимального роста (до 35 лет), относительной стабильности (36-65 лет), инволюции (старше 65 лет). Выявлены закономерности топографии, различные для «верхних» околощитовидных желез, локализующихся в зонах 2-3, 3 и 3-4 и для «нижних» желез – на уровне 1, 1-2, 2, 4-5 и 5 зон. Определены пять типичных вариантов рас-

положения околощитовидных желез различных размеров и форм по отношению к щитовидной железе. Установлено, что рассмотренные в работе нозологические формы заболеваний щитовидной железы не оказывают влияния на линейные размеры и топографию околощитовидных желез во фронтальной плоскости. Полученные новые данные по клинической анатомии околощитовидных желез могут позволить сократить число интра- и послеоперационных осложнений при операциях в передней области шеи.

Ключевые слова. Околощитовидные железы, щитовидная железа, топографическая анатомия, эмбриологическое развитие, методы многомерного статистического анализа.

CLINICAL ANATOMY OF THE PARATHYROID GLANDS. NEW DATA AND APPROACHES

A.V. CHERNYH, Y.V. MALEEV, A.N. SHEVTSOV

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 394036, Russia, Voronezh, st. Student, 10.

Abstract. New approaches to the assessment of clinical anatomy of the parathyroid glands were developed. The obtained new data allow improving the quality of planning and carrying out operations on the thyroid and parathyroid glands, to reduce the risk of errors in diagnosis and intra-operative and post-operative complications. 220 corpses and 82 patients after surgery on the thyroid gland pathology were examined. In morphological material 4 or 5 of the parathyroid glands were found.

Size parathyroid glands was 0,70×0,43×0,30 cm, volume – 0,0531±0,0016 cm^3, and the total volume of parathyroid tissue in one case – 0,1903±0,0075 cm^3. Maximum size parathyroid glands without pathologies are: 1,4×1,0×1,0 cm. On the basis of the ratio of integral indexes forms parathyroid glands were determined. The authors identified three periods of the postnatal development of human parathyroid glands: maximum growth (up to 35 years), the relative stability (36-65 years), involution (over 65 years). The revealed regularities topography are different for the «upper» of the parathyroid glands(parathyroid glands IV), located in the zones 2-3, 3 and 3-4 and to «lower» glands (parathyroid glands III) at the level of 1, 1-2, 2, 4, 5 or 5 zones. Five common variants of parathyroid glands different sizes and shapes in relation to the thyroid gland were identified. It was established that studied nosologic forms of diseases of the thyroid doesn't affect the linear size and topography of the parathyroid glands in the frontal plane. New data on the clinical anatomy of the parathyroid glands allow to reduce the cases of intra-and postoperative complications in operations at the front of the neck.

Key words: parathyroid gland, thyroid gland, topographic anatomy, embryological development, methods of multidimensional statistical analysis.

Первичный гиперпаратиреоз занимает третье место в эндокринологической патологии и имеет частоту заболеваемости 1-2‰ [1,3,4,7]. Оптимальным способом лечения больных с данной патологией является хирургическое удаление желез, пораженных патологическим процессом.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, патологией *щитовидной железы* (ЩЖ) страдают более 200 млн. человек. При этом наблюдается постоянный прирост абсолютного количества впервые выявленных заболеваний ЩЖ [3]. Это неуклонно ведет к росту числа операций, выполняемых на ЩЖ, и обуславливает увеличение числа специфических интраоперационных осложнений, в том числе и травматизации *околощитовидных желез* (ОЩЖ).

Наиболее распространенным способом профилактики повреждения ОЩЖ при операциях на ЩЖ является хорошее знание мест анатомического расположения и максимально щадящее отношение к выявленным железам. При этом следует учитывать, что топографическая анатомия ОЩЖ у взрослых людей эмбриологически обусловлена и отражает основные этапы их онтогенеза [3].

Однако до настоящего времени не встречается подробных сведений об антропометрических показателях шеи и конституциональных особенностях пациентов (пол, возраст), влияющих на топографию ОЩЖ. Наличие таких данных может позволить облегчить и оптимизировать выполнение оперативных вмешательств на ЩЖ и ОЩЖ за счет успешного предоперационного определения их локализации. В результате, улучшится качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Цель исследования – разработать новые подходы к оценке клинической анатомии околощитовидных желез и на основе этого получить новые данные, позволяющие повысить качество планирования и проведения операций на щитовидной и околощитовидных железах, уменьшить вероятность возникновения диагностических ошибок и развития интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Материалы и методы исследования. Объектами топографо-анатомической части исследования послужили 220 трупов людей, умерших скоропостижно от заболеваний, не связанных с патологией органов шеи. Среди них было 152 трупа мужчин (69,1% наблюдений), умерших в возрасте от 17 до 82 лет (47,0±1,0 год) и 68 трупов женщин (30,9% наблюдений), скончавшихся в возрасте от 15 до 82 лет (51,3±1,9 лет). В зависимости от возраста умерших все они были условно разделены на 7 групп: 15-25 лет (n=13), 26-35 лет (n=22), 36-45 лет (n=61), 46-55 лет (n=55), 56-65 лет (n=44), 66-75 лет (n=14) и старше 75 лет (n=9).

На аутопсии извлекался комплекс органов передней области шеи, включающий подподъязычную группу мышц, гортань, шейный отдел трахеи и пищевода, ЩЖ с прилегающими ОЩЖ и сосудисто-нервными образованиями. На каждом органокомплексе проводили канюлирование верхних и нижних *щитовидных артерий* (ЩА) с последующим введением в них 1% водного раствора синьки Эванса, после чего органокомплекс в течение двух суток подвергался фиксации в 10% нейтральном растворе формальдегида для предотвращения изменения топографии органов и образований шеи. При этом ОЩЖ окрашивались в бледный сине-зеленоватый цвет, лимфатические узлы – в темно-синий цвет, а ткань ЩЖ – в ярко-синий цвет [2]. Препарирование органокомплекса проводилось по стандартной методике. Тканеспецифичность неизмененных ОЩЖ подтверждалась на гистологии (окраска гематоксилином-эозином).

Определялись следующие параметры ОЩЖ: ширина (x), длина оси (y), толщина (z), высота (h). Под шириной ОЩЖ (x) подразумевается малая ось проекции железы во фронтальной плоскости. Длина оси ОЩЖ (y) соответствует большой оси проекции железы во фронтальной плоскости.

Под толщиной ОЩЖ (z) подразумевается малая ось проекции железы в сагиттальной плоскости. Высота ОЩЖ (h) – отрезок вертикальной оси, соединяющий наиболее удаленные во фронтальной плоскости точки железы. Для выявления степени вероятности различий средних размеров ОЩЖ в различных возрастных группах соответствующие показатели старших возрастных групп попарно сопоставлялись с аналогичными параметрами соседних младших возрастных групп (рис.1).

Для изучения вариантов формы ОЩЖ в работу введены интегральные показатели: *длинно-широтный индекс* (ДШИ) – отношение длины оси ОЩЖ к ее ширине, *широтно-толщинный индекс* (ШТИ) – отношение ширины железы к ее толщине. С целью вычисления объема ОЩЖ использовалась преобразованная формула для определения объема эллипсоида $V=\pi\times y\times x\times z/6$, где y – длина оси ОЩЖ, x – ширина ОЩЖ, z – толщина ОЩЖ.

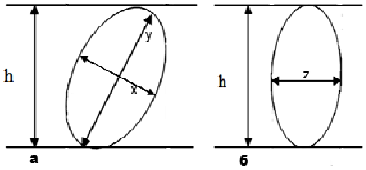


Рис. 1. Измеряемые в работе линейные параметры ОЩЖ. Вид спереди (а) и слева (б). Обозначения: x – ширина ОЩЖ, h – высота ОЩЖ, z – толщина ОЩЖ, y – длина оси ОЩЖ

Для оценки взаиморасположения ОЩЖ и ЩЖ во фронтальной плоскости определялись (рис. 2): 1) расстояние от верхнего края ОЩЖ до верхнего полюса соответствующей доли ЩЖ (h′); 2) расстояние от нижнего края ОЩЖ до нижнего полюса соответствующей доли ЩЖ (h′′). Взаимное соотношение двух названных показателей описывало положение ОЩЖ относительно ЩЖ по вертикальной оси в соответствии со схемой A.Alveryd [5] в собственной модификации [2]. Выделено 5 основных зон локализации ОЩЖ: зона 1 – выше ЩЖ, зона 2 – на уровне верхней трети боковой доли ЩЖ, зона 3 – на уровне средней трети боковой доли ЩЖ, зона 4 – на уровне нижней трети боковой доли ЩЖ, зона 5 – ниже ЩЖ. Кроме того, выделено 4 переходные зоны (1-2, 2-3, 3-4, 4-5), находящиеся на границе основных (рис. 2).

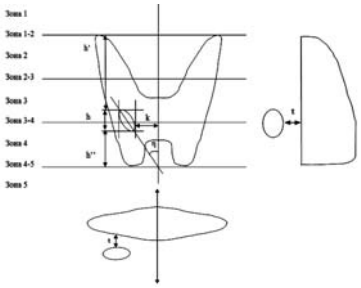


Рис. 2. Параметры топографии ОЩЖ, определяемые в работе. Вид спереди, слева и сверху. Обозначения: k – расстояние от самой медиальной точки ОЩЖ до срединной линии, η – угол наклона оси ОЩЖ к срединной линии во фронтальной плоскости, h – высота ОЩЖ, h′ – расстояние от верхнего края ОЩЖ до верхнего полюса соответствующей доли ЩЖ, h′′ – расстояние от нижнего края ОЩЖ до нижнего полюса соответствующей доли ЩЖ, t – расстояние от вентральной поверхности ОЩЖ до ткани задней поверхности ЩЖ.

Для описания локализации ОЩЖ во фронтальной плоскости предложено вычислять расстояние (k) от самой медиальной точки железы до срединной линии и угол наклона оси ОЩЖ по отношению к срединной линии (угол η). Угол η определялся путем вычисления арккосинуса угла между высотой (h) и длиной оси (y) ОЩЖ. В зависимости от расположения оси ОЩЖ, угол η может быть открытым как кверху (обозначался отрицательным числом), так и книзу (обозначался положительным числом). Расстояние от вентральной поверхности ОЩЖ до ткани задней поверхности ЩЖ (t) характеризует положение ОЩЖ по парасагиттальной оси. В случаях, когда ОЩЖ находились вентральнее задней поверхности ЩЖ, данному параметру присваивалось отрицательное значение (рис. 2).

Клиническая часть исследования проводилась на базе отделения №6 опухолей головы и шеи БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» и отделения хирургии №2 НУЗ «Дорожная больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД» – Воронеж». Всего было обследовано 76 женщин (92,8%) в возрасте от 17 до 78 лет (52,6±1,6 года) и 6 мужчин (7,3%) в возрасте от 15 до 68 лет (45,0±7,8 лет), госпитализированных в стационар по поводу узлового зоба (24/29,3%), многоузлового зоба (21/25,6%), аденомы ЩЖ (15/18,3%), рака ЩЖ (15/18,3%), рецидива узлового зоба (2/2,7%), рецидива многоузлового зоба (2/2,4%), рецидива рака ЩЖ (2/2,4%). Оперативные вмешательства были выполнены в объеме тиреоидэктомии (21/25,6%), гемитиреоидэктомии слева (25/30,5%), гемитиреиодэктомии справа (19/23,2%), субтотальной резекции (17/20,7%).

Для каждой ОЩЖ, визуализированной в ходе операции, определялись: ширина (x), длина оси (y), расстояние от самой медиальной точки ОЩЖ до срединной линии (k) и угол наклона оси ОЩЖ по отношению к срединной линии (угол η), а также зона локализации по отношению к высоте боковой доли ЩЖ.

Числовые и качественные данные всех этапов исследования заносились в специально разработанные формы протоколов. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы Microsoft Excell 2010, системы статистического анализа данных Statistica 10.0 (StatSoft) и статистического пакета IBM SPSS Statistic 20.0. Определялись параметры описательной статистики (среднее арифметическое – M, стандартная ошибка среднего – m, среднеквадратическое отклонение – σ), критерии Стьюдента (t), Пирсона (χ^2), Колмогорова-Смирнова, U критерия Манна-Уитни, многомерного критерия Уилкса. Выполнялся линейный парный корреляционный анализ, двухэтапный кластерный анализ, кластерный анализ методом k-средних, линейный регрессионный анализ методом пошагового исключения и дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Различия значений показателей считались достоверными при доверительной вероятности 0,95 и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе была поставлена задача – выявить особенности вариантной анатомии ОЩЖ (количество, размеры, объем, форма) в условиях нормы у лиц разного пола, используя стандартные морфологические методики, а также изучить динамику размеров и объема ОЩЖ в периоде постнатального онтогенеза человека. Всего при исследовании 220 органокомплексов шеи было верифицировано 1033 ОЩЖ. В большинстве случаев обнаружено 4 или 5 ОЩЖ (21,4 и 23,6% случаев, соответственно). Более, чем в половине наблюдений (54,0%) число ОЩЖ превысило 4, что важно учитывать при лучевой диагностике органов шеи и выполнении операций на ЩЖ и ОЩЖ.

На задней поверхности каждой боковой доли ЩЖ чаще всего выявлялось по 2 (в 35,5% случаев – справа и в

40,9% – слева) или 3 ОЩЖ (в 27,7% наблюдений справа и слева). При этом, крайние варианты количества ОЩЖ (0 или 5) справа встречались в 4,3 раза чаще, чем слева. Достоверных различий в количестве ОЩЖ у лиц разного пола не выявлено.

Размеры желез были следующими: длина оси – 0,70±0,01 см (0,2-1,4 см), ширина – 0,43±0,01 см (0,15-1,0 см) и толщина – 0,30±0,01 см (0,1-1,0 см). Длина оси ОЩЖ в 10,5% наблюдений (108 случаев) оказалась больше 1,0 см. При гистологическом же исследовании данных желез каких-либо признаков патологических изменений не обнаружено. Таким образом, максимальной длиной оси ОЩЖ в норме, на наш взгляд, следует считать 1,4 см. Длина оси и ширина левых ОЩЖ оказались достоверно больше, чем аналогичные показатели правых желез. Половых же различий в размерах ОЩЖ выявлено не было.

На следующем этапе исследования была установлена зависимость размеров ОЩЖ от возраста человека. Длина оси ОЩЖ оказалась минимальной в возрасте 15-25 лет и составила 0,63±0,03 см. Далее, по мере увеличения возраста обследуемых лиц, длина оси ОЩЖ возрастала, достигая максимального значения (0,75±0,02 см) в возрастном периоде 56-65 лет. У лиц более старшего возраста длина оси ОЩЖ снижалась. Ширина ОЩЖ тоже была минимальной в возрасте 15-25 лет и составляла 0,39±0,01 см. По мере увеличения возраста обследуемых лиц, ширина ОЩЖ увеличивалась и к 46-55 годам достигала своего максимума – 0,44±0,01 см. У лиц в возрасте 66-75 лет и старше ширина ОЩЖ уменьшалась. Толщина ОЩЖ, медленно увеличиваясь, также достигала максимума (0,31±0,01 см) к 46-55 годам, а далее, с возрастом, начинала уменьшаться, что особенно выражено в возрастном периоде старше 75 лет.

Определена интенсивность изменения длины оси, ширины и толщины в каждом возрастном периоде по отношению к предыдущему. Наиболее интенсивно (на 10%) длина оси ОЩЖ увеличивается в возрастном периоде 26-35 лет. Сокращение же длины оси ОЩЖ наиболее интенсивно (на 11%) происходило с 66 до 75 лет. Обращает на себя внимание выраженное (на 9%) увеличение ширины ОЩЖ в возрасте 26-35 лет и существенное уменьшение толщины ОЩЖ (на 11%) у лиц старше 75 лет по сравнению с периодом от 66 до 75 лет (табл. 1).

Таблица 1

Отношение средних размеров ОЩЖ в соседних возрастных группах (%)

Сравниваемые возрастные группы		Цепной темп прироста длины оси ОЩЖ (%)	Цепной темп прироста ширины ОЩЖ (%)	Цепной темп прироста толщины ОЩЖ (%)
Первая (15-25 лет)	Вторая (26-35 лет)	увеличивается на 10%	увеличивается на 9%	увеличивается на 4%
Вторая (26-35 лет)	Третья (36-45 лет)	увеличивается на 3%	увеличивается на 2%	увеличивается на 2%
Третья (36-45 лет)	Четвертая (46-55 лет)	увеличивается на 2%	увеличивается на 4%	увеличивается на 4%
Четвертая (46–55 лет)	Пятая (56-65 лет)	увеличивается на 4%	уменьшается на 1%	уменьшается на 4%
Пятая (56-65 лет)	Шестая (66-75 лет)	уменьшается на 11%	уменьшается на 7%	уменьшается на 4%
Шестая (66-75 лет)	Седьмая (>75 лет)	уменьшается на 5%	стабильна	уменьшается на 11%

В среднем, объем одной ОЩЖ составил 0,0531±0,0016 см^3, общий же объем паратиреоидной ткани в норме – 0,1903±0,0075 см^3. Половых различий в объеме одной ОЩЖ и общем объеме паратиреоидной ткани не выявлено.

Выяснилось, что минимальный объем одна железа имеет в возрасте 15-25 лет (0,0384±0,0031 см^3), к 46-55 годам этот показатель достигает своего максимального значения (0,0602±0,0040 см^3), а после 56 лет начинает снижаться.

Анализ возрастных изменений линейных размеров и объема ОЩЖ позволил выделить в постнатальном периоде онтогенеза желез три основных периода. Первый период – *максимального роста* – соответствует возрасту до 35 лет, когда значительно увеличиваются все линейные параметры ОЩЖ (особенно длина оси и ширина). Во втором периоде (36-65 лет) – *относительной стабильности* – размеры ОЩЖ продолжают медленно увеличиваться и достигают своих максимальных значений (длина оси – в 56-65 лет, ширина и толщина – в 46-55 лет). В это же время (46-55 лет) ОЩЖ достигают и максимального объема (0,0602 см^3). После 66 лет наступает третий период – *инволюции* – в течение которого наблюдается уменьшение всех линейных размеров ОЩЖ и их объема.

Для определения формы ОЩЖ были изучены ДШИ и ШТИ отдельных желез и их соотношение. Для каждого индекса были выделены три интервала (<1,=1,>1). В результате предложенной классификации варианты формы ОЩЖ выбраны с учетом описания поверхностей вращения, принятых в стереометрии. Такой подход особенно полезен для специалистов лучевой диагностики, описывающих ОЩЖ, прежде всего, на основании соотношения их линейных размеров.

В результате выделено 5 вариантов формы ОЩЖ: в виде сферы (ДШИ=1, ШТИ=1, обнаружено 236 ОЩЖ); в виде сплюснутого сфероида (ДШИ=1, ШТИ>1, 65 ОЩЖ); в виде вытянутого сфероида (ДШИ>1, ШТИ=1, 63 ОЩЖ); в виде эллипсоида (ДШИ>1, ШТИ>1, 644 ОЩЖ); иной формы (ДШИ<1, ШТИ≠1 или ШТИ<1, ДШИ≠1, 25 ОЩЖ).

Установлено, что ОЩЖ в форме сферы и эллипсоида имеют максимальный объем (0,0580±0,0033 см^3 и 0,0543±0,0020 см^3, соответственно).

ОЩЖ, расположенные на уровне боковых долей ЩЖ (зоны с 1-2 по 4-5), имеют преимущественно форму эллипсоида, а выше и ниже боковых долей ЩЖ (зоны 1 и 5) – как форму эллипсоида, так и форму сферы. Это может помочь хирургам в ходе операции при дифференцировании ОЩЖ от лимфатических узлов и скоплений жировой ткани.

На следующем этапе исследования была поставлена задача разработать и апробировать новый принцип изучения хирургической анатомии ОЩЖ, учитывая общие принципы их эмбрионального развития.

Установлено, что 95,4% изученных ОЩЖ имели типичную локализацию по отношению к высоте боковых долей ЩЖ, то есть располагались на протяжении от зоны 2-3 до зоны 5. При этом чаще всего они встречались на уровне нижней трети боковых долей ЩЖ (зона 4 – 28,1%) и ниже (зона 5-20,5%).

458 из 1033 ОЩЖ (44,3% от общего количества) были расположены симметрично по отношению к срединной линии (на 153 органокомплексах из 220 – 69,5%). При этом 196 (42,8%) симметрично локализованных ОЩЖ располагались на уровне нижней трети высоты боковых долей ЩЖ (зона 4). Таким образом, при обнаружении ОЩЖ в данной зоне с одной стороны, необходимо иметь в виду высокую вероятность наличия желез в контрлатеральной позиции, где и следует осуществлять их поиск в первую очередь.

У лиц обоего пола наиболее удаленными от срединной линии (2,39±0,085 см) оказались ОЩЖ, расположенные выше верхнего полюса боковой доли ЩЖ (зона 1). ОЩЖ,

локализующиеся ниже этого уровня (зоны 1-2 и 2), располагались ближе к срединной линии. Ниже этого уровня, на уровне нижней трети боковой доли ЩЖ (зона 4) и ниже (зоны 4-5 и 5) ОЩЖ еще в большей степени приближались к срединной линии (до 1,06±0,03 см). На уровне средней трети ЩЖ (зона 3) и прилежащих промежуточных зон (зоны 2-3 и 3-4) ОЩЖ находились на одинаковом расстоянии от срединной линии. При этом левые ОЩЖ, прилежащие к боковым долям ЩЖ, располагаются достоверно ближе к срединной линии, чем правые. ОЩЖ сферической формы расположены ближе к срединной линии, чем ОЩЖ в форме эллипсоида, вытянутого и сплюснутого сфероида.

Установлено, что угол наклона оси ОЩЖ к срединной линии во фронтальной плоскости (η) тоже зависит от уровня расположения ОЩЖ по отношению к высоте боковой доли ЩЖ. Наибольшее значение (20,8±4,16°) угол η имеет в зоне 1. В зонах, расположенных ниже, он становится более острым, в промежуточной зоне 3-4 принимает отрицательное значение, а еще ниже – абсолютное значение отрицательного угла η увеличивается и в зоне 5 составляет –29,7±4,16°.

Выявлено, что удаление ОЩЖ от задней поверхности боковой доли ЩЖ также взаимосвязано с расположением ОЩЖ относительно высоты боковой доли ЩЖ. У лиц обоего пола наиболее удаленными от задней поверхности боковой доли ЩЖ (1,52±0,14см) оказались ОЩЖ, расположенные выше верхнего полюса боковой доли ЩЖ (зона 1). ОЩЖ, локализующиеся ниже этого уровня (зоны 1-2 и 2), располагались ближе к дорсальной поверхности боковой доли ЩЖ. Ниже этого уровня, на уровне нижней трети боковой доли ЩЖ (зона 4) и ниже (зоны 4-5 и 5) ОЩЖ еще в большей степени приближались к дорсальной поверхности боковой доли ЩЖ. ОЩЖ, находящиеся ниже боковых долей ЩЖ (зона 5), в подавляющем большинстве случаев локализуются вентральнее плоскости, проведенной через заднюю поверхность боковых долей ЩЖ (на 1,26±0,04 см). На уровне средней трети ЩЖ (зона 3) и прилежащих промежуточных зон (зоны 2-3 и 3-4) ОЩЖ находились на одинаковом расстоянии от дорсальной поверхности боковой доли ЩЖ. ОЩЖ сферической формы расположены дальше от задней поверхности боковых долей ЩЖ, чем ОЩЖ эллипсоидной и иных форм.

ОЩЖ, локализующиеся на уровне средней трети высоты боковых долей ЩЖ и двух соседних переходных зон (зоны 2-3, 3, 3-4), обычно расположены на одинаковом удалении от срединной линии, вплотную к дорсальной поверхности боковых долей ЩЖ, а угол наклона их оси к срединной линии во фронтальной плоскости (угол η) близок к 0°. Предположительно – это «верхние» ОЩЖ, производные четвертой жаберной дуги – ОЩЖ IV. ОЩЖ, локализующиеся на уровне верхней трети высоты боковых долей ЩЖ и выше (зоны 1, 1-2 и 2), а также ниже боковых долей ЩЖ и в соседней переходной зоне (зоны 4-5 и 5), вероятнее всего являются производными третьей жаберной дуги – ОЩЖ III («нижние»). При этом, чем ниже они располагаются, тем их положение вентральнее и ближе к срединной линии, а значение угла η меньше (рис. 3).

На следующем этапе исследования решалась задача определения типичных мест локализации ОЩЖ по отношению к боковым долям ЩЖ с использованием общеизвестных и предложенных подходов к изучению топографии ОЩЖ.

Для описания мест наиболее типичной локализации ОЩЖ различной формы и размеров, по отношению к ткани ЩЖ выполнен кластерный анализ 1033 ОЩЖ, изученных на 220 органокомплексах, по шести непрерывным и двум категориальным переменным. Среди непрерывных переменных были общепринятые числовые значения – длина оси, ширина и толщина ОЩЖ, а также значения, предложенные впервые – угол наклона оси ОЩЖ к срединной линии, удаление ОЩЖ от срединной линии и от дорсальной поверхности боковых долей ЩЖ в передне-заднем направлении. Категориальные переменные: зона локализации ОЩЖ по отношению к высоте боковых долей ЩЖ (9 зон) и вариант формы ОЩЖ (5 вариантов).

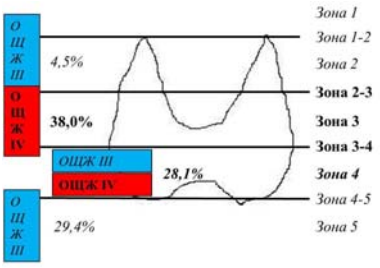


Рис. 3. Схема расположения ОЩЖ III и ОЩЖ IV по отношению к высоте боковых долей ЩЖ

В результате было выделено 5 наиболее типичных мест расположения ОЩЖ по отношению к боковым долям ЩЖ, причем в зависимости от формы и размеров ОЩЖ. Наиболее часто ОЩЖ локализуются вплотную к дорсальной поверхности боковых долей ЩЖ на протяжении от их средней до нижней трети (зоны с 3 по 4) (кластер V). Эти железы эллипсоидной формы отличаются максимальной шириной, но минимальной толщиной, что вполне объясняется особенностью их топографии – расположением непосредственно на задне-медиальной поверхности ЩЖ. Данные ОЩЖ удалены от срединной линии на 1,56±0,29 см, располагаясь параллельно ей. Часто на уровне нижней трети боковых долей и ниже (зоны 4 и 5) встречаются ОЩЖ в форме сферы и сплющенного сфероида, располагающиеся непосредственно на задней поверхности боковых долей ЩЖ (кластер IV). Эти железы отличаются минимальной длиной оси, при максимальной ширине и толщине и удалены от срединной линии на 1,41±0,41 см, располагаясь параллельно ей. В тех же зонах по отношению к боковым долям ЩЖ (зоны 4 и 5) несколько реже обнаружены ОЩЖ эллипсоидной формы, которые отличаются максимальной длиной оси (кластер III) и лежат ближе к срединной линии (1,25 см) под острым углом к ней, открытым кверху. Они могут располагаться либо непосредственно на задней поверхности боковой доли ЩЖ (в зоне 4), либо несколько кпереди от нее (зона 5). Нередко ОЩЖ в форме эллипсоида локализуются ниже ткани боковых долей ЩЖ значительно кпереди от их вентральной поверхности (кластер II). Такие железы расположены максимально близко к срединной линии (1,14±0,35 см), под большим углом к ней, открытым кверху (-38,7±6,6°). Размеры их близки к средним. В некоторых случаях ОЩЖ, эллипсоидной формы, отличающиеся минимальной шириной и толщиной, находятся на уровне средней трети боковых долей и несколько выше (зоны 2-3 и 3). Такие железы расположены на максимальном расстоянии от срединной линии (1,73±0,45 см), под острым углом к ней, открытым книзу, на 0,3 см дорсальнее задней поверхности боковых долей ЩЖ (кластер I).

Целью клинической части работы была оценка динамики изучаемых размеров и параметров топографии ОЩЖ в условиях патологии ЩЖ. У 82 пациентов интраоперационно визуализировано 184 ОЩЖ. Особенности техники

выполнения экстрафасциальных операций на ЩЖ позволяют в ходе операционного вмешательства полноценно визуализировать пространство на уровне высоты боковых долей ЩЖ (зоны с 1-2 до 4-5). Визуализация же ОЩЖ, располагающихся выше и ниже боковых долей ЩЖ (зоны 1 и 5) затруднительна. Поэтому, на задней поверхности боковых долей ЩЖ чаще всего обнаруживалась одна или две ОЩЖ, что меньше, чем в морфологической части работы, когда возможна полноценная визуализация передней области шеи без ограничений во времени. Длина оси идентифицированных ОЩЖ составила в среднем 0,68±0,02 см, а ширина – 0,42±0,01 см.

В клинической части работы, как и в морфологической, наиболее часто (31,0%) ОЩЖ обнаруживались на уровне нижней трети боковых долей ЩЖ (зона 4). В ходе изучения линейных размеров (длина оси и ширина) и топографии ОЩЖ (расположение по отношению к высоте боковых долей, удаление от срединной линии и угол наклона оси) в условиях патологии ЩЖ получены результаты, которые статистически не отличаются от данных морфологической части исследования, проведенной на органокомплексах без патологии ЩЖ.

Таким образом, рассмотренные в клинической части работы нозологические формы заболеваний ЩЖ не оказывают влияния на линейные размеры и топографию ОЩЖ во фронтальной плоскости.

Выводы:

1. При изучении особенностей вариантной анатомии ОЩЖ на морфологическом материале (без патологии) чаще всего на одном органокомплексе обнаружено 4 (21,4%) или 5 (23,6%) ОЩЖ. На задней поверхности каждой боковой доли ЩЖ располагалось по 2 или 3 ОЩЖ (35,5%, 27,7% – справа и 40,9%, 27,7% – слева). В среднем размер одной ОЩЖ составил 0,70×0,43×0,30 см, объем – 0,0531±0,0016 см^3, а общий объем паратиреоидной ткани в одном наблюдении – 0,1903±0,0075 см^3. Максимальными размерами ОЩЖ без патологии следует считать: 1,4×1,0×1,0 см. На основании соотношения ДШИ и ШТИ выделены следующие основные формы ОЩЖ: в виде сферы, сплющенного и вытянутого сфероида, эллипсоида. ОЩЖ, расположенные в пределах высоты боковых долей ЩЖ, имеют преимущественно форму эллипсоида, а выше и ниже ткани боковых долей ЩЖ – эллипсоида или сферы.

2. В постнатальном онтогенезе ОЩЖ человека выделено три основных периода. Первый период – *максимального роста* – соответствует возрасту до 35 лет, когда значительно увеличиваются все линейные параметры ОЩЖ (особенно длина оси и ширина). Во втором периоде (36-65 лет) – *относительной стабильности* – размеры ОЩЖ продолжают медленно увеличиваться и достигают своих максимальных значений. В это же время (46-55 лет) ОЩЖ достигают и максимального объема (0,0602 см^3). После 66 лет наступает третий период – *инволюции* – в течение которого наблюдается уменьшение всех линейных размеров ОЩЖ и их объема.

3. При интраоперационной визуализации ОЩЖ следует использовать схему A.Alveryd (1968) в модификации Ю.В. Малеева (1999, 2010). Для ОЩЖ, локализующихся на уровне средней трети высоты боковых долей ЩЖ и двух соседних переходных зон (зоны 2-3, 3, 3-4), характерно расположение на одинаковом удалении от срединной линии (1,6 см), вплотную к дорсальной поверхности боковых долей ЩЖ, а угол наклона их оси к срединной линии во фронтальной плоскости (угол η) близок к 0° (предположительно – это «верхние» ОЩЖ, производные четвертой жаберной дуги – ОЩЖ IV). ОЩЖ на уровне верхней трети высоты боковых долей ЩЖ и выше (зоны 1, 1-2 и 2), а также ниже боковой доли ЩЖ и в соседней переходной зоне (зоны 4-5 и 5) вероятнее всего являются производными третьей жаберной дуги – ОЩЖ III («нижними»). При этом, чем ниже они располагаются, тем их положение вентральнее и ближе к срединной линии, а значение угла η снижается.

4. Методом кластерного анализа определены пять наиболее типичных вариантов расположения ОЩЖ различных размеров и форм по отношению к ЩЖ. На 1,56±0,29 см от срединной линии, параллельно ей вплотную к ткани ЩЖ в области ее средней и нижней третей (зоны в 3 по 4) расположены ОЩЖ эллипсоидной формы, отличающиеся максимальной шириной, но минимальной толщиной. На расстоянии 1,41±0,41 см от срединной линии, параллельно ей ОЩЖ в области нижней трети боковых долей и ниже (зоны 4-5 и 5) локализуются ОЩЖ в форме сферы и сплющенного сфероида, отличающиеся минимальной длиной оси, при максимальной ширине и толщине. Близко к срединной линии (1,25±0,37 см) под острым углом к ней, открытым кверху, вплотную к дорсальной поверхности нижней трети боковых долей ЩЖ (зона 4) или несколько вентральнее и ниже боковых долей ЩЖ (зона 5) находятся ОЩЖ эллипсоидной формы, отличающиеся максимальной длиной оси. Ниже боковых долей ЩЖ (зона 5), максимально близко к срединной линии (1,14±0,35 см) под большим углом к ней, открытым кверху (-38,7±6,6°), расположены эллипсоидные ОЩЖ, размеры которых близки к средним. На максимальном удалении от срединной линии (1,73±0,45 см) и под острым углом к ней, открытым книзу, на 0,32±0,56 см дорсальнее задней поверхности боковых долей ЩЖ в средний трети локализуются эллипсоидные ОЩЖ, отличающиеся минимальной шириной и толщиной.

5. Рассмотренные в клинической части работы нозологические формы заболеваний ЩЖ не оказывают влияния на линейные размеры и топографию ОЩЖ во фронтальной плоскости.

Литература

1. Котова, И.В. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис ... д-ра мед наук / И.В. Котова; Московский областной научно-исследовательский клинический инстут им. М.Ф. Владимирского.– М., 2004.– 43 с.

2. Малеев, Ю.В. Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов: автореф. дис. … док. мед. наук / Ю.В. Малеев.– Воронеж, 2010.– 366 с.

3. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей / под ред. А. П. Калинина.– М.: Издательский дом Видар-М, 2010.– 311 с.

4. Черенько, С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С. М. Черенько.– Киев, 2011.– 148 с.

5. Черных, А.В. Особенности топографической анатомии околощитовидных желез / А.В. Черных, Ю.В. Малеев, А.Н. Шевцов // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19.– № 2.– С. 175–178.

6. Alveryd, A. Parathyroid glands in thyroid surgery / A. Alveryd // Acta chir.– 1968.– Suppl. 389.– P. 120.

7. Levin, K.E. The reasons for failure in parathyroid operations / K. E. Levin, O. H. Clark // Arch. Surg.– 1989.– Vol. 124.–

N 8.– P. 911–914.

References

1. Kotova IV. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie pervichnogo giperparatireoza [dissertation]. Moscow (Moscow region): Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij klinicheskij instut imeni M.F. Vladimirskogo; 2004. Russian.
2. Maleev JuV. Topografo-anatomicheskoe obosnovanie operativnyh vmeshatel'stv v perednej oblasti shei: racionalizacija hirurgicheskih podhodov [dissertation]. Voronezh (Voronezh region); 2010. Russian.
3. Metody vizualizacii okoloshhitovidnyh zhelez i paratireoidnaja hirurgija: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A. P. Kalinina. Moscow: Izdatel'skij dom Vidar-M; 2010. Russian.
4. Cheren'ko SM. Pervichnyj giperparatireoz: osno-vy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lechenija: monografija. Kiev; 2011. Russian.
5. Chernyh AV, Maleev JuV, Shevcov AN. Osobennosti topograficheskoj anatomii okoloshhitovidnyh zhelez [Features of the surgical anatomy of the parathyroid glands]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(2):175-8. Russian.
6. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. Acta chir. 1968;389:120.
7. Levin KE, Clark OH. The reasons for failure in parathyroid operations. Arch. Surg. 1989;124(8):911-4.

УДК 57.045

ДИНАМИКА СТАТУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У УЧАЩИХСЯ МЛАДШИХ КЛАССОВ В ПОГОДНЫХ УСЛОВИЯХ Г. СУРГУТА

С.Н.РУСАК, Г.С.КОЗУПИЦА, О.Е.ФИЛАТОВА, В.В.ЕСЬКОВ, Н.Г.ШЕВЧЕНКО

Сургутский государственный университет, пр-т. Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628412

Аннотация. По данным ряда современных исследований установлено, что проживание человека в гипокомфортных климатогеографических условиях в сочетании с антропогенной нагрузкой приводит к интенсивному использованию и истощению адаптационных резервов организма человека. На современном этапе имеются научные данные об адаптивных реакциях у отдельных возрастно-половых и конституциональных групп детей тюменского севера. Однако до настоящего времени недостаточно сведений по оценке морфофункционального и психофизиологического статуса организма детей – северян, родившихся и проживающих в условиях Среднего Приобья. Организм детей и подростков, в силу незавершенности морфофункционального развития, а так же незрелости ряда регуляторных механизмов и высокой лабильности, наиболее остро реагирует на воздействия факторов внешней среды, способных вызвать дестабилизацию гомеостаза. Выявление закономерностей развития организма ребёнка и особенностей функционирования его физиологических систем на разных этапах онтогенеза необходимо для решения проблем охраны здоровья подрастающего поколения. В настоящей работе рассмотрено поведение вектора состояния вегетативного отдела нервной системы у детей в зимнее время года по шести диагностическим параметрам. Доказано дифференциальное увеличение объёмов квазиаттракторов испытуемых при разных погодных условиях.

Ключевые слова: квазиаттракторы, вегетативная нервная система.

DYNAMICS OF STATUS VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN THE CHILDREN IN PRIMARY SCHOOL IN WEATHER CONDITIONS IN THE SURGUT

S.N. RUSAK, G.S. KOZUPITSA.S., O.E. FILATOVA, V.V. ESKOV

Surgut State University HMAO-Ugra, Surgut, Russia628412, Russia, Surgut, st. Lenina, 1

Abstract. According to current researches, it is found that people living in uncomfortable climatic conditions combined with anthropogenic pressure leads to intensive use and depletion of adaptive reserves of the human organism. At the present stage there are scientific data about adaptive reactions of individual age -, sex and constitutional groups of children in the North of Tyumen. However, to date there is insufficient information on the assessment of the morpho-functional and psycho-physiological status of the organism Northern children born and living in conditions of Middle Ob region. The organism of children and adolescents, due to the incompleteness of the morpho-functional development, as well as the immaturity of a number of regulatory mechanisms and high lability, is most sensitive to the impact of environmental factors, can cause destabilization of homeostasis. Identify patterns of development of the child and functioning of its physiological systems at different stages of ontogenesis is necessary for the decision of problems of preservation of health of the younger generation. In this paper the authors examined the behavior of the state vector of vegetative nervous system in children during the winter by six diagnostic parameters. The differential increase in quasi-attractors subjects in different weather conditions was proved.

Key words: attractor, vegetative nervous system.

Введение. Сезонные изменения погодных условий, вызывая сдвиги со стороны показателей гемодинамики, являются постоянно движущим внешним фактором, особенно для человека, живущего в условиях холодного континентального климата. На современном этапе имеются научные данные об адаптивных реакциях у отдельных возрастно-половых и конституциональных групп детей тюменского севера. Однако до настоящего времени недостаточно сведений по оценке морфофункционального и психофизиологического статуса организма детей – северян, родив-

шихся и проживающих в условиях Среднего Приобья [6,9]. В настоящее время остается крайне актуальным для Ханты-Мансийского автономного округа – Югры создание регистра физиометрических и психофизиологических показателей для характеристики роста, развития и адаптации здорового ребенка, проживающего в суровых условиях Среднего Приобья [1-5,7-10]. В этой связи, **целью настоящего исследования** было установление закономерности в динамике поведения вектора состояния вегетативного отдела нервной системы детского организма, находящегося в различных погодно-климатических условиях на основе метода расчета объемов квазиаттракторов динамики поведения вектора состояния организма человека.

Объекты и методы исследования. Исследование параметров движения вектора состояния организма человека $x=x(t)=(x_1,x_2,\ldots,x_m)^T$ в *фазовом пространстве состояний* (ФПС) производилось в рамках традиционной математической статистики и методами теории хаоса и самоорганизации, разработанные в нами и успешно применяемые при анализе динамики исследуемых параметров в *m*-мерном фазовом пространстве. Состояние вегетативного статуса (параметры сердечно-сосудистой системы) изучались с помощью *метода вариационной пульсометрии* с выполнением анализа вариабельности сердечного ритма во временном и амплитудно-частотном аспекте, что позволило характеризовать особенности функционирования *вегетативной нервной системы* (ВНС) школьников с учетом условий учебной и региональной среды. Для идентификации компонент x_i в наших исследованиях применялся пульсоксиметр «ЭЛОКС-01С2», разработанный и изготовленный ЗАО ИМЦ Новые Приборы, г. Самара [10]. Расчет параметров квазиаттракторов производился по программам для ЭВМ, зарегистрированным в Федеральном агентстве по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (свидетельства № 2006613212). В рамках теории хаоса и самоорганизации идентифицировались параметры квазиаттракторов, которые существенно отличались у учащихся разных возрастных групп.

В исследовании принимали участие дети (7-12 лет) младшего школьного звена (МБОУ средняя образовательная школа № 10 г. Сургута) в динамике зимних условий 2012 и 2013 гг. Мониторинговые обследования включали измерение интегральных показателей сердечно-сосудистой системы – активность *симпатического* (СИМ, у.е.) и *парасимпатического* (ПАР, у.е.) отделов ВНС, *частота сердечных сокращений* – (ЧСС, уд/мин), показатель *индекса напряжённости регуляторных систем по Р.М. Баевскому* (ИНБ, в у.е.) и *степень насыщения гемоглобина крови кислородом* (SPO_2, %). Критерии включения: возраст учащихся 7-12 лет; отсутствие жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: болезнь учащегося в период обследования. Общее количество обследуемых (девочек и мальчиков) составило 693 человека; в 2012 г. – 371 человек, в 2013 г. – 322 человека.

Результаты и их обсуждение. Полученные интегральные показатели сердечно-сосудистой системы и оценка их с позиций математической статистики показала (табл. 1 и 2), что величины индекса активности симпатического, парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, индекса напряженности регуляторных систем, частота сердечных сокращений и показатель уровня насыщения оксигемоглобином крови не имели различий в сравнении двух зимних сезонов – 2012 и 2013 гг., за исключением для школьников 1 класса (табл. 1,2). Так показатели индекса СИМ ВНС у девочек (табл. 1) уменьшались незначительно в 2013 году с 1 по 3 класс: 1 класс $СИМ_{2012}$ = 4 у.е., $СИМ_{2013}$ = 2 у.е. ($P_{(м)}$<0,01); у девочек со 2 по 5 класс достоверных различий в показателях индекса СИМ в динамике 2012 и 2013 гг. не отмечалось. Аналогичная картина наблюдалась и для показателя ПАР ВНС, а также для ИНБ, характеризующего состояние адаптационных реакций организма в целом. Показатель SPO_2 не изменялся во всех пяти классах (98%). Величина *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) практически не изменялась, но самые высокие средние показатели у 1 класса, где $ЧСС_{2012}$=101 уд/мин ($P_{(м)}$<0,05) и 4 класса $ЧСС_{2013}$=99 уд/мин. (p>0,05). Диапазон частот сердечных сокращений равен от 91 уд/мин. до 101 уд/мин в 2012 году и от 96 уд/мин. до 99 уд/мин. в 2013 году.

Таблица 1

Интегральные показатели статуса вегетативной нервной системы организма девочек 1-5 классов в зимний период за 2012, 2013 г.г.

Показатель ВНС	Год	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс	5 класс
		девочки				
СИМ, у. е.	2012	4(2;6)	3(2;4)	3(1;4)	2(2;4)	2(1;4)
	2013	2(1;4)	2(1;4)	2(1;4)	4(2;5)	3(2;5)
	$P_{(м)}$	*0,01**	*0,46*	*0,44*	*0,49*	*0,13*
ПАР, у. е.	2012	12(8;15)	14(11;16)	13(9;18)	14(9;18)	15(10;17)
	2013	15(12;17)	16(11;18)	15(12;18)	12(10;15)	13(10;16)
	$P_{(м)}$	*0,04**	*0,41*	*0,13*	*0,33*	*0,23*
ИНБ, у. е.	2012	59(32;102)	35(24;60)	41(26;59)	40(24;69)	31(20;49)
	2013	35(25;56)	31(21;58)	36(24;55)	52(28;75)	39(24;58)
	$P_{(м)}$	*0,02**	*0,64*	*0,42*	*0,17*	*0,16*
SPO_2, %	2012	98(98;98)	98(98;98)	98(98;98)	98(98;98)	98(98;98)
	2013	98(87;98)	98(97;98)	98(97;98)	98(97;98)	98(97;98)
	$P_{(м)}$	*0,60*	*0,22*	*0,11*	*0,01***	*0,0003****
ЧСС, уд./мин.	2012	101(95;110)	96(89;102)	93(89;99)	97(87;102)	91(83;99)
	2013	96(93;103)	96(89;101)	96(88;101)	99(93;103)	96(87;104)
	$P_{(м)}$	*0,01**	*0,87*	*0,76*	*0,38*	*0,13*

Примечание: м – медиана; 25% – процентиль; 75% – процентиль; $P_м$ – критерий достоверности различий Манна-Уитни; * – значение достоверности p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001;

Таблица 2

Интегральные показатели статуса вегетативной нервной системы организма мальчиков 1-5 классов в зимний период за 2012, 2013 гг.

Показатель ВНС	Год	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс	5 класс
		Мальчики				
СИМ , у. е.	2012	4(2;6)	3(2;6)	3(2;4)	3(1;7)	3(1;4)
	2013	2(1;4)	3(1;5)	2(1;3)	2(2;5)	4(2;7)
	$P_{(м)}$	*0,03**	*0,46*	*0,02**	*0,73*	*0,007***
ПАР, у. е.	2012	11(7;15)	13(8;16)	15(11;17)	14(8;17)	13(12;18)
	2013	16(11;18)	15(11;18)	16(12;19)	13(10;17)	12(5;16)
	$P_{(м)}$	*0,005***	*0,21*	*0,20*	*0,94*	*0,03**
ИНБ, у. е.	2012	51(28;93)	48(25;73)	38(26;58)	41(24;78)	41(22;61)
	2013	31(23;56)	37(23;70)	24(20;46)	40(21;53)	58(30;94)
	$P_{(м)}$	*0,04**	*0,55*	*0,01***	*0,48*	*0,04**
SPO_2, %	2012	98(98;98)	98(97;98)	98(97;98)	98(98;98)	98(98;98)
	2013	98(97;98)	97(97;98)	98(97;98)	98(97;98)	97(97;97)
	$P_{(м)}$	*0,02**	*0,34*	*0,89*	*0,03**	*0,00001****
ЧСС, уд./мин.	2012	98(90;106)	93(86;10)2)	92(85;98)	94(81;10)	93(84;10)
	2013	96(88;108)	97(86;10)2)	91(85;97)	91(84;99)	97(92;10)
	$P_{(м)}$	*0,57*	*0,87*	*0,62*	*0,46*	*0,04**

Схожие тенденции отмечались и для мальчиков (табл. 2). Так, показатели индекса СИМ практически не изменялись в 2012 и 2013 году. Показатели индекса активности ПАР ВНС увеличивались несущественно с 1-го по 3-й класс в 2013 году. Индекс ИНБ в 2013 году имел тенденцию к уменьшению с 1 по 3 класс, однако только для мальчиков 1 класса эти различия значимы: $ИНБ_{2012}$ = 51 у.е. $ИНБ_{2013}$ = 31 у.е. ($p<0,02$), уровень SPO_2 практически не изменён, и ЧСС в 1 классе изменялась несущественно.

С другой стороны, использование метода фазовых пространств состояний с идентификацией параметров квазиаттракторов *вектора состояния организма человека* (ВСОЧ) у школьников младшего звена в условиях сравнения двух зимних сезонов (табл. 3), позволило установить различия в показателях квазиаттракторов как в возрастном аспекте детей, так и в половом.

В целом, динамика объёмов квазиаттракторов имела выраженный колебательный характер (диапазон изменения в размерах объёмов от $3,9\times10^6$ у.е. до $57,6\times10^6$ у.е.) как зимой 2012 года, так и зимой 2013 года. Отметим, что параметры квазиаттракторов ВСОЧ с 1 по 5 класс имели общую тенденцию к увеличению объёмов в полтора раза в 2013 году, что вполне согласуется с влиянием погодных факторов, изменяющих параметры системы ВСОЧ (табл. 4). Следует отметить, что и сами параметры квазиаттракторов метеопараметров зимних сезонов 2012 и 2013 гг. имели существенные различия (табл. 4).

Таблица 3

Параметры квазиаттракторов статуса вегетативной нервной системы учащихся 1 – 5 классов (девочки, мальчики) МБОУ СОШ №10 в зимний период за 2012, 2013 г.г. в 5 мерном фазовом пространстве состояний

Класс	Год	Девочки		Мальчики	
		R_x	V_G	R_x	V_G
1 класс	2012	65,76	$31,09*10^6$	60,79	$8,81*10^6$
	2013	175,37	$27,71*10^6$	50,04	$6,81*10^6$
2 класс	2012	27,87	$1,13*10^6$	7,49	$3,10*10^6$
	2013	124,11	$12,91*10^6$	11,13	$1,51*10^6$
3 класс	2012	44,52	$3,34*10^6$	34,55	$4,29*10^6$
	2013	14,43	$3,33*10^6$	25,71	$1,57*10^6$
4 класс	2012	106,13	$13,23*10^6$	116,20	$20,05*10^6$
	2013	35,76	$3,01*10^6$	51,30	$4,92*10^6$
5 класс	2012	66,94	$13,12*10^6$	44,39	$10,44*10^6$
	2013	129,55	$30,83*10^6$	123,18	$42,16*10^6$

Примечание: R_x – расстояние между геометрическим центром квазиаттрактора и статистическим центром (у.е.); V_G – объем квазиаттрактора (у.е.)

Таблица 4

Параметры квазиаттракторов метеопараметров в январе 2012 и 2013 гг. за 2012 – 2013 гг. в 3-х мерном фазовом пространстве состояний*

Январь			
2012		2013	
R_x у.е.	V_G у.е.	R_x у.е.	V_G у.е.
2,58	19×10^3	4	$30,7\times10^3$

Примечание: * – размерность фазового пространства $m=3$, первая координата x_1 – температура атмосферного воздуха (°С), x_2 – атмосферное давление (мм рт. Ст.), x_3 – относительная влажность (%)

В результате проведённого анализ было установлено, что поведение вектора состояния организма девочек имела выраженный колебательный характер в зимний период 2012 г. ($\Delta V_G = 1,1\times10^6 \div 31\times10^6$); у мальчиков же наиболее выраженный колебательный характер наблюдался в 2013 году ($\Delta V_G = 1,51\times10^6 \div 42,16\times10^6$). Расчёт показателей вектора состояния организма школьников позволил установить наиболее значимые диагностические признаки – ИНБ и СИМ, выявить *различия* при определении размеров квазиаттракторов (рис.) путём расчёта межаттракторных расстояний (z_{ij}).

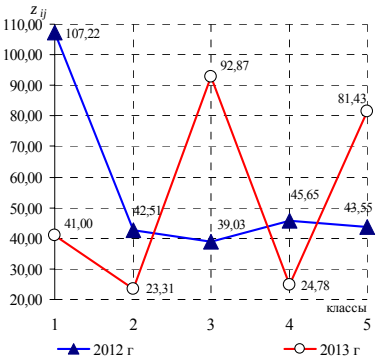


Рис. Межаттракторные расстояния (z_{ij}) квазиаттракторов ВНС школьников 1-5 классов в динамике зимних сезонов 2012-2013 гг.

Выводы:

1. Значительные разбросы в параметрах объемов квазиаттракторов и межаттракторных расстояний (z_{ij}) свидетельствуют о существенном увеличении меры хаотичности состояния функциональных систем организма детей, а особенности изменения показателей вегетативного статуса школьников отражают функциональную незрелость механизмов её регуляции со стороны вегетативной нервной системы в данном возрастном диапазоне и существенную зависимость от погодно-климатических факторов.

2. Большие объёмы квазиаттракторов в первом классе, в обоих зимних периодах обусловлены тем, что ребёнок попадает в новую социальную среду, которая ужесточает условия жизни и выступает для него как стрессогенная, вследствие этого происходит изменение нейрогуморального баланса.

3. Динамика квазиаттракторов вектора состояния организма человека с 1 по 5 класс имела общую тенденцию к увеличению объёмов в полтора раза в 2013 году, что отчасти объяснялась и более суровыми условиями зимнего периода.

Заключение. Многочисленные современные исследования показывают, что проживание человека в гипокомфортных климатогеографических условиях в сочетании с антропогенной нагрузкой приводит к более интенсивному использованию и истощению адаптационных резервов организма человека. На современном этапе имеются научные данные об адаптивных реакциях у отдельных возрастно-половых и конституциональных групп детей тюменского севера. Однако до настоящего времени недостаточно сведений по оценке морфофункционального и психофизиологического статуса организма детей – северян, родившихся и проживающих в условиях Среднего Приобья [6,9]. Организм детей и подростков, в силу незавершенности морфофункционального развития, незрелости ряда его регуляторных механизмов, высокой лабильности, наиболее остро реагирует на воздействия факторов внешней среды, способных вызвать дестабилизацию гомеостаза. Выявление закономерностей развития организма ребенка и особенностей функционирования его физиологических систем на разных этапах онтогенеза необходимо для решения проблем охраны здоровья подрастающего поколения. Новый метод с использованием многомерных фазовых пространств позволил выявить отличия и особенности в состоянии веге-

тативного статуса учащихся младших классов в половом и возрастном аспекте. Так, например, выявленное увеличение размеров квазиаттракторов ВНС можно объяснить и воздействием погодно-климатических факторов и факторов антропогенного характера (уровень загрязнения атмосферного воздуха и его изменчивость), наличием так называемого «северного стресса», связанного с проживанием в дискомфортных климатоэкологических условиях урбанизированной территории. Подобные отличия не всегда демонстрируют методы математической статистики.

Литература

1. Пашнин, А.С. Компартментно-кластерная теория биосистем / А.С. Пашнин, И.В. Клюс, Д.К. Берестин, Э.Д. Умаров // Сложность. Разум. Постнеклассика.– 2013.– №2.– С. 57–76.
2. Дудин, Н.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова / Н.А. Дудин, С.Н. Русак, А.А. Хадарцев, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18.– №3.– С.336.
3. Еськов, В.М. Complexity – особый тип биомедицинских и социальных систем / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, В.В. Еськов, Т.В. Гавриленко, М.А. Филатов // Вестник новых медицинских технологий.– 2013.– Т.20.– №1.– С.17–21.
4. Еськов, В.М. Синергетическая оценка роли неопределенности в теории функциональных систем организма П.К. Анохина / В.М. Еськов, И.Ю. Волкова, С.Н. Сярдова, С.П. Шумилов, Л.Н. Яруллина // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 18.– № 2.– С. 411–412.
5. Eskov, V.M. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova // Measurement Techniques.– 2010.– Т.53.– №12.– С. 1404–1410.
6. Eskov, V.M. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems / V.M. Eskov, T.V. Gavrilenko, V.V. Kozlova, M.A. Filatov // Measurement Techniques.– 2012.– Т. 55.– №9.– С. 1096–1100.
7. Eskov, V.M. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science / V.M. Eskov, O.E. Eskov, O.E. Filatova, M.A. Filatov // Journal of Biomedical Science and Engineering.– 2012.– Т. 5.–№10.– С. 602–607.
8. Eskov, V.M. Chaotic approach in biomedicine: Individualized medical treatment / V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov, O.E. Filatova, D.U. Filatova // J. Biomedical Science and Engineering.– 2013.– №6.– P.847-853.
9. Eskov, V.M. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems / V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov, O.E. Filatova// Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation.– 2013.– №3.– P. 67–74.
10. Калакутский, Л.И. Аппаратура и методы клинического мониторинга: Учебное пособие / Л.И. Калакутский, Э.С. Манелис.– Самара: Самар. гос. аэрокосм. ун-т., 2004.– 156 с.

References

1. Pashnin AS, Klyus IV, Berestin DK, Umarov ED. Kompartmentno-klasternaya teoriya biosistem. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:57-76. Russain.
2. Dudin NA, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem – al'ternativa teorii A.M. Lyapunova [New approaches in the theory of biosystems stability – alternative to a.m. Lyapunov`s theory]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):336. Russian.
3. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. Somplexity – osobyy tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh sistem [Somplexity as special type of biomedical and social systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):17-21. Russain.
4. Es'kov VM, Volkova IYu, Syardova SN, Shumilov SP, Yarullina LN. Sinergeticheskaya otsenka roli neopredelennosti v teorii funktsional'nykh sistem organizma P.K. Anokhina [Synergetic approaching of certainty and uncertainty in the theory of organism functional system of p.k. Anokhin]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;18(2):411-2. Russian.
5. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques. 2010;53(12):1404-10.
6. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-100.
7. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE, Filatov MA. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012;5(10):602-7.
8. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: Individualized medical treatment. J. Biomedical Science and Engineering. 2013;6:847-53.
9. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3:67-4.
10. Kalakutskiy LI, Manelis ES. Apparatura i metody klinicheskogo monitoringa: Uchebnoe posobie. Samara: Samar. gos. aerokosm. un-t.; 2004. Russian.

УДК 591.3:591.441.443

РАЗЛИЧИЯ В МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ТИМУСА У ПОТОМСТВА САМОК МЫШЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭНДОТОКСИНА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

С.С. ОБЕРНИХИН

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, ул. Цюрупы, д.3, г.Москва, Россия, 117418

Аннотация. Последствия для развития и функционирования иммунной системы потомства активации иммунной сис-

темы матери во время беременности являются малоизученными и представляют большой интерес как в теоретическом, так и практическом плане. Целью исследования было изучить морфологические изменения тимуса у потомства самок мышей, подвергшихся на ранних сроках беременности однократному иммуностимулирующему воздействию Т-клеточным митогеном конканавалином А, и контрольных самок после введения полулетальной дозы эндотоксина грамотрицательных бактерий. Эксперимент выполнен на 44 самцах мышей C57BL/6 в возрасте 2,5 нед. Животных выводили из эксперимента через 24 и 48 чч. после введения липополисахарида E. coli в дозе 15 мг/кг. Проводили органометрическое, гистологическое и морфометрическое исследование тимуса. Морфологические и гистофизиологические изменения тимуса мышей контрольной и опытной групп имеют схожий характер (акцидентальная инволюция, миграция зрелых тимоцитов, уменьшение числа тучных клеток), но у потомства, подвергшегося пренатальному воздействию, акцидентальная инволюция и миграция зрелых тимоцитов развиваются более медленно и в меньшей степени. Эти данные указывают на снижение реактивности иммунной системы потомства, подвергшегося на раннем этапе пренатального развития массивному воздействию цитокинов, секретируемых материнскими лимфоцитами под влиянием конканавалина А.

Ключевые слова: тимус, морфология, эндотоксин, пренатальное воздействие, конканавалин А.

DIFFERENCES IN ENDOTOXIN-INDUCED CHANGES OF THYMIC MORPHOLOGY IN OFFSPRING OF FEMAL MICE EXPOSED IN EARLY PREGNANCY SINGLE STIMULATION OF IMMUNITY

S.S. OBERNIKHIN

Federal budgetary state institution "Scientific Research Institute of Human Morphology" of the Russian Academy of Medical Science
117418, Tzurupa st., 3, Moscow, Russian Federation

Abstract. The relation between maternal immune response to bacterial, viral and other antigens in pregnancy and postnatal development and function of offspring immune system is little studied. The aim of the research was to study morphological changes of the thymus in the offspring of female mice exposed in early pregnancy single immune-stimulated y effects of T-cell mitogen concanavalin, and control of females after the introduction of the half-lethal dose of endotoxin gram-negative bacteria. The experiment was performed in 44 male C57BL/6 mice at the age of 2,5 weeks. The animals were removed from the experiment through 24 and 48h. after the introduction of lipopolysaccharide of E. coli in a dose of 15 mg/kg. Morphological and histological, physiological changes of thymus mice in the control and experimental groups have similar nature (thymic involution, migration mature thymocytes, reducing the number of fat cells). In the offspring exposed to prenatal exposure, thymic involution and migration mature thymocytes are developing more slowly and to a lesser extent. These data show a decrease in the immune system reactivity offspring subjected to early prenatal development of a massive influence of cytokines secreted by their mother's lymphocytes under the influence of concanavalin A.

Key words: thymus, morphology, endotoxin, prenatal exposure, concanavalin A.

Функционирование иммунной системы на разных этапах постнатального развития определяется степенью зрелости ее клеток и органов [8]. На пре- и постнатальный морфогенез органов иммунной системы оказывают влияние различные эндогенные и экзогенные факторы. По мнению ряда специалистов одной из причин, вызывающих изменения постнатального развития иммунной системы, является воздействие на иммунную систему матери во время беременности, влияющее на формирование органов иммунной системы плода [12-14]. Пренатальное воздействие может быть одной из причин увеличения заболеваний у детей, обусловленных нарушениями врожденного и приобретенного иммунитета, таких как инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания. Одним из малоизученных аспектов этой проблемы является возможность влияния экзогенных воздействий (лекарственных препаратов, бактериальных и вирусных инфекций и т.д.) на иммунную систему матери на первых неделях беременности до начала формирования органов иммунной системы эмбриона на дальнейшее формирование и функционирование иммунной системы потомства в постнатальном периоде развития.

Цель исследования – изучить морфологические изменения тимуса у потомства самок мышей, подвергшихся на ранних сроках беременности однократному иммуностимулирующему воздействию, и контрольных самок после введения полулетальной дозы эндотоксина грамотрицательных бактерий.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на 44 самцах мышей C57BL/6 в возрасте 2,5 нед. В возрасте 2 нед животные переводились на самостоятельное вскармливание. Самцы опытной группы (n=21) были получены от самок, которым на 7 сутки после оплодотворения, то есть до формирования органов иммунной системы плода [11], в качестве стимулятора иммунной системы был однократно введён Т-клеточный митоген конканавалин А в орбитальный синус в дозе 5мг/кг. 7ые сутки эмбрионального развития мыши соответствуют 2-3 неделе беременности человека [15]. В контрольную группу входили самцы (n=17), родившихся от самок, которым вводили в орбитальный синус аналогичный объем физиологического раствора. В возрасте 2,5 нед мышам опытной (n=13) и контрольной групп (n=10) в качестве эндотоксина внутрибрюшинно вводили LD_{50} *липополисахарида* (*Л*ПС) E. coli штамм O111:B4 («Difco», США) 15мг/кг однократно. Часть мышей опытной (n=8) и контрольной групп (n=7) умерщвляли передозировкой диэтилового эфира до введения *Л*ПС. Через 24 и 48 чч выживших мышей выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира. Определяли относительную массу тимуса. Проводили гистологическое исследование органа методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с помощью программы "ImageScope" ("Leica Microsystems Gmbh", Австрия). В гистологических препаратах тимуса, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли долю коркового вещества, ширину субкапсулярного слоя, количество тимических телец в мм^2 площади мозгового вещества, стадию их развития по О.В. Зайратьянцу [1]. В препаратах, окрашенных толуидиновым синим, подсчитывали количество выявляемых тучных клеток в мм^2 среза, их *средний гистохимический коэффициент* (СГК), отражающий насыщенность клеток секреторным материалом, по формуле: доля очень темных

тучных клеток органа x3 + доля темных тучных клеток x2 + доля светлых тучных клеток x1 + доля очень светлых тучных клеток x0, и *индекс дегрануляции* (ИД) как отношение числа дегранулирующих тучных клеток к их общему количеству [7]. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 7.0 ("Statsoft", США). Для описания количественных признаков проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение описывали средним значением M и стандартной ошибкой среднего значения m. Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий, а также критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании тимус мышей контрольной группы до введения ЛПС был представлен двумя крупными долями, снаружи покрыт соединительнотканной капсулой. Корковое вещество занимало более 70% объема долей. Субкапсулярный слой был широким и представлено компактно лежащими лимфобластами. Граница между мозговым и корковым веществом была четкой. В мозговом веществе находилось большое количество лимфоцитов, встречались небольшого размера тимические тельца первой и второй стадии развития, состоящие из 3-4 ретикулоэпителиоцитов. В субкапсулярном слое и мозговом веществе выявлялись единичные насыщенные секреторным материалом тучные клетки (табл.).

Тимус мышей опытной группы также был представлен двумя долями. Относительная масса тимуса и соотношение коркового и мозгового веществ в долях соответствовали значениям контрольной группы. Ширина субкапсулярного слоя также статистически значимо не отличалась. Граница между корковым и мозговым веществом была четкой. Количество лимфоцитов в мозговом веществе было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. В мозговом веществе обнаруживалось большее, чем в контрольной группе, количество тимических телец и клеток в их составе. Стадии развития тимических телец были аналогичны значениям контрольной группы. Тучные клетки встречались в субкапсулярном слое. Их количество превышало значения контрольной группы, а насыщенность секреторным материалом была ниже. Отмечалась слабая дегрануляция тучных клеток (табл.).

Через 24 ч после введения ЛПС у мышей контрольной группы наблюдалось уменьшение относительной массы тимуса в три раза. При гистологическом исследовании в тимусе выявлена массивная гибель лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе, что проявлялось пикнозом и распадом ядер клеток, появлением множественных очагов опустошения коры, в том числе и субкапсулярного слоя. Уменьшалась толщина субкапсулярного слоя. В корковом веществе также происходила гибель клеток-нянек с формированием круглых полостей, содержащих пикнотизированные ядра. Граница между корковым и мозговым веществом была нечеткой. В мозговом веществе уменьшилось количество лимфоцитов, часто встречались лимфоциты с пикнотизированными и распавшимися ядрами. В мозговом веществе встречались тимические тельца различных стадий развития, преимущественно второй стадии, и состоящие из 2-3 клеток. Тучные клетки не выявлялись. Сосудистое русло было хорошо развито, в просветах сосудов встречались единичные форменные элементы, в некоторых венозных сосудах отмечалось появление нитей фибрина.

Через 24 ч после введения ЛПС масса и размер тимуса мышей опытной группы достоверно не изменялись и превышали значения контрольной группы. При гистологическом исследовании в долях тимуса границы между корковым и мозговым веществом были четкими в отличие от контрольной группы. В корковом веществе наблюдались пикнотизация ядер лимфоцитов, краевая конденсация хроматина, распад ядер, но эти процессы были выражены меньше, чем в контрольной группе. Однако ширина субкапсулярного слоя уменьшилась в большей степени, нежели в контрольной группе. Также наблюдалась гибель клеток-нянек. В мозговом веществе выявлялись единичные гибнущие клетки. Количество лимфоцитов в единице площади мозгового вещества не изменилось после введения ЛПС и превышало значения контрольной группы. Количество тимических телец не увеличилось, но было больше, чем в контрольной группе. Тельца находились преимущественно в первой стадии развития и состояли из 3-4 клеток. Тучные клетки не выявлялись. Расширения сосудов микроциркуляторного русла не наблюдалось. Просветы большинства венозных сосудов были свободными.

Через 48 ч после введения ЛПС масса тимуса мышей контрольной группы уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком исследования и стала в четыре раза меньше, чем до введения ЛПС. При гистологическом исследовании в долях тимуса наблюдалась «инверсия слоев». В корковом веществе количество лимфоцитов уменьшилось по сравнению с предыдущим сроком исследования, и было значительно ниже, чем у интактных животных. Часто встречались клетки с пикнотизированными ядрами, фрагменты распавшихся ядер. Наблюдалось резкое истончение и фрагментация субкапсулярного слоя. Одновременно в корковом веществе выявлялись митотически делящиеся клетки, отмечалось заселение клеток-нянек лимфоцитами. В мозговом веществе количество лимфоцитов увеличилось по сравнению с предыдущим сроком исследования, но оставалось более низким, чем у интактных животных. В отличие от предыдущего срока исследования гибнущие клетки не встречались. В целом, количество клеток в мм^2 в мозговом веществе значительно превышало их количество в корковом веществе. Количество тимических телец в единице площади мозгового вещества увеличилось. Тимические находились в основном во второй стадии развития и состояли из 3-4 ретикулоэпителиоцитов. Тучные клетки на данном сроке исследования также не выявлялись. Наблюдалось расширение венозных сосудов. Просветы большинства вен были свободными.

Относительная масса тимуса через 48 ч. у мышей опытной группы уменьшилась. Она превышала значения контрольной группы аналогичного срока исследования и соответствовала значениям контрольной группы, наблюдаемым через 24 после введения ЛПС. При гистологическом исследовании наблюдалось опустошение коркового слоя, появление картины «инверсии слоев». В корковом веществе количество лимфоцитов было понижено. Выявлено статистически значимое уменьшение ширины субкапсулярного слоя как по сравнению с предыдущим сроком исследования, так и значениями контрольной группы, вплоть до исчезновения в отдельных случаях. В корковом веществе часто встречались тимоциты с пикнотизированными ядрами, фрагменты распавшихся ядер, гибнущие клетки-няньки, единичные нейтрофилы. В отличие от контрольной

группы митотически делящиеся клетки практически не выявлялись. В мозговом веществе количество лимфоцитов уменьшилось и было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе через 48 ч, и соответствовало значениям контрольной группы через 24 ч после введения ЛПС. Гибнущие клетки также не выявлялись. Количество тимических телец в единице площади мозгового вещества увеличилось, значительно превысив значения контрольной группы. Тимические тельца находились в основном во второй стадии развития и состояли из 2-3 ретикулоэпителиоцитов. Тучные клетки не выявлялись. Изменений со стороны сосудистого русла не выявлено.

Таблица

Морфофункциональные характеристики тимуса мышей контрольной и опытной групп в разные сроки после введения LD50 ЛПС

Морфологические показатели	До введения ЛПС	Через 24 ч после введения ЛПС	Через 48 ч после введения ЛПС
Относительная масса тимуса, % *Контрольная группа* *Опытная группа*	0,67±0,11 0,63±0,03	0,21±0,02# 0,76±0,03*	0,13±0,01♦ 0,21±0,02♦*
Доля коркового вещества, % *Контрольная группа* *Опытная группа*	73,31±3,68 77,35±3,51	72,02±5,27 78,47±5,73	72,04±3,08 67,90±1,84
Ширина субкапсулярного слоя, мкм *Контрольная группа* *Опытная группа*	58,48±4,46 53,01±3,36	22,15±1,35# 12,53±0,78#*	15,90±0,97♦ 9,87±0,49♦*
Количество тимических телец в мм² среза мозгового вещества *Контрольная группа* *Опытная группа*	10,27±0,53 12,25±0,68*	5,06±0,65# 13,49±1,25*	8,39±0,75♦ 18,91±0,09♦*
Количество ретикулоэпителиоцитов в тимическом тельце *Контрольная группа* *Опытная группа*	3,39±0,18 4,0±0,21	2,79±0,30 3,12±0,21#	3,12±0,21 2,40±0,51
Стадия развития тимических телец *Контрольная группа* *Опытная группа*	1,82±0,14 1,68±0,09	1,79±0,11 1,48±0,11	1,93±0,16 1,80±0,20♦
Количество лимфоцитов в мм² мозгового слоя *Контрольная группа* *Опытная группа*	22180,0±818,0 17440,0±668,0*	12860,0±814,6# 17516,7±2137,3*	18116,7±530,7♦ 13,700,0±1306,6♦*
Количество лимфоцитов в мм² коркового слоя *Контрольная группа* *Опытная группа*	– –	– –	4515,0±267 2841,3±221,6*

Примечания: * – статистически значимые различия между опытной и контрольной группами; # – статистически значимые различия между значениями до введения ЛПС и через 24 ч после введения ЛПС; ♦ – статистически значимые различия между значениями через 24ч после введения ЛПС и через 48ч после введения ЛПС ($p<0,05$)

Гистологическое исследование тимуса показало мышей показало, что в тимусе потомства самок мышей, подвергшихся однократному иммуностимулирующему воздействию на ранних сроках беременности до начала формирования тимуса у потомства, имеются отличия, свидетельствующие, в том числе и об отставании постнатального морфогенеза органа, такие как меньшее количество зрелых тимоцитов в мозговом веществе и большее количество тучных клеток [3,4].

Через 24 ч после введения полулетальной дозы ЛПС у мышей контрольной группы наблюдалась акцидентальная инволюция тимуса II стадии с уменьшением размеров органа и массивной гибелью лимфоцитов коркового и мозгового слоев, миграцией зрелых лимфоцитов в периферические органы иммунной системы – типичными изменениями, наблюдаемыми при развитии системного воспалительного ответа [1,8]. Инволютивные изменения в тимусе мышей опытной группы были значительно менее выраженными, но наблюдалось более быстрое истончение субкапсулярного слоя. Опустошения мозгового слоя вследствие миграции зрелых лимфоцитов также не наблюдалось.

Через 48 ч после введения полулетальной дозы ЛПС у контрольных животных наблюдалась акцидентальная инволюция тимуса III стадии и активация пролиферативных процессов в органе. У опытных животных наблюдалась акцидентальная инволюция тимуса III стадии, но опустошение коркового вещества было сильнее выражено, так как в отличие от контрольной группы не наблюдалось активации пролиферативных процессов. Уменьшилось количество лимфоцитов в мозговом веществе.

У мышей опытной группы инволютивные изменения тимуса происходили медленнее, чем у мышей контрольной группы. Процессы апоптоза лимфоцитов в тимусе были менее выражены. В первые сутки гибель клеток наблюдалась в основном в корковом слое. В меньшей степени уменьшалась масса органа. На вторые сутки опустошение коркового и мозгового вещества усилилось. То есть у животных опытной группы через 48 ч проявились изменения, наблюдавшиеся через 24 ч у животных контрольной группы. Следовательно, наблюдалось замедление реагирования органа на бактериальный антиген. Общим для опытной и контрольной групп было уменьшение количества выявляемых тучных клеток до нуля. Известно, что тучные клетки являются эволюционно древними участниками реакций врожденного иммунитета и модуляторами реакций адаптивного иммунитета [5,9,10]. Внедрение в организм хозяина бактериальных антигенов вызывает миграцию тучных клеток из центральных органов кроветворения и иммунной защиты в периферические и органы-мишени, а также усиление секреции ими биологически активных веществ. Известно, что введение ЛПС вызывает усиление секреции тучных клеток молекулярным способом, что вызывает снижение их насыщенности секреторным материалом, но не вызывает уменьшения их численности в различных органах не иммунной системы [2,6,7]. Следовательно, наиболее вероятной причиной исчезновения тучных клеток была их миграция. Это свидетельствует о сохранности защитных функций тучных клеток у потомства мышей, подвергшихся «цитокиновому шторму» [3] на ранних сроках беременности, в отличие от наиболее молодого в филогенетическом аспекте звена иммунной системы – клеток, участвующих в реакциях распознавания чужеродных антигенов и их элиминации.

Выводы. Стимуляция иммунной системы самок на ранних сроках беременности до начала формирования органов иммунной системы эмбриона приводит к изменениям в реагировании центрального органа иммунной системы потомства в постнатальном периоде развития на эндотоксин грамотцательных бактерий.

Морфологические и гистофизиологические изменения тимуса мышей контрольной группы и подвергшегося на ранних стадиях эмбриогенеза «цитокиновому шторму» имеют схожий характер, но отличаются по выраженности и темпам развития. Структурно-функциональные изменения тимуса опытного потомства мышей свидетельствуют о менее выраженной акцидентальной инволюции и замедлении миграции зрелых тимоцитов вследствие более медленной

его реакции на стресс. Активация центрального органа иммунной системы тимуса у потомства после введения полулетальной дозы эндотоксина происходит в меньшей степени, что может быть связано с отставанием его постнатального развития.

При уходе за животными и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: рекомендациями комитета по экспериментальной работе с использованием животных при МЗ РФ, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Литература

1. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко [и др.].– М.: Триада-Х, 1998.– 231 с.
2. Яглова, Н.В. Биология секреции тучных клеток / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Клиническая и экспериментальная морфология.– 2012.– №4.– С.4–10.
3. Яглова, Н.В. Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства / Н.В. Яглова, С.С. Обернихин // Проблемы репродукции.– 2013.– Т.19.– №1.– С.73–77.
4. Яглова, Н.В. Регуляторная роль тучных клеток в морфогенетических процессах органов иммунной системы потомства мышей, перенесших активацию иммунной системы в ранние сроки беременности / Н.В. Яглова, С.С. Обернихин // Клиническая и экспериментальная морфология.– 2013.– №2.– С. 62–68.
5. Яглова, Н.В. Тучные клетки и врожденный иммунитет. / Н.В. Яглова // Иммунология.– 2009.– Т.30.– №2.– С.139–143.
6. Яглова, Н.В. Ультраструктурные проявления молекулярного способа выделения секреторного материала тучными клетками щитовидной железы при воздействии липополисахарида / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2013.– Т.155.– №2.– С.229–232.
7. Яглова, Н.В. Цитофизиологические особенности популяции тучных клеток щитовидной железы при воздействии липополисахарида / Н.В. Яглова // Морфологические ведомости.– 2008.– №3-4.– С.94–98.
8. Ярилин, А.А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов / А.А. Ярилин // Иммунология.– 2003.– №2.– С.117–128.
9. Crivellato, E. The mast cell: an evolutionary perspective / E. Crivellato, D. Ribatti // Biol. Rev.– 2010.– Vol.85.– No.2.– P.347–360.
10. Differential responses of mast cell toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity / V. Supajatura, [et al.] //J. Clin. Invest.– 2002.– Vol. 109.– No.10.– P.1351–1359.
11. Gordon, J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N. Manley // Development.– 2011.– Vol.138.– P. 3865–3878.
12. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk / G. Herberth, [et al.]. // Allergy.– 2011.– Vol.66.– N.8.– P.1065-1074.
13. Merlot, E. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity / E.Merlot, D. Couret, W. Otten // Brain, Behavior, and Immunity.– 2008.– Vol. 22.– P.42–51.
14. Prenatal programming of the innate immune response following in utero exposure to inflammation: a sexually dimorphic process? / N. Hodyl [et al.]. // Expert Review of clinical immunology.– 2011.– Vol.7.– N.5.– P.579–592.
15. Theiler, K. The house mouse. Atlas of embryonic development / K. Theiler.– New York, 1989.– 132 p.

References

1. Kharchenko VP, Sarkisov DS, Vetshev PS, Galil-Ogly GA, Zayrat'yants OV. Bolezni vilochkovoy zhelezy. Moscow: Triada-Kh; 1998. Russian.
2. Yaglova NV, Yaglov VV. Biologiya sekretsii tuchnykh kletok. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. 2012;4:4-10. Russian.
3. Yaglova NV, Obernikhin SS. Vliyanie aktivatsii immunnoy sistemy materinskogo organizma v rannie sroki beremennosti na postnatal'nyy morfogenez organov immunnoy sistemy potomstva. Problemy reproduktsii. 2013;19(1):73-7. Russian.
4. Yaglova NV, Obernikhin SS. Regulyatornaya rol' tuchnykh kletok v morfogeneticheskikh protsessakh organov immunnoy sistemy potomstva myshey, perenesshikh aktivatsiyu immunnoy sistemy v rannie sroki beremennosti. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. 2013;2:62-8. Russian.
5. Yaglova NV. Tuchnye kletki i vrozhdennyy immuni-tet. Immunologiya. 2009;30(2):139-43. Russian.
6. Yaglova NV, Yaglov VV. Ul'trastrukturnye proyavleniya molekulyarnogo sposoba vydeleniya sekretornogo materiala tuchnymi kletkami shchitovidnoy zhelezy pri vozdeystvii lipopolisakharida. Byulleten' eks-perimental'noy biologii i meditsiny. 2013;155(2):229-32. Russian.
7. Yaglova NV. Tsitofiziologicheskie osobennosti populyatsii tuchnykh kletok shchitovidnoy zhelezy pri vozdeystvii lipopolisakharida. Morfologicheskie vedomosti. 2008;3-4:94-8. Russian.
8. Yarilin AA. Vozrastnye izmeneniya timusa i T-limfotsitov. Immunologiya. 2003;2:117-28. Russian. Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. Biol. Rev. 2010;85(2):347-60.
9. Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. Biol. Rev. 2010;85(2):347-60.
10. Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Differential responses of mast cell toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. J. Clin. Invest. 2002;109(10):1351-9.
11. Gordon J, Manley N. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. Development. 2011;138:3865-78.
12. Herberth G, Hinz D, Röder S, Schlink U, Sack U, Diez U, Borte M, Lehmann I. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. Allergy. 2011;66(8):1065-74.
13. Merlot E, Couret D, Otten W. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. Brain, Behavior, and Immunity. 2008;22:42-51.
14. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, Clifton VL. Prenatal programming of the innate immune response following in utero exposure to inflammation: a sexually dimorphic process? Expert Review of clinical immunology. 2011;7(5):579-92.
15. Theiler K. The house mouse. Atlas of embryonic development. New York; 1989.

УДК 616-018

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДИФИКАЦИИ РН СРЕДЫ ИНКУБАЦИИ И ДЕЙСТВИИ L-КАРНИТИНА
(краткое сообщение)

В.П. БАЛАШОВ*, И.А. ИСАЕВА*, А.С. ГОРШКОВ**, А.А.КОСЫХ**

*Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарева, ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия,Россия, 43000
**Кировская Государственная Медицинская Академия, ул. К. Маркса, 112, г. Киров, Кировская область, Россия, 610027*

Аннотация. Культуры клеточных линий традиционно используются для оценки лекарственной цитотоксичности. Целью нашей работы была оценка влияния L-карнитина на метаболическую активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Методы исследования. Объектом исследования служила культура мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток 6-го пассажа, полученные из адипоцитов крысы. Культивирование данной клеточной линии осуществляли при оптимальной pH среды (7,37) и в условиях модификации данного показателя (4,0; 5,5 и 9,0). МТТ-тест проводили по методу M. Niks и M.Otto в модификации. Результаты. На исследуемой культуре клеток, показано, что моделирование ацидоза (pH 4,0 и 5,5) и алкалоза (pH 9,0) сопровождается снижением интенсивности их метаболизма по тесту МТТ. Выраженность угнетения активности митохондриальных дегидрогеназ существенно зависела от величины отклонения pH от нормальных значений. Внесение в среду культивации L-карнитина в диапазоне концентраций 10^{-3}-10^{-10} Моль/л повышает интенсивность образования солей формазана во всем диапазоне pH среды инкубации. Оптимальный эффект L-карнитин проявляет в концентрациях 10^{-5}-10^{-6} Моль/л и при наименьшем отклонении pH среды от нормальных значений. Обсуждение. Полученные результаты подтверждают гипотезу о способности L-карнитина поддерживать метаболизм клеток в условиях нарушения внутри- и внеклеточной pH, обусловленных стрессом, гипоксией, интенсивной физической нагрузкой и ишемией. В условиях и ацидоза и алкалоза L-каринитин стимулирует синтез АТФ благодаря участию в окислении свободных жирных кислот в митохондриях. Данное свойство препарата может объяснять ряд его фармакологических эффектов и представляет интерес для специалистов в области спортивной медицины.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, МТТ-тест, L-карнитин.

METABOLIC ACTIVITY OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS BY MEANS OF MOIFICATION OF PH-CONDITION OF INCUBATION AND THE L-CARNITINE EFFECTS

V.P. BALASHOV*, I.A. ISAEVA*, A.S. GORSHKOV**, A.A.KOSYH**

*Mordovia N.P. Ogarev State University, 3000, Russia, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevik street, 68
**Kirov State Medical Academy, 610027, Russia, Kirov region, Kirov, street Karl Marx, 112*

Abstract. Culture of cell lines have been used traditionally to evaluate medicinal cytotoxicity. The aim of this study was to evaluate the effect of L-carnitine on the metabolic activity of multipotent mesenchymal stromal cells. Research methods. The object of the study was the culture of multipotent mesenchymal stromal cells of the 6th passage derived from adipocytes in rat. Cultivation of this cell line was carried out at the optimum pH-condition (7.37) and at the modification of the values (4.0, 5.5 and 9.0). The MTT-test was performed by the method of M. Niks and M.Otto in modification. Results. The research culture of cells, it is shown that the simulation acidosis (pH 4.0 and 5.5) and alkalosis (pH of 9.0) accompanied by a decrease in the intensity of their metabolism by MTT test. The severity of oppression activity of mitochondrial dehydrogenases significantly depended on the magnitude of deviations from normal pH values. Introduction in the environment of cultivation L-carnitine in the range of concentrations 10-3-10-10 Mol/l increases the intensity of formation of theformazan salts all over the pH range of incubation medium. The optimal effect of L-carnitine manifests in concentrations 10-5-10-6 Mol/l and with the least deviation of the pH of the environment from the normal values.

The discussion. The obtained results confirm the hypothesis about the ability of L-carnitine to maintain the metabolism of cells in the failure of intra - and extracellular pH caused by stress, hypoxia, strenuous and ischemia. In the conditions and acidosis and alkalosis L- carnitine stimulates the synthesis of ATP through participation in the oxidation of free fatty acids into the mitochondria. This property of the drug may explain some of its pharmacological effects and is of interest for specialists in the field of sports medicine.

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, the MTT-test, L-carnitine.

В настоящее время, в эпоху спортивных достижений остается наиболее актуальным вопрос о повышении адаптационных возможностей организма спортсменов к последствиям изнурительного тренировочного процесса. Для решения этой важной задачи предлагаются разные подходы, в том числе применение лекарственных средств из группы «препаратов метаболического типа действия». В частности одним из наиболее эффективных средств, по мнению ведущих специалистов в области спортивной медицины, является L-карнитин – недопинговое энергообеспечивающее средство [1,2]. L-карнитин (L-β-гидрокси-γ-N,N,N-триметиламиномасляная кислота, витамин B_T) выполняет важную роль в транспорте жирных кислот в митохондриальный матрикс и регулирует метаболизм ацил-КоА [3,4,5]. В клинической практике L-карнитин успешно применяется в комплексной терапии широкого спектра заболеваний, таких как синдром хронической усталости, сердечно-сосудистая патология, гипогликемия и др. [6]. Учитывая механизм терапевтического действия L-карнитина (как в плане стимуляции работоспособности, так и коррекции дисфункций организма, вызванных интенсивной физической нагрузкой и стрессоррным перенапряжением) неко-

торые исследователи предлагают использовать его у спортсменов с целью повышения выносливости, в том числе при сопутствующей патологии миокарда [7]. Тем не менее, в настоящее время действие L-карнитина на клеточном уровне изучено достаточно слабо. Для изучения влияния карнитина на клеточный метаболизм мы применили МТТ-тест на культуре *мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток* (ММСК).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служила культура мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток 6 пассажа, полученные из адипоцитов крысы, одной из линий развития которых являются миобласты [8]. Культивирование данной клеточной линии осуществляли при оптимальной pH среды (7,37) и в условиях модификации данного показателя (4,0; 5,5 и 9,0), с 6-часовой инкубацией клеток в *фосфатно-солевом буфере Дульбекко* (DPBS). Кислотность буфера регулировали при помощи 1М растворов соляной кислоты или гидроксида натрия под контролем иономера ЭВ-74, перед использованием буферы фильтровали через шприцевые фильтры с размером пор 0,22 мкм.

Оценку клеточной и лекарственной цитотоксичности проводили с помощью МТТ-теста [9]. Принцип МТТ-теста основан на способности митохондриальных дегидрогеназ преобразовывать водорастворимый *3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide* (МТТ) в формазан, который кристаллизируется внутри клеток. *Добавление диметилсульфоксида* (ДМСО) позволяет лизировать культивированные клетки, перевести формазан в растворимую форму и провести его полуколичественное определение.

ММСК засевали в 96-луночный планшет и культивировали в течение 48 часов до образования монослоя, после чего среду культивирования полностью удаляли. Препарат L-карнитина растворяли в буфере DPBS до концентрации 1М. В опытные лунки вносили DPBS в одном из вариантов pH, в параллельную серию лунок вносили DPBS в одном из вариантов pH и L-карнитин, чтобы его конечная концентрация составляла от 10^{-3} до 10^{-10}М. Клетки инкубировали 6 часов, после чего в среду инкубации вносили 10 мкл раствора МТТ в концентрации 5 мг/мл. Для восстановления тетразолия клетки с красителем инкубировали еще 60 минут при 37°С, затем надосадочную жидкость (содержащую краситель и среду культивации) осторожно удаляли, а в лунки вносили по 100 мкл ДМСО. Кристаллы формазана растворяли при помощи встряхивателя для планшетов в течение 20 минут. Содержание окрашенного формазана определяли на ИФА-радере при длине волны 492 нм по отношению к соответствующему контролю. Результат выражали в единицах *оптической плотности* (ОП). При этом показатели ОП были прямо пропорциональны метаболической активности клеток.

Результаты и их обсуждение. В контрольных сериях экспериментов мы исследовали активность митохондриальных дегидрогеназ по тесту образования формазана при различных уровнях pH среды инкубации ММСК. При оптимальной pH (7,37) интенсивность метаболической активности клеток, выраженная в единицах оптической плотности составила 0,060±0,004 опт.ед. При моделировании выраженного ацидоза (pH 4,0 и pH 5,5) метаболическая активность существенно снижалась ($p<0,05$), соответственно до 0,001±0,0007 опт.ед. и 0,004±0,0018 опт.ед. соответственно (табл.).

В условиях алкалоза (pH 9,0) значение средней величины оптической плотности составило 0,015±0,004 опт.ед., что также свидетельствует о заметном, хотя и менее выраженном, чем при ацидозе, снижении клеточного метаболизма в тестируемой клеточной культуре.

Таблица

Активность митохондриальных дегидрогеназ (по данным МТТ-теста) при культивировании ММСК при различных значениях pH среды (в опт.ед.)

Концентрация карнитина моль/л	pH 4,0	pH 5,5	pH 9,0
Контроль (0)	0,001±0,0007	0,004±0,0018*	0,015±0,004*
10^{-3}	0,020±0,014	0,037±0,006*	0,064±0,014*
10^{-4}	0,011±0,008*	0,021±0,003*	0,057±0,015*
10^{-5}	0,014±0,008*	0,047±0,002*	0,069±0,013*
10^{-6}	0,015±0,008*	0,042±0,014*	0,060±0,013*
10^{-7}	0,014±0,009*	0,024±0,009	0,067±0,014*
10^{-8}	0,011±0,008*	0,027±0,003*	0,062±0,017*
10^{-9}	0,014±0,009*	0,031±0,006*	0,060±0,012*
10^{-10}	0,011±0,010	0,028±0,003*	0,065±0,013*

Примечание: * – отличия от соответствующих значений в контрольных сериях опытов достоверны при $p<0,05$

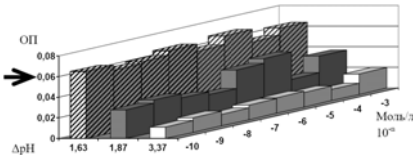


Рис. Зависимость интенсивности МТТ-теста (в оптических единицах) от степени отклонения pH среды инкубации от физиологической нормы и концентрации L-карнитина. ΔpH – отклонение pH среды инкубации от нормы (pH 7,37); М/л - концентрация L-карнитина в инкубационной среде в диапазоне 10-n (от 10^{-3} до 10^{-10}); ОП – интенсивность образования солей формазана в единицах оптической плотности при λ=492 нм; стрелка указывает на показатели оптической плотности лизатов в МТТ-тесте при pH 7,37

Внесение L-карнитина в культуру ММСК в условиях экспериментального ацидоза и алкалоза существенно изменяет показатели активности митохондриальных дегидрогеназ. При pH 4,0 L-карнитин в диапазоне концентраций 10^{-10}-10^{-3} М повышает метаболическую активность ММСК в 11-20 раз. В условиях инкубации культуры клеток при pH 5,5 получены однонаправленные результаты, но степень компенсации метаболической дисфункции ММСК под влиянием L-карнитина была более выраженной. Максимальную эффективность в этой серии опытов энерготрофик проявил в концентрациях 10^{-5}-10^{-6} М. В условиях алкалоза (pH=9,0) протекторный эффект L-карнитина оказался максимальным. Способность культуры ММСК восстанавливать ММТ до солей формазана статистически соответствовала (0,057±0,015 – 0,069±0,013) активности клеток в оптимальных условиях pH (0,060±0,004).

Анализ полученных результатов позволяет подчеркнуть интересную закономерность: эффективность L-карнитина существенно зависит от степени отклонения pH среды культивирования от нормальных условий. Данная закономерность проиллюстрирована на рис. Из представленных данных видно, что чем меньше ΔpH, тем в большей степени реализуется протекторный эффект L-карнитина. Данный эффект энерготрофика проявляется во всех диапазонах изученных концентраций.

Полученные результаты могут служить объяснением эффективности L-карнитина при таких физиологических и патологических условиях как активация локомоции, ишемия, стресс [10-12]. При указанных состояниях обычно развивается метаболический ацидоз различной степени выраженности и положительные эффекты энерготрофика, представленные в литературе, реализуются при накопле-

нии в клетках лактата и ингибировании пируватдегидрогеназного комплекса.

Выводы:

1. Моделирование ацидоза (pH 4,0 и 5,5) и алкалоза (pH 9,0) в культуре мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток сопровождается снижением интенсивности их метаболизма по тесту МТТ.

2. L-карнитин в диапазоне концентраций 10^{-3}-10^{-10} Моль/л повышает интенсивность образования солей формазана в культуре ММСК во всем диапазоне pH среды инкубации.

3. Оптимальный эффект L-карнитин проявляет в дозах 10^{-5}-10^{-6} Моль/л и при наименьшем отклонении pH среды от нормальных значений.

Литература

1. ISSN exercise and sport nutrition review: research and recommendations / R. Kreider [et al.] // Journal of the Society of Sports Nutrition.– 2010.– V. 7.– P.7.

2. Балыкова, Л.А. Опыт применения метаболических кардиопротекторов в детской спортивной медицине / Л.А. Балыкова, С.А. Ивянский, А.Н. Урзяева // Российский кардиологический журнал.– 2011.– № 5 (91).– С. 52–57.

3. Karlic, H. Supplementation of L–carnitine in athletes: does it make sense? / H. Karlic, A. Lohninger // Nutrition.– 2004.– 20(7–8).– P. 709–715.

4. Stephens, F.B. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle / F.B. Stephens, D. Constantin-Teodosiu, P.L. Greenhaff // J. Physiol.– 2007.– 581(2).– P. 431–444.

5. Титов, В.Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-А, жирные кислоты, глюкоза, цикл рендла и инсулин (лекция) / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика.– 2012.– №2.– С. 32–43.

6. Monograph. L-carnitine. // Altern. Med. Rev.– 2005.– V. 10.– № 1.– P. 42–50

7. Ивянский, С.А. Современные представления о ремоделировании миокарда у юных спортсменов / С.А. Ивянский, Л.А. Балыкова, А.Н. Урзяева, Н.В. Щёкина // Наука и спорт: современные тенденции.– 2013.– №1.– С. 80–88.

8. Владимирская, Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии / Е.Б. Владимирская // Онкогематология.– 2007.– № 1.– С. 4–16.

9. Горшков, А.С. Морфофункциональное состояние опухолевых и неопухолевых клеток под влиянием хорионического гонадотропина и эмбихина: дисс. ... кандидата медицинских наук / А. С. Горшков.– Киров, 2013.– 131 с.

10. Метаболическая терапия L–карнитином при переднем остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: рандомизированное клиническое исследование / G. Tarantini [и др.] // Российский кардиологический журнал.– 2011.– № 4.– С. 77–84.

11. Балыкова, Л.А. Подходы к диагностике и коррекции патологических изменений сердца у юных спортсменов с использованием препаратов метаболического действия / Л.А. Балыкова, И.А. Маркелова // Практическая медицина.– 2010.– № 44.– С. 66–72.

12. Новые аспекты применения L–карнитина в спортивной практике / С.А. Ивянский [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал.– 2012.– № 3.– С. 97–103.

References

1. Kreider R, Wiiborn CD, Taylor L, Campbell B, Alma-da AL. ISSN exercise and sport nutrition review: research and recommendations. Journal of the Society of Sports Nutrition. 2010;7:7.

2. Balykova LA, Ivyanskiy SA, Urzyaeva AN. Opyt primeneniya metabolicheskikh kardioprotektorov v detskoy sportivnoy meditsine. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2011;91(5):52-7. Russian.

3. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? Nutrition. 2004;20(7-8):709-15.

4. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. J. Physiol. 2007;581(2):431-44.

5. Titov VN. Funktsiya mitokhondriy, karnitin, koenzim-A, zhirnye kisloty, glyukoza, tsikl rendla i insulin (lektsiya). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012;2:32-43. Russian.

6. Monograph. L-carnitine. Altern. Med. Rev. 2005;10(1):42-50.

7. Ivyanskiy SA, Balykova LA, Urzyaeva AN, Shchekina NV. Sovremennye predstavleniya o remodelirovanii miokarda u yunykh sportsmenov. Nauka i sport: sovremen-nye tendent-sii. 2013;1:80-8. Russian.

8. Vladimirskaya EB. Mezenkhimal'nye stvolovye kletki (MSK) v kletochnoy terapii. Onkogematologiya. 2007;1:4-16. Russian.

9. Gorshkov AS. Morfofunktsional'noe sostoyanie opukholevykh i neopukholevykh kletok pod vliyaniem khorionicheskogo gonadotropina i embikhina [dissertation]. Kirov (Kirov region); 2013. Russian.

10. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P. Metabolicheskaya terapiya L-karnitinom pri perednem ostrom infarkte miokarda s pod"emom segmenta ST: randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie. Rossiyskiy kardiolo-gicheskiy zhurnal. 2011;4:77-84. Russian.

11. Balykova LA, Markelova IA. Podkhody k diagno-stike i korrektsii patologicheskikh izmeneniy serdtsa u yunykh sportsmenov s ispol'zovaniem preparatov metabo-licheskogo deystviya. Prakticheskaya meditsina. 2010;44:66-72. Russian.

12. Ivyanskiy SA, Soldatov OM, Shchekina NV. Novye aspekty primeneniya L-karnitina v sportivnoy praktike. Ul'ya-novskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. 2012;3:97-103. Russian.

УДК 616.831.31-005.4-036.12-091.81-076.5:577.112.6

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА NPY-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛЕЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

А.В. СЕРГЕЕВ, С.С. СТЕПАНОВ, В.А. АКУЛИНИН, А.В. МЫЦИК

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ул. Ленина, 12, г. Омск, Россия, 644043

Аннотация. Проведено иммуногистохимическое (NPY – нейропептид Y) и морфометрическое изучение распределения и

архитектоники NPY-иммунопозитивных тормозных интернейронов слоя III различных долей (поля 4, 10, 17 и 21) неокортекса человека в норме (n=5) и при хронической ишемии (n=15, перифокальная зона опухолей). Верификация NPY-позитивных тормозных интернейронов проведена по содержанию NPY, форме их тела и отростков. Во всех изученных полях коры в норме и при ишемии выявлялись корзинчатые клетки, клетки Мартинотти и нейроглиоформные интернейроны. Установлено, что при хронической ишемии во всех изученных полях коры большого мозга относительная площадь NPY-иммунопозитивных структур (меченые тела нейронов и их отростки) статистически значимо выше, чем в контроле: в поле 10 – в 1,95, поле 4 – в 1,85, поле 21 – в 2,17 и поле 17 – в 2,15 раза. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о компенсаторном увеличении экспрессии NPY в неповрежденных интернейронах перифокальной зоны неокортекса человека при хронической ишемии. Увеличение объема NPY-иммунопозитивного материала происходило за счет разрастания и утолщения отростков интернейронов. Рассматривается гипотеза о возможной роли активации и гипертрофии NPY-иммунопозитивных интернейронов в регуляции баланса тормозной и возбуждающей систем поврежденной коры большого мозга и как одного из механизмов защиты ее нейронных сетей от хронического ишемического повреждения.

Ключевые слова: человек, хроническая ишемия, неокортекс, интернейроны, нейропептид Y.

IMMUNO-HISTOCHEMICAL AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS NPY-POSITIVE NEURONS OF THE DIFFERENT FIELDS OF HUMAN CEREBRAL CORTEX AT THE CHRONICAL ISCHEMIA

A.V. SERGEEV, S.S. STEPANOV, V.A. AKULININ, A.V. MYTSIK

Omsk State Medical Academy, 644043, Russia, Omsk, Lenin Street, 12

Abstract. Immuno-histochemical (NPY - neuropeptide Y) and morphometric study of the distribution and architectonics of NPY immune-positive brakes of interneurons layer III of various fractions (field 4, 10, 17 and 21) of neocortex human normal (n=5) and chronic ischemia (n=15, perhifocal area tumors) was carried out. Verification of NPY-positive brake interneurons held on the content of NPY, the shape of their bodies and processes. In all studied fields in norm and under ischemia the basket cells, Martinotti cells and releasing secret of inter-neurons were identified. It was established that in case of chronic ischemia in all the studied fields cortex of the relative size of NPY-immune-positive structures (labelled bodies of neurons and their appendages) are statistically significantly higher than in control: in field 10 - in 1.95, in field 4 – 1,85, in field 21 – 2,17, in field 17 – 2,15 times. The received results testify to a compensatory increase in the expression of NPY in the intact interneurons of perifocal area of human neocortex with chronic ischemia. Increase in the volume of NPY- immune-positive material was due to the expansion and thickening of the processes of interneurons. The authors examine the hypothesis about the possible role of activation and hypertrophy of NPY- immune-positive interneurons in the regulation of the balance of brake systems and exciting damaged brain cortex and as one of the mechanisms for the protection of neural networks from chronic ischemic damage.

Key words: individual, chronic ischemia, neocortex, interneurons, NPY-neurons.

В норме и при различных патологических состояниях тормозные интернейроны играют важную роль в обеспечение функционирования нейронной сети коры большого мозга млекопитающих [9]. В неокортексе млекопитающих тормозные интернейроны представляют собой разнородную популяцию непирамидных клеток, содержащих медиатор ГАМК, комедиаторы и нейропептиды (соматостатин, NPY, кальбиндин, парвальбумин, кальретинин, холецистокинин, нейропептид Y). При этом интернейроны составляют от 15 до 30% от общего числа нейронов коры [9]. *Нейропептид Y* (NPY) в коре большого мозга содержится преимущественно в тормозных интернейронах и составляет 1-2% всех ее нейронов [4]. Наличие тормозных интернейронов показано во всех без исключения слоях неокортекса, где они образуют локальные межнейронные цепи [12]. Форма и размеры тела, характер разветвления и длина отростков различных интернейронов существенно отличаются и, вероятно, зависят от функции конкретного нейрона [1,2,9]. Это позволяет проводить их специфическую идентификацию и морфометрическую оценку с помощью иммуногистохимических методов [2,9,11].

Таким образом, с помощью иммуногистохимического исследования распределения NPY-иммунопозитивных клеток и их морфометрического анализа можно в определенной степени судить о состоянии тормозной системы коры большого мозга человека в норме и при патологических состояниях.

По данным литературы, с помощью иммуногистохимического изучения интернейронов существенно улучшились наши представления о структурной организации тормозных систем различных отделов головного мозга млекопитающих и человека в процессе их онтогенетического развития, нормального и патологического функционирования [6,7,8,10,14]. Имеются сравнительные морфометрические исследования состояния нейронных популяций тормозных и возбуждающих систем головного мозга человека, в которых показана существенная роль интернейронов в реорганизации межнейронных отношений коры большого мозга после ее повреждения [6,7,11].

Таким образом, по данным литературы, верификация NPY может быть использована для выявления тормозных интернейронов коры большого мозга человека и морфометрического анализа закономерностей изменения межнейронной интеграции. Однако сравнительное изучение в этом аспекте различных отделов коры большого мозга человека при хронической ишемии ранее не проводилось.

Цель исследования – изучить структурно-функциональное состояние популяции интернейронов, экспрессирующих NPY, в лобной (поле 10, 4), височной (поле 21) и затылочной (поле 17) долях неокортекса человека в норме и при хронической ишемии в перифокальной зоне.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе ГБОУ ВПО Омской государственной медицинской академии; лаборатории молекулярно-генетических и морфологических методов исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии». Интраоперационный материал получали в отделении нейрохирургии ГУЗ Омская областная клиническая больница, аутопсийный материал — Омском об-

ластном бюро судебно-медицинской экспертизы. Данное исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Омской государственной медицинской академии протокол №40, от 23.05. 2011г. и информированного согласия родственников на изъятие биологического материала.

Для исследования использовали биопсийный материал, полученный в ходе операции по удалению опухолей головного мозга (n=15, возраст пациентов 23-62 года), из поля 10, 4, 21, 17 (по Бродману) – лобная, височная и затылочная кора. В силу глубокого расположения опухолей в удаляемый материал попадали участки коры большого мозга из перифокальной зоны (хроническая ишемия) и частично неповрежденная кора. После лечения все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Контролем служил мозг погибших в результате несчастных случаев (n=5). Аутопсийный материал забирали так же из поля 10, 4, 21 и 17 левого полушария спустя 5-10 ч после смерти.

Интраоперационный и аутопсийный материал фиксировали в 4% растворе параформа на 0,1М фосфатном буфере (pH 7,2-7,4) при температуре +4°С (в течение 1 сут) и заключали в парафин. Изготавливали серийные фронтальные срезы *коры большого мозга* (КБМ) толщиной 10 мкм через все слои коры большого мозга, помещали их на предметные стекла. Первый срез каждой серии (5 последовательных срезов) окрашивали по Нисслю тионином, на последующих срезах с помощью меченых антител проводили иммуногистохимическое исследование. С каждого блока готовили по 5-7 серий фронтальных срезов, с каждого среза анализировали 10-15 полей зрения.

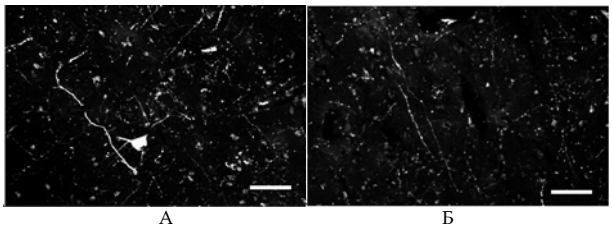
Для иммунофлуоресцентного исследования тормозных интернейронов применяли первичные кроличьи поликлональные антитела (Neuropeptide Y, NPY; Sigma Chemicals, St. Louis, USA; diluted 1:8000). Визуализация иммунной реакции осуществлялась с помощью козлиных поликлональных вторичных антител (Goat polyclonal Secondary Antibody to Rabbit IgG – H&L (TR) № ab6719; Abcam, Cambridge, England), разведение 1:200, ассоциированных с флюоресцентным красителем Texas Red® Sulfonyl Chloride.

Интернейроны идентифицировали на основании морфологических критериев, установленных для данного типа клеток [13]. На микроскопе Axioskop 40, Karl Zeiss, оснащенном ртутной лампой HBO 100, камерой на CCD датчике – AxioCam MRc и объективом EC Plan-Neofluar x40, апертура 0.9, делались цифровые микрофотографии (размер поля зрения 140x125 мкм (17500 мкм^2) при объективе ×20. Морфометрический анализ изображений (.tif; 768×512=393216 пикселей) проводили с помощью программы ImageJ 1.46 после трансформации реального 8-битового изображения в бинарное [3]. Площадь одного пикселя цифрового изображения соответствовала 0,045 мкм^2 реального поля зрения, соответственно размер пикселя – 0,21×0,21 мкм. На иммуногистохимических препаратах определяли общую численную плотность (единиц на 1 мм^2) и общую площадь (мкм^2) флуоресцирующих гранул маркера NPY в поле зрения препарата. Диаметр отростков и относительное содержание (%) мелких, средних и крупных дендритов NPY-иммунопозитивных нейронов в поле зрения определяли на выделенных поперечных срезах. Последнее возможно осуществить с помощью программы ImageJ 1.46 путем введения соответствующих пороговых значений (размер и кривизна контура частицы) при работе в «Analyze particles». На препаратах, окрашенных по Нисслю, проводилась общая гистологическая оценка состояния нервной ткани.

Проверку статистических гипотез осуществляли при помощи программы STATISTICA 8.0 с использованием непараметрического ANOVA Фридмана, критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. В каждом сравниваемом случае количество измерений и полей зрения клеток определялось требованиями выявления статистической значимости при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В слое III изучаемых полей (10, 4, 21, 17) коры большого мозга лиц контрольной группы (группа сравнения) преобладали нормохромные и гиперхромные несморщенные нейроны, незначительная часть нейронов имела признаки аутолитических изменений цитоплазмы. При хронической ишемии (основная группа) во всех полях появлялось большое количество гиперхромных сморщенных (дегидратированных) нейронов и клеток-теней. Реактивным изменениям подвергались пирамидные и непирамидные нейроны слоя III.

По данным иммуногистохимического анализа, в норме и при хронической ишемии NPY-иммунопозитивные нейроны выявлялись во всех слоях изученных полей (4, 10, 21, 17) неокортекса, но преобладали в слое III (рис. 1). Поэтому именно NPY-иммунопозитивные тормозные нейроны этот слой коры были детально изучены с помощью морфометрических методов и программы ImageJ 1.46.



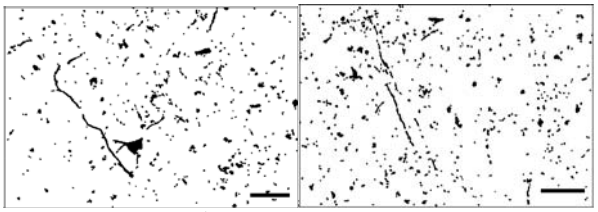
А Б

Рис. 1. Иммунофлюоресцентная маркировка NPY в теле и отростках нейронов, зрительная кора большого мозга (поле 17) человека, норма, слой III. А – NPY-иммунопозитивный интернейрон (нейроглиофорная клетка) и окружающий нейропиль, Б – фрагмент нейропиля с NPY-иммунореактивными отростками продольной (стрелка) и поперечной ориентации, отчетливо видны очень тонкие отростки с непрерывным содержимым метки. Об. x20. Шкала – 20 мкм

В нейропиле маркер на NPY позволяет отчетливо верифицировать тела и длинные отростки только тормозных интернейронов (рис. 1а, б). Это дает возможность точно оценить количество NPY и его распределение в конкретном отделе коры большого мозга по площади или объему метки на единицу площади поля зрения или в срезе с помощью программы ImageJ 1.46. Кроме того, подсчет относительного содержания частиц различного размера дает возможность определить степень разветвления дендритного дерева тормозных интернейронов (то есть, плотность объемной сети) в норме и при ишемии.

При использовании программы ImageJ 1.46 мы сознательно ввели ограничения для нижнего значения площади частицы – 5 пикселей (около 2×3 пикселей или 0,4-0,5 мкм в диаметре). Частицы меньшей площади по диаметру приближаются к разрешающей способности микроскопа (около 0,2 мкм) и, кроме того, эти частицы трудно дискриминировать по принадлежности к конкретной структуре. Практически невозможно установить, где расположена частица – на территории клетки или в нейропиле и является ли она «шумовым» артефактом графического изображения. Поэтому на бинарном изображении самой маленькой частицей, с высокой степенью вероятности относящейся к NPY-позитивному материалу тормозного интернейрона, в настоящей работе считалась частица диаметром около 0,4-0,5 мкм (2-3 пикселя на цифровом изображении) (рис. 2а,

б). Это примерно соответствует диаметру синаптического контакта среднего размера. Более мелкие частицы отсекались с помощью инструментов «Analyze particles». Верхний предел площади частиц устанавливался на уровне 5000 пикселей (225 мкм²), что было больше самых крупных частиц, представленных крупными тормозными интернейронами с отростками (в норме площадь тела основной массы интернейронов была 30-40 мкм²).



А Б

Рис. 2. Маски (бинарное изображение, 393216 пикселей) реального поля зрения (17500 мкм²) при иммунофлюоресцентной маркировке NPY, зрительная кора большого мозга (поле 17) человека, норма, слой III. В плоскости среза выявляются фрагменты тел и отростков нейронов. А – NPY-иммунопозитивный интернейрон и окружающий нейропиль, всего 426 частиц различной формы площадью от 5 до 1296 пикселей, общая площадь всех частиц составляет 3,2% поля зрения; Б – фрагмент нейропиля с NPY-иммунореактивными отростками продольной и поперечной ориентации, всего 546 частиц площадью от 5 до 314 пикселей, общая площадь – 2,8% поля зрения. Шкала – 20 мкм

Кривизна контура частиц (отношение длины осей овалов, построенных вокруг частицы) устанавливалась в зависимости от конкретной задачи:

1) для выявления общей площади или объема NPY-иммунопозитивных частиц в поле зрения или срезе этот показатель варьировал от 0,00 до 1,0 ус.ед. (рис. 2а),

2) для выявления поперечных срезов дендритов в нейропиле – на уровне 0,90-1,0 ус.ед. В последнем случае выявлялись только округлые частицы, которые и представляли поперечные срезы дендритов (рис. 3).

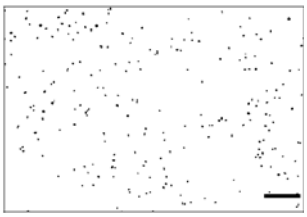


Рис. 3. Маска (бинарное изображение, 393216 пикселей) реального поля зрения (17500 мкм²) при иммунофлюоресцентной маркировке NPY, зрительная кора большого мозга (поле 17) человека, норма, слой III. Выявляются только поперечные срезы отростков нейронов. Всего 234 частиц площадью от 5 до 33 пикселей (диаметр 0,5-1,4 мкм), общая площадь – 0,6% поля зрения. Шкала – 20 мкм

Среди хорошо верифицируемых нейронов в контроле преобладали корзинчатые клетки, клетки Мартинотти и нейроглиоформные тормозные интернейроны. Все эти тормозные интернейроны имели сравнительно длинные отростки (рис. 1а). Так, на рис. 1а диаметр отростка составляет от 1,6 мкм (дистальный отдел) до 1,90 мкм (проксимальный отдел), а длина – 73,5 мкм.

В дендритном дереве на продольных срезах можно было выделить до пяти уровней, отличающихся диаметром отростков (рис. 4). При морфометрическом анализе поперечных срезов отростков интернейронов (рис. 3) установлено, что по диаметру отростки в поле зрения коры большого мозга человека в норме распределялись следующим образом: 1) более 1,40 мкм – 0,2-0,7%, 2) 1,13-1,40 мкм – 2,9-4,2%, 3) 0,97-1,12 мкм – 6,3-8,2%, 4) 0,84-0,96 мкм – 11,6-14,1%, 5) 0,72-0,83 мкм – 20,9-24,0%, 6) 0,50-0,71 мкм – 51,9-55,5%.

Подобное соотношение диаметра и количества ветвей дендритов свидетельствует о том, что переход на следующий уровень дендритного дерева (пять уровней) сопровождается увеличением количества дендритов примерно в два раза и уменьшением их диаметра на 0,12-0,13 мкм.

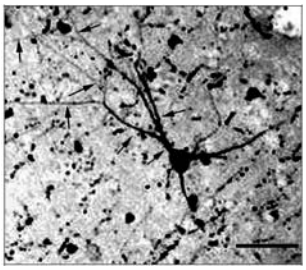


Рис. 4. Типичный NPY-иммунопозитивный тормозной нейрон (нейроглиофорная клетка): пять уровней дендритного дерева (отмечено стрелками), отличающихся диаметром дендритов. Продольный срез, инвертированное изображение. 17 поле зрительной коры, слой III, контроль. Об. х20. Шкала – 25 мкм

Общая численная плотность поперечных срезов дендритов в единице поля зрения дает представление о степени пространственного распространения отростков сети тормозных интернейронов в конкретном объеме нервной ткани коры большого мозга. Так, по данным рисунка 3, численная плотность поперечных срезов отростков в представленном участке нейропиля слоя III поля 17 составляет 13371 на 1 мм². При такой плотности расстояние между соседними частицами в среднем составляет 8,6±2,2 мкм. Это чуть больше диаметра мелкого нейрона. Распределение поперечных срезов дендритов в нейропиле неоднородно (рис. 3). Пустые зоны на рисунке, вероятно, соответствуют расположению тел каких-нибудь нейронов. Существенно то, что NPY-иммунопозитивные отростки вблизи тел и крупных дендритов тормозных нейронов образуют фигуры очень похожие на аксосоматические и аксодендритные синапсы (рис. 4). Вполне вероятно, что это – тормозные синапсы на тормозных нейронах.

Таким образом, NPY-иммунопозитивные интернейроны, содержание которых в норме, по нашим и литературным данным [4], в коре большого мозга незначительно, формируют густую сеть отростков, по степени плотности которой можно судить о реакции тормозной системы коры большого мозга на хроническую ишемию.

Во всех изученных отделах неокортекса лиц, перенесших хроническую ишемию, появлялось большое количество гиперхромных сморщенных (дегидратированных) нейронов и клеток-теней. Это приводило к изменению характера распределения маркера в нейроне. Увеличивалось количество клеток с глыбчатым компактным распределением маркера, а так же клеток с незначительным количеством диффузно распределенных мелких флуоресцирующих частиц. Кроме того, отростки интернейронов подвергались значительным варикозным изменениям (рис. 5).

Качественные изменения сопровождались статистически значимыми изменениями параметров, характеризующих форму и размеры частиц иммунопозитивного материала, при этом общая численная плотность тел NPY-иммунопозитивных интернейронов в сравнении с контролем статистически значимо не изменялась (p>0,05, критерий Манна-Уитни). Сравнительный морфометрический анализ

показал, что хроническая ишемия приводила к существенной реорганизации отростков интернейронов. По данным ANOVA, между полями лиц контрольной группы не было выявлено статистически значимые различия по показателю относительной площади всех иммунореактивных структур, а при хронической ишемии такие различия появлялись (табл. 1). При хронической ишемии во всех изученных полях коры большого мозга относительная площадь всех NPY-иммунопозитивных структур (меченые тела нейронов и их отростки) была статистически значимо выше, чем в контроле: в поле 10 – в 1,95, поле 4 – 1,85, в поле 21 – в 2,17 и в поле 17 – 2,15 раза (табл. 1). Относительная площадь увеличивалась при ишемии за счет увеличения количества NPY-иммунопозитивных частиц и, в меньшей степени, за счет размеров этих частиц (табл. 1).

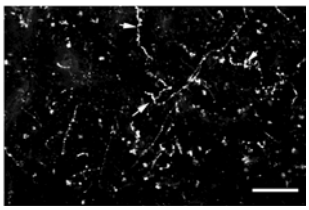


Рис. 5. Иммунофлюоресцентная маркировка NPY в отростках (стрелки) интернейронов, зрительная кора большого мозга (поле 17) человека, хроническая ишемия, слой III. Фрагментация NPY-иммунопозитивного материала, варикозные изменения отростков. Об. х20. Шкала – 20 мкм

Таблица 1

Основные морфометрические характеристики масок NPY-иммунопозитивных структур слоя III различных полей коры большого мозга человека в норме и при хронической ишемии, программа ImageJ 1.46

Поле коры	Контроль	Хроническая ишемия	Уровень *p*
1. Относительная площадь всех частиц в поле зрения, %			
10	2,20 (1,87; 2,50)	4,28 (3,80; 4,86)	<0,001*
4	2,13 (1,66; 2,76)	3,93 (3,07; 4,61) *p*=0,0001^	<0,001*
21	1,80 (1,50; 2,34)	3,91 (3,47; 4,67) *p*=0,003^	<0,001*
17	1,91 (1,71; 2,41)	4,11 (3,30; 4,24)	<0,001*
ANOVA Фридмана	df=3; χ2=5,1; *p*=0,16	df=3; χ2=13,6; *p*=0,004#	-
2. Количество NPY-иммунопозитивных частиц в поле зрения (17500 мкм²)			
10	383 (265; 474)	670 (566; 744)	<0,001*
4	352 (272; 446)	558 (492; 734)	<0,001*
21	341 (237; 411) *p*=0,045^	505 (471; 609) *p*=0,003^	<0,001*
17	291 (231; 431) *p*=0,026^	474 (419; 545) *p*=0,003^	<0,001*
ANOVA Фридмана	df=3; χ2=9,3; *p*=0,03#	df=3; χ2=12,9; *p*=0,005#	-
3. Средний размер частицы, pix			
10	23,3 (21,4; 26,3)	24,5 (20,6; 29,2)	>0,1
4	22,5 (20,3; 26,0)	27,3 (24,2; 29,2)	<0,005*
21	25,1 (21,8; 27,7)	29,2 (24,1; 32,8)	<0,05*
17	24,6 (22,3; 28,7)	31,6 (26,5; 35,4)	<0,005*
ANOVA Фридмана	df=3; χ2=5,5; *p*=0,14	df=3; χ2=6,6; *p*=0,09	-

Примечание: * – различия статистически значимы между группами (критерий Колмогорова-Смирнова для парных сравнений независимых выборок); ^ – различия статистически значимы в сравнении с полем 10 (критерий Вилкоксона для парных сравнений зависимых выборок); различия статистически значимы между полями коры (ANOVA Фридмана), при *p*<0,05

Таблица 2

Распределение (%) по диаметру (мкм) поперечных срезов отростков NPY-иммунопозитивных интернейронов слоя III различных полей коры большого мозга человека в норме и при хронической ишемии, программа ImageJ 1.46

Относительное содержание	Контроль	Хроническая ишемия	df, χ2, уровень *p*
1. Поле 10			
0,45-0,71 мкм	54,6% (51,5-57,7%)	42,5% (39,3-45,8%)	df=1; χ2=26,7; *p*<0,0001*
0,72-0,83 мкм	22,9% (20,4-25,6%)	21,5% (18,9-24,3%)	df=1; χ2=0,5; *p*=0,5
0,84-0,96 мкм	13,4% (11,4-15,6%)	12,7% (10,6-15,0%)	df=1; χ2=0,1; *p*=0,7
0,97-1,12мкм	6,6% (5,2-8,3%)	12,2% (10,2-14,5%)	df=1; χ2=16,4; *p*=0,0001*
1,13-1,40 мкм	2,4% (1,6-3,5%)	9,5% (7,7-11,6%)	df=1; χ2=40,5; *p*<0,0001*
>1,40 мкм	0,0%-	1,6% (0,9-2,6%)	df=1; χ2=12,9; *p*=0,0003*
2. Поле 4			
0,45-0,71 мкм	56,9% (53,8-59,9%)	40,8% (37,7-43,9%)	df=1; χ2=51,2; *p*<0,0001*
0,72-0,83 мкм	21,2% (18,8-23,8%)	24,4% (21,8-27,2%)	df=1; χ2=2,7; *p*=0,1
0,84-0,96 мкм	9,0% (7,3-10,9%)	15,6% (13,4-18,9%)	df=1; χ2=19,6; *p*<0,0001*
0,97-1,12мкм	9,2% (7,5-11,1%)	12,6% (10,6-14,8%)	df=1; χ2=5,6; *p*=0,03*
1,13-1,40 мкм	3,2% (2,2-4,5%)	6,5% (5,1-8,2%)	df=1; χ2=11,1; *p*=0,001*
>1,40 мкм	0,4% (0,1-1,0%)	0,1% (0,01-0,6%)	df=2; χ2=0,8; *p*=0,4
3. Поле 21			
0,45-0,71 мкм	50,1% (47,0-53,3%)	41,8% (38,7-44,9%)	df=1; χ2=13,5; *p*=0,0002*
0,72-0,83 мкм	23,1% (20,5-25,9%)	20,9% (18,4-23,6%)	df=2; χ2=1,3; *p*=0,3
0,84-0,96 мкм	14,6% (12,4-17,0%)	16,2% (14,0-18,6%)	df=2; χ2=0,9; *p*=0,4
0,97-1,12мкм	7,1% (5,6-8,9%)	12,4% (10,4-14,6%)	df=1; χ2=15,4; *p*=0,0001*
1,13-1,40 мкм	4,6% (3,4-6,1%)	7,1% (5,6-8,9%)	df=1; χ2=5,2; *p*=0,02*
>1,40 мкм	0,5% (0,2-1,2%)	1,6% (0,9-2,6%)	df=1; χ2=4,8; *p*=0,03*
4. Поле 17			
0,45-0,71 мкм	56,1% (52,8-59,4%)	47,8% (44,7-51,0%)	df=1; χ2=13,5; *p*=0,0002*
0,72-0,83 мкм	21,1% (18,5-24,0%)	22,9% (20,3-25,6%)	df=1; χ2=0,5; *p*=0,5
0,84-0,96 мкм	11,9% (9,8-14,2%)	14,0% (11,9-16,3%)	df=1; χ2=1,8; *p*=0,2
0,97-1,12мкм	6,4% (4,9-8,2%)	9,5% (7,8-11,5%)	df=1; χ2=6,2; *p*=0,01*
1,13-1,40 мкм	3,6% (2,5-5,1%)	4,7% (3,5-6,2%)	df=1; χ2=1,3; *p*=0,3
>1,40 мкм	0,9% (0,4-1,8%)	1,1% (0,6-2,0%)	df=1; χ2=0,1; *p*=0,8
Множественное сравнение всех полей	df=15; χ2=32,2; *p*=0,01*	df=15; χ2=51,3; *p*<0,0001*	-
Множественное сравнение поля 10 и 4	df=5; χ2=14,1; *p*=0,02*	df=5; χ2=15,2; *p*=0,01*	-
Множественное сравнение поля 10 и 21	df=5; χ2=15,3; *p*=0,01*	df=5; χ2=8,3; *p*=0,1	-
Множественное сравнение поля 10 и 17	df=5; χ2=12,4; *p*=0,03*	df=5; χ2=29,1; *p*<0,0001*	-
Множественное сравнение поля 4 и 21	df=5; χ2=14,8; *p*=0,01*	df=5; χ2=7,1; *p*=0,2	-
Множественное сравнение поля 4 и 17	df=5; χ2=5,1; *p*=0,4	df=5; χ2=22,2; *p*=0,001*	-
Множественное сравнение поля 21 и 17	df=5; χ2=6,1; *p*=0,3	df=5; χ2=22,6; *p*=0,0004*	-

Примечание: * – различия статистически значимы при *p*<0,05 (критерий χ2). В скобках даны значения 95% доверительного интервала

За счет чего в поле зрения коры увеличивается количество NPY-иммунопозитивных частиц при хронической

ишемии? Возможны два основных варианта: 1) новообразование, рост и ветвление отростков, 2) варикозная фрагментация имеющихся отростков (маска изображения – частица со значительным преобладанием длины) с трансформацией непрерывной структуры отростка (рис. 3) в цепочку округлых дискретных частиц (длина равна ширине) (рис. 5). В пользу преобладания первого варианта свидетельствует то, что при ишемии выявлялось статистически значимое увеличение медианы показателя площади частицы. То есть, несмотря на варикозные изменения, цепочки частиц (отростки) полностью не распадаются на мелкие фрагменты (табл. 1).

Анализ только поперечных срезов отростков интернейронов в нейропиле (рис. 3) показал, что в группе сравнения во всех полях коры большого мозга преобладали частицы (маска среза отростка) диаметром от 0,45 до 0,83 мкм – около 76%, более крупные частицы (0,84-1,40 мкм и выше) составляли 24% (табл. 2). Тем не менее, при множественном сравнении выявлены статистически значимые различия характера распределения данного показателя в изученных полях. В основном последнее касалось распределения крупных частиц (табл. 2). Это, вероятно, свидетельствовало о наличии индивидуальных особенностей разветвления отростков 1-3-го порядка NPY-иммунопозитивных интернейронов в лобной, височной и затылочной коре большого мозга.

Статистически значимые различия между полями по диаметру поперечно срезанных отростков выявлялись и при хронической ишемии. Однако, при множественном сравнении, структура отношений была иной. Если в контроле максимально отличались поля 10 и 21, 4 и 21 (лобная и затылочная кора), то при ишемии – 10 и 17, 4 и 17 (лобная и височная), 21 и 17 (затылочная и височная). Вполне вероятно, что это свидетельствовало о реорганизации тормозной системы коры большого мозга при хронической ишемии. Кроме того, ишемия приводила (во всех полях коры) к увеличению доли поперечно срезанных крупных дендритов (табл. 2).

Существенно то, что, несмотря на некоторое уменьшение доли самых тонких (площадь поперечного среза 5-8 pix) дистальных отростков интернейронов при хронической ишемии (табл. 2), их плотность на единицу поля зрения в основной группе была больше, чем в группе сравнения. Для поля 10 – на 26,7% (p<0,001), поля 4 – 12,3,% (p<0,01), поля 21 – 19,0% (p<0,01), поля 17 – 28,2% (критерий Колмогорова-Смирнова, p<0,001). Для крупных отростков столь значительное увеличение их плотности не было выявлено. Это, вероятно, свидетельствовало об интенсивном новообразовании (ветвление и рост) тонких отростков интернейронов при хронической ишемии.

По литературным данным, в неокортексе человека большая часть нейропептида Y содержится в непирамидных ГАМК-ергических (тормозных) интернейронах [2,4]. В нашем исследовании получены аналогичные данные. Среди хорошо верифицируемых нейронов в контроле и при хронической ишемии выявлено преобладание корзинчатых клеток, клеток Мартинотти и нейроглиоформных тормозных интернейронов с хорошо развитыми, дихотомически делящимися, длинными отростками.

Имеются работы, в которых установлено, что после различных патологических воздействий на головной мозг экспериментальных животных человека происходит реорганизация тормозных и возбуждающих нейронных систем неокортекса. В экспериментальных исследованиях выявлено увеличение экспрессии кальбиндина в нейронах после ишемии [15] и деафферентации [5]. Это имеет существенное значение для обсуждения и объяснения результатов настоящего исследования. Потому, что NPY-иммунопозитивные интернейроны относятся к клеткам с высоким содержанием кальбиндина. Увеличение количества и большая сохранность интернейронов рассматривается, как результат компенсаторной экспрессии кальбиндина, регулирующего внутриклеточную концентрацию ионов кальция, который играет ключевую роль в инициации механизмов некроза и апоптоза [6,8-11].

Морфометрическое исследование распределения нейропептида Y в лобной (поле 4 и 10), височной (поле 21) и затылочной (поле 17) коре показало, что при хронической ишемии во всех изученных полях относительная площадь меченых интернейронов статистически значимо выше, чем в контроле. В поле 10 – в 1,93, поле 4 – 1,77, в поле 17 – 2,01 и в поле 21 – в 1,90 раза. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о компенсаторном увеличении экспрессии и накоплении NPY в неповрежденных интернейронах неокортекса человека при хронической ишемии. Увеличение объема NPY-иммунопозитивного материала происходит за счет утолщения и разрастания отростков интернейронов, то есть нейрон гипертрофируется. В этой связи предлагается гипотеза о роли NPY-иммунопозитивных интернейронов в регуляции баланса тормозной и возбуждающей систем коры большого мозга при хронической ишемии. Основной идеей этой гипотезы является, то, что в зоне длительных нарушений микроциркуляции коры большого мозга активируются механизмы естественной защиты нейронных сетей от чрезмерного эксайтотоксического возбуждения и повреждения, которые морфологически проявляются в виде гипертрофии тормозных интернейронов и увеличения плотности распределения их отростков. Вполне вероятно, что перифокальная зона с плотной сетью отростков тормозных интернейронов блокирует внутрикорковое распространение возбуждающей импульсации от переживающих нейронов из очага повреждения.

Кроме тог, известно, что экспрессия нейропептида Y служит защитным механизмом от кальциевой перегрузки при перевозбуждении нейронов. Действие нейропептида Y может быть связано с влиянием как на пресинаптические Y2 рецепторы, ингибирующие выделение глутамата, так и на Y1 рецепторы (в пре- и постсинаптической структуре), уменьшающие вход ионов кальция и выделение глутамата [4].

Таким образом, полученные нами данные могут служить для понимания компенсаторной реорганизации тормозной системы коры большого мозга человека при хронической ишемии.

Литература

1. Акулинин, В.А. Структурно-функциональное состояние пирамидных нейронов коры большого мозга человека в постреанимационном периоде / В.А. Акулинин, А.В. Мыцик, С.С. Степанов, П.М. Ларионов, П.В. Беличенко // Вестник НГУ.– 2012.– Т.10.– №4.– С. 21–28.

2. Калиниченко, С.Г. Нейроглиоформные клетки: нейрохимическая характеристика, пространственная организация и роль в тормозной системе новой коры / С.Г. Калиниченко, Ю.В. Дудина, П.А. Мотавкин // Цитология.– 2006.– Т. 48.– №6.– С. 508–514.

3. Мыцик, А.В. Актуальные проблемы изучения структурно-функционального состояния нейронов коры большого мозга человека в постишемическом периоде / А.В. Мы-

цик, С.С. Степанов, П.М. Ларионов, В.А. Акулинин // Журнал анатомии и гистопатологии.– 2012.– Т.1.– №1.– С. 37–47.

4. Aoki, C. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with GABAergic and non-GABAergic neurons / C. Aoki, V.M. Pickel // The Journal of Neuroscience.– 1989.– Vol.9.– №12.– P. 4333–4354.

5. Barbado, M.V. Changes in immunoreactivity to calcium-binding proteins in the anterior olfactory nucleus of the rat after neonatal olfactory deprivation / M.V. Barbado, J.G. Briñón, E. Weruaga, A. Porteros, R. Arévalo, J. Aijón, J.R. Alonso // Exp Neurol.– 2002.– Vol.177.– №1.– P. 133–150.

6. Buritica, E. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue / E. Buritica, L. Villamil, F. Guzman, M.I. Escobar, N. García-Cairasco, H.J. Pimienta // Journal of Neurotrauma.– 2009.– Vol.26.– P. 2145–2155.

7. De Almeida, J. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT2A receptors in human and monkey prefrontal cortex /J. De Almeida, G. Mengod // Journal of Neurochemistry.– 2007.– Vol. 103.– P. 475–486.

8. Desgent, S. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters / S. Desgent, D. Boire, M. Ptito // Neuroscience.– 2010.– Vol.171.– №4.– P.1326-1340.

9. Druga, R. Neocortical inhibitory system (cortical interneurons / GABAergic neurons / calcium-binding proteins / neuropeptides) / R. Druga // Folia Biologica (Praha).– 2009.– Vol.55.– P. 201–217.

10. Fung, S.J. Expression of interneuron markers in the dorsolateral prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia / S.J. Fung, M.J. Webster, S. Sivagnanasundaram, C. Duncan, M. Elashoff, C.S. Weickert // Am J Psychiatry.– 2010.–Vol. 167.– №12.– P.1479–1488.

11. Maekawa, S. Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study /S. Maekawa, S. Al-Sarraj, M. Kibble // Brain.– 2004.– Vol. 127.– P. 1237–1251.

12. Markram, H. Interneurons of the neocortical inhibitory system / H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg, C. Wu // Nat. Rev. Neurosci.– 2004.– Vol. 5.– P. 793–807.

13. Naegele, J.R. Cell surface molecules containing N-acetylgalactosamine are associated with basket cells and neurogliaform cells in cat visual cortex / J.R. Naegele, L.C. Katz // J. Neurosci.– 1990.– Vol.10.– P. 540–557.

14. Sherwood, C.C. Inhibitory interneurons of the human prefrontal cortex display conserved evolution of the phenotype and related genes / C.C. Sherwood, M.A. Raghanti, C.D. Stimpson, M.A. Spocter, M. Uddin, A.M. Boddy, D.E. Wildman, C.J. Bonar, A.H. Lewandowski, K.A. Phillips, J.M. Erwin, P.R. Hof // Proc Biol Sci.– 2010.– Vol.277.– №1684.– P. 1011–1020.

15. Yenari, M.A. Calbindin d28k overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia / M.A. Yenari, M. Minami, G.H. Sun, T.J. Meier, D.M. Kunis, J.R. McLaughlin, D.Y. Ho, R.M. Sapolsky, G.K. Steinberg // Stroke.– 2001.–Vol.32.– №4.– P. 1028–1035.

References

1. Akulinin VA, Mytsik AV, Stepanov SS, Lario-nov PM, Belichenko PV. Strukturno-funktsional'noe sostoyanie piramidnykh neyronov kory bol'shogo mozga cheloveka v postreanimatsionnom periode. Vestnik NGU. 2012:10(4):21-8. Russian.

2. Kalinichenko SG, Dudina YuV, Motavkin PA. Neyroglioformnye kletki: neyrokhimicheskaya kharakteri-stika, prostranstvennaya organizatsiya i rol' v tormoznoy sisteme novoy kory. Tsitologiya. 2006;48(6):508-14. Russian.

3. Mytsik AV, Stepanov SS, Larionov PM, Akuli-nin VA. Aktual'nye problemy izucheniya strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya neyronov kory bol'shogo mozga cheloveka v postishemicheskom periode. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2012;1(1):37-47. Russian.

Aoki C, Pickel VM. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with GABAergic and non-GABAergic neurons. The Journal of Neuroscience. 1989;9(1):4333-54.

4. Russian.Barbado MV, Briñón JG, Weruaga E, Porteros A, Arévalo R, Aijón J, Alonso JR. Changes in immunoreactivity to calcium-binding proteins in the anterior olfactory nucleus of the rat after neonatal olfactory deprivation. Exp Neurol. 2002;177(1):133-50.

5. Buritica E, Villamil E, Guzman F, Escobar MI, García N, Cairasco HJ. Pimienta Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. Journal of Neurotrauma. 2009;26:2145-55.

6. De Almeida J, Mengod G. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT2A receptors in human and monkey prefrontal cortex. Journal of Neurochemistry. 2007;103:475-86.

7. Desgent S, Boire D, Ptito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. Neuroscience. 2010;171(4):1326-40.

8. Druga R. Neocortical inhibitory system (cortical interneurons / GABAergic neurons / calcium-binding proteins / neuropeptides). Folia Biologica. 2009;55:201-17.

9. Fung SJ, Webster MJ, Sivagnanasundaram S, Duncan C, Elashoff M, Weickert CS. Expression of interneuron markers in the dorsolateral prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2010;167(12):1479-88.

10. Maekawa S, Al-Sarraj S, Kibble M. Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study. Brain. 2004;127:1237-51.

11. Markram H , Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. Nat. Rev. Neurosci. 2004;5:793-807.

12. Naegele JR, Katz LC. Cell surface molecules containing N-acetylgalactosamine are associated with basket cells and neurogliaform cells in cat visual cortex. J. Neurosci. 1990;10:540-57.

13. Sherwood CC, Raghanti MA, Stimpson CD, Spocter CD, Uddin M, Boddy AM, et al. Inhibitory interneurons of the human prefrontal cortex display conserved evolution of the phenotype and related genes. Proc Biol Sci. 2010;277(1684):1011-20.

14. Yenari MA, Minami M, Sun GH, Meier TJ, Kunis DM, McLaughlin JR, et al. Calbindin d28k overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. Stroke. 2001;32(4):1028-35.

Раздел III

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

УДК 617.735

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС НА ОСНОВЕ ЩЕЛЕВОЙ ЛАМПЫ И МУЛЬТИВОЛНОВОГО ЛАЗЕРА

Л.Н.ПАНТЕЛЕЕВ*, Ю.С. АСТАХОВ**, А.А. ИВАНОВ***, Ю.В. СОБОЛЕВ*, Е.Л. АКОПОВ**

**ЗАО "ОРИОН МЕДИК", Кантемировская ул.39 А,офис 419, г. Санкт-Петербург, Россия, 194100*
***ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022*
****ООО "Алком Медика", ул. Кузнецовская, д. 11, оф. 32-Н, Санкт-Петербург, Россия, 196128*

Аннотация. В статье представлен офтальмологический лечебно-диагностический комплекс на основе щелевой лампы, оснащенный аппаратурой для проведения лазерной панретинальной фотокоагуляции. Ранее существующий принцип построения офтальмологических лазеров предполагает поочередную работу волн разной длины, в то время как в новом варианте исполнения аппарата появилась возможность работы двух волн одновременно и осуществление подстройки интенсивности каждой длины волны. Паттерн-сканирующий лазерный офтальмокоагулятор работает на двух длинах волн 532 нм и 810 нм. Использование мультиволнового лазерного источника расширяет круг возможных применений в лечении патологий сетчатки.

Лечебно-диагностический комплекс предназначен для стереоскопического наблюдения, исследования переднего отрезка глазного яблока, хрусталика, сетчатки в лечебных, лечебно-профилактических и научно-исследовательских медицинских учреждений и частных клиник. Данное устройство позволяет эффективно проводить операции как по паттерновой лазерной фотокоагуляции сетчатки и лазерной трабекулопластике зеленым лазером, так и по транспупиллярной термотерапии хориоидальной неоваскуляризации, транссклеральной фотокоагуляции сетчатки и цилиарного тела инфракрасным (ИК) лазером. В многоцветном фотокоагуляторе используется технология "автоматического позиционирования области коагуляции"(PASCAL).

В статье обсуждаются технические особенности прибора и перспективы его развития.

Ключевые слова: фотокоагулятор, мультиволновый лазер, паттерн-сканирующий фотокоагулятор; лазерная коагуляция сетчатки; лазерная трабекулопластика.

OPHTHALMOLOGICAL DIAGNOSTIC COMPLEX BASED ON A SLIT LAMP AND MULTI-WAVES LASER

L.N. PNTELEEV, U.S. ASTAKHOV, A.A. IVANOV, J.V. SOBOLEV, E.L. AKOPOV

Ltd. "ORION MEDIC", 194100, Russia, St. Petersburg, Kantemyrivs'ka ul.39 A, office 419
I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 197022, Russia, St. Petersburg, St. Leo Tolstoy, 6-8
Ltd "Alkom Medica", 196128, Russia, St. Petersburg, ul. Kuznetsovskaya, 11, of. 32-H

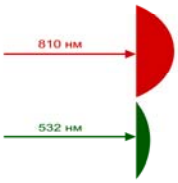
Abstract. The paper presents the ophthalmological diagnostic complex based on slit lamp, equipped with equipment for laser panretinal photocoagulation. Pre-existing principle of construction of the ophthalmologic lasers involves a cascade of work of waves of different length, while in the new version of the device the ability to use two waves simultaneously and implementation of adjustment of the intensity of each wavelength. Pattern-scanning laser ophthalmo-coagulator works at two wavelengths 532 nm and 810 nm. Use of multi-waves laser source expands the range of possible applications in the treatment of retinal diseases. Medical-diagnostic complex is intended for stereoscopic observation, investigation of the anterior segment of the eyeball, lens, retina in medical, medical-preventive and research medical institutions and private clinics. This device allows to effectively conduct operations as pattern retinal laser photocoagulation and laser trabeculoplasty green laser, and transpupilar thermotherapy of choroidal neovascularization, transcleral retinal photocoagulation and ciliary body by means of infrared (IR) laser. In the multi-colored photocoagulator, the technologies of "automatic positioning of the field of coagulation"(PASCAL) are used. The paper discusses the technical features of the instrument and its development prospects.

Key words: photocoagulator, multi-waves laser, pattern-scanning photocoagulator, laser coagulation of the retina; laser trabeculoplasty.

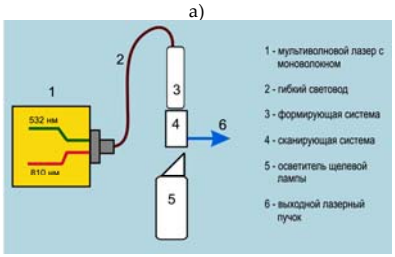
Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки была апробирована в 1961 г. A. Wessing и G. Meyer-Schwickerath, спустя всего год после изобретения лазера, и остается эталоном в лечении различных болезней сетчатки, включая *пролиферативную диабетическую ретинопатию* (ПДР), *диабетический макулярный отек* (ДМО), окклюзию сосудов, *центральную серозную хориоретинопатию* (ЦСХР), разрывы сетчатки. Для минимизации побочных эффектов (измене-

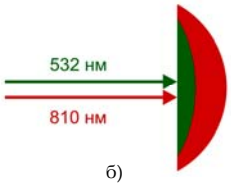
ние контрастной чувствительности цветового зрения, отек макулы, отслойка хориоидеи, и др.) был введен ряд улучшений в процедуру лазерного лечения, включая вариацию длины волны, интенсивности и длительности импульса, локализацию лазерного воздействия.

В 80-ые годы двадцатого столетия в результате совместной работы ГОИ им. С.И.Вавилова и Загорского ОМЗ был создан и внедрен в медицинскую практику передовой для того времени многофункциональный мультиволновый лазерный офтальмологический комплекс «ЛИМАН-2», работавший на 4-х длинах волн (530 нм, 694 нм, 1060 нм, 1540 нм) [3]. Дальнейшее развитие работ в области создания серийной лазерной офтальмологической аппаратуры в условиях резко изменившейся экономической ситуации шло по пути разработки экономичных малогабаритных приборов на основе полупроводниковых лазерных излучателей. В итоге был создан лазерный инфракрасный (λ=810 нм) офтальмокоагулятор «АЛОД-01», разработанный ООО «АЛКОМ Медика» при участии специалистов ГОИ, который нашел широкое применение в клиниках России и стран СНГ.



а)





б)

Рис. 1. Общая схема офтальмокаогулятора
а) раздельное облучение, б) сочетанное облучение

Первая модульная мультиволновая лазерная система OcuLight Symphony (IRIDEX, США), сочетающая в одном устройстве клиническую универсальность и удобство 532 нм и 810 нм лазеров, появилась в начале 21 века. Она предназначена для лазерной фотокоагуляции сетчатки, транспупиллярной термотерапии хориоидальной неоваскуляризации, транссклеральной фотокоагуляции сетчатки и цилиарного тела, лазерной трабекулопластики и других процедур.

На основании технического задания на выполнение опытно-конструкторской работы по теме: «Создание офтальмологического лечебно-диагностического комплекса на основе щелевой лампы и мультиволновых лазеров» российским предприятием ЗАО «ОРИОН МЕДИК» была разработана щелевая лампа, а контрагентом ООО «Алком Медика» – многоцветный фотокоагулятор, работающий на излучении 532 и 810 нм [1] с применением паттерн-сканирующего луча. Фотокоагулятор состоит из следующих компонентов: мультиволнового лазерного источника излучения, гибкого световода, формирующей системы, сканирующей системы (рис. 1).

Ранее существующий принцип построения офтальмологических лазеров показан на рис. 1 а) в такой конфигурации волны разной длины работают поочередно. В новом варианте исполнения. представленном на рис. 1 б) появляется возможность работы двух длин волн одновременно и осуществление подстройки интенсивности каждой длины волны.

Мультиволновый лазерный источник излучения. Применение мультиволнового лазерного источника расширяет круг возможных применений в лечении патологий сетчатки. Различные характеристики светопоглощения излучения для разных длин излучения ориентированы на два эндогенных хромофора, которые имеют первостепенное значение в хирургии сетчатки: меланин и гемоглобин.

Имея возможность выбирать из нескольких цветов лазерного излучения, которые к тому же отличаются по своим характеристикам проникновения в ткани глаза, многоцветный фотокоагулятор позволяет специалистам оптимизировать длину волны, которая достигает и максимально поглощается целевым хромофором, и в то же время минимально поглощается другими хромофорами. В результате достигается индивидуальное лазерное лечение с оптимальным клиническим результатом и минимальными побочными эффектами.

Зеленый (532 нм). Зеленый свет лазера максимально поглощается гемоглобином с незначительным поглощением макулярным ксантофильным пигментом нейросенсорной сетчатки, поэтому он рекомендуется для фокального лечения экстрафовеальных изменений сосудов, которые могут приводить к развитию отека макулы.

Зеленый свет лазера является клинически проверенной длиной волны, который, проходя через прозрачные глазные среды, поглощается меланинсодержащим *пигментным эпителием сетчатки* (ПЭС). Он хорошо подходит для терапии сетчатки, в которой меланин является целевым хромофором, и, в первую очередь, для ПРЛКС.

Инфракрасный (810 нм). Инфракрасный лазерный луч предлагает отличное проникновение через гемоглобин, что делает его длину волны оптимальной в ситуациях, когда необходимо проникнуть через преретинальные, субретинальные или интраретинальные кровоизлияния.

Данная длина волны является оптимальной для достижения более глубокого проникновения в сосудистую оболочку для лечения меланомы хориоидеи или других глубоколежащих пигментированных образований.

В результате многоцветный фотокоагулятор позволяет эффективно проводить как стандартную лазерную фотокоагуляцию сетчатки и лазерную трабекулопластику зеленым лазером, так и транспупиллярную термотерапию хориоидальной неоваскуляризации, транссклеральную фото-

коагуляцию сетчатки и цилиарного тела ИК лазером, а так же ряд других операций. Мультиволновый лазерный источник расширяет возможности хирурга, позволяя подбирать и комфортные режимы лечения для пациентов, страдающих фотофобией.

В разработанном компаниями «ОРИОН МЕДИК» и «АЛКОМ Медика» офтальмологическом лазере, в отличие от фотокоагулятора OcuLight Symphony реализована технология "автоматического позиционирования области коагуляции"(PASCAL), позволяющая сократить среднее время коагуляции до трех раз [4]. Это достигается тем, что за одно нажатие на педаль управления лазером возможно получение от одного до 25 коагулятов, которые наносятся по заранее выбранной программе (рис. 2).

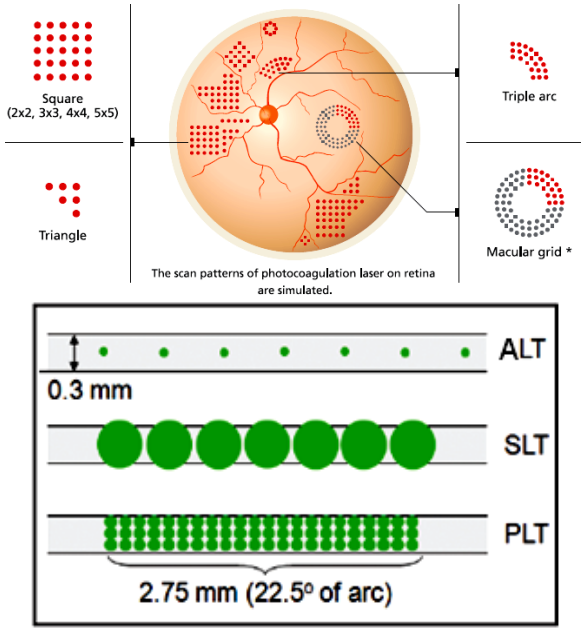


Рис.2. Паттерны лазерного воздействия при ЛКС (слева) и при ЛТП (справа, диаграмма иллюстрирует относительные размеры лазерных пятен и их расположение на трабекулярной сети для различных методов трабекулопластики: аргонлазерная (ALT), селективная (SLT) и паттерн (PLT)) [2]

Технология полуавтоматической лазерной коагуляции сетчатки и трабекулы была реализована в 2006 г. в лазерном офтальмокоагуляторе производства Optimedica Corp., США.

Паттерны могут иметь форму квадрата, круга, дуги или решетки. В случае использования программы для выполнения вмешательства в макулярной зоне дополнительно.

Основной областью применения технологии PASCAL является выполнение массивных лазерных вмешательств на глазном дне, например, генерируется пятно для фиксации взора пациента во время процедуры панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (PRP) при ее диабетических поражениях или посттромботической ретинопатии [2].

Другой особенностью технологии PASCAL явилась возможность работы с длительностью импульса ~50 мс, короче традиционно используемых для PRP коагуляции сетчатки 100-200 мс, позволяя снизить избыточный нагрев пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки вследствие термальной диффузии и, тем самым, уменьшить повреждение внутренних слоев сетчатки.

ЗАО «ОРИОН МЕДИК», в рамках программы Минобрнауки Российской Федерации, разработал мультиволновой лазерный офтальмологический комплекс, оснащенный щелевой лампой и оптическим блоком – адаптером к лазерному блоку (рис. 3).

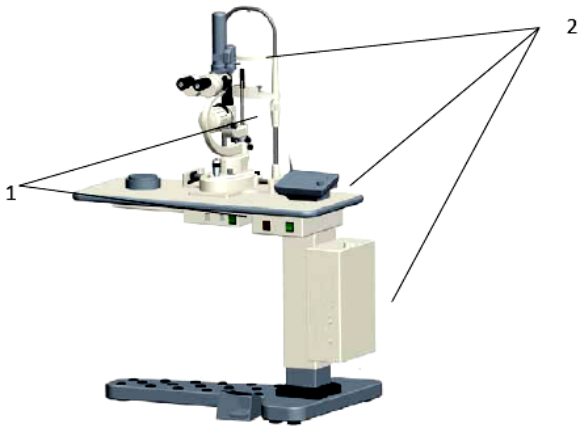


Рис. 3. Офтальмологический лечебно-диагностический комплекс. Составляющие комплекса: 1 – лампа щелевая; 2 – аппарат лазерный медицинский сканирующий

Щелевая лампа — офтальмологический прибор с высокой степенью разрешения, применяемый для визуального наблюдения при проведении обследования пациента. Стереомикроскоп щелевой лампы разработан по схеме Галилея, благодаря чему обеспечивается удобство для окулиста при смене увеличений и более широкие поля зрения. Щелевая лампа имеет привычное для российских офтальмологов расположение осветителя — снизу под микроскопом, что позволит врачам быстрее освоиться с управлением прибора.

Эргономичность прибора, простое управление, совершенная конструкция узла перемещения стереоскопа с осветительной системой, удобное управление элементами регулировки размера щели делают щелевую лампу незаменимой в работе офтальмолога. Прибор предназначен для стереоскопического наблюдения, исследования переднего отрезка глазного яблока, хрусталика, сетчатки, в лечебных, лечебно-профилактических и научно-исследовательских медицинских учреждений и частных клиник.

В состав щелевой лампы входят:

1) Щелевая лампа (прямая бинокулярная насадка с окулярами от +5 до минус 5 дптр; осветитель галогенный или светодиодный; 3 или 5 позиционная система смены увеличений микроскопа; объектив F-125 мм; узлов сменных диафрагм и фильтров)

2) Офтальмологический стол с электроприводом (который позволяет перемещать прибор и создавать комфортные условия работы как для врача, так и для пациента)

3) Видеокамера с разрешением 8 мегапикселей (с возможностью вывода на экран персонального компьютера посредством разьема USB 2.0)

Аппарат лазерный медицинский сканирующий, состоит из:

1) формирующей системы, предназначенной для передачи лазерного излучения от выходной апертуры гибкого световода, к внутриглазным средам, а также для плавной регулировки диаметров пятен рабочих и прицельных лазеров в диапазоне от 0.06 мм до 0,5 мм; формирующая система обеспечивает низкую плотность мощности на роговице и хрусталике для больших пятен облучения при короткой длительности импульса;

2) сканирующей системы, предназначенной для отклонения лазерного пучка

при полуавтоматической коагуляции по методу “PASCAL”;

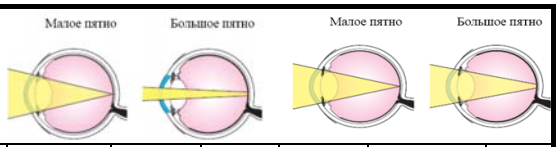
3) осветителя с модулем на основе «плавающего» дихроичного зеркала, предназначенного для совмещения лазерного пучка с пучком подсветки осветителя микроскопа.

Перспективы мультиволновых офтальмокоагуляторов.

В таблице 1 приведены параметры разработанной «ОРИОН МЕДИК» щелевой лампы с мультиволновым фотокоагулятором в сравнении с параметрами многоцветных фотокоагуляторов, разработанными мировыми производителями.

Таблица 1

Параметры щелевой лампы «ОРИОН МЕДИК»



Характеристики (параметры)	**ЗАО «ОРИОН МЕДИК»** Россия	OcuLight Simphony IRIDEX США	PASCAL Streamline 577 Topcon США	VISULAS Trion *VITE*, Zeiss, Германия	Novus Varia Lumenis Vision Израиль	MC-500 NIDEK Япония
Показатели назначения	Офтальмокоагулятор					
Микроскоп						
Видимое увеличение ^{x}	6;10;16;25;40	6;10;16;25;40	8 – 40	5;8;12;20;32		
Осветитель						
Ширина световой щели, мм	0 – 14	0 – 10	0,04 – 14	0 – 14		
Лампа	галогенная или светодиодная	галогенная				
Метка	светодиодная					
Лазер						
Мультиволновой режим	есть	нет				
Длина волны излучения, нм	532 и 810	532 или 810	532 или 577	532, 561, 659 или 1064	532, 561, 659	532, 577, 647 или 1064
Мощность излучения	532 – 2 Вт 810 – 3 Вт 532 + 810 = 5 Вт	532/577–1,5 Вт 810 – 3 Вт	532 – 2 Вт 577 – 2 Вт	532–1,5 Вт 561–0,8 Вт 659–1,0 Вт 1064–2,5 мДж	532 – 1,5 Вт 561 – 0,6 Вт 659 – 0,6 Вт	532–1,7 Вт 577–1,6 Вт 647–0,8 Вт 1064–2,5 мДж
Время экспозиции	**0.05** – 0.7 сек		0,01-3,0 сек			
Рамер пятна облучения, мм для 532/810 нм	**0,06**-0,7	0,05-0,5 / 0,125-1,0	0,1-0.5		0,05-1	0,05-1
Полуавтоматический режим коагуляции	есть	нет	есть			
Габариты и масса				78,5x33x67 см	102x46x64 см /52 кг (стойка)	30x48x82 см /35кг

Для расширения областей применения, повышения производительности и эффективности воздействия лазерного излучения многоцветного фотокоагулятора- разработчиками планируется:

1) снижение длительности лазерного импульса с 50 мс до 5 мс с соответствующим увеличением пиковой мощности излучения;

Существенной особенностью технологии PASCAL является возможность работы с длительностью импульса ≥5 мс. При этом излучение с длительностью 5 мс оптимально при трабекулопластике, 10 мс для вмешательства в макулярной зоне и 20-30 мс для PRP и работы одиночным пятном. Укорочение импульса позволяет снизить влияние термальной диффузии на избыточный нагрев наружных слоев сетчатки и сосудистой оболочки (длительность лазерного импульса больше времени терморелаксации слоя ПЭС (0,05-0,1 мс), основной локализации поглощения лазерного излучения и, соответственно, температуры). Диапазон длительностей 5÷20 мсек представляет оптимальный компромисс между временем облучения и пространственного удержания температуры, с одной стороны, и пиковой плотностью мощности излучения, т.е. обеспечением безопасности от разрыва ткани, с другой. Улучшение пространственной локализации зоны термовоздействия ведет как к меньшему повреждению слоя нервных волокон, так и к уменьшению отека хориоидеи из-за нагрева.

2) удвоение количества лазерных воздействий в паттерне с 25 до 50-60 за счет снижения длительности импульсов в паттерне с 50 мс до ≤20 мс;

3) оснащение лазерного блока двумя непрерывными диодными лазерами с длинами волн 577 нм и 647 нм, а также импульсным неодимовым лазером (1060 нм). Это позволит осуществлять лазерную терапию как переднего сегмента глаза (фотодеструкция ИК излучением), так и заднего сегмента (мультиволновая фотокоагуляция).

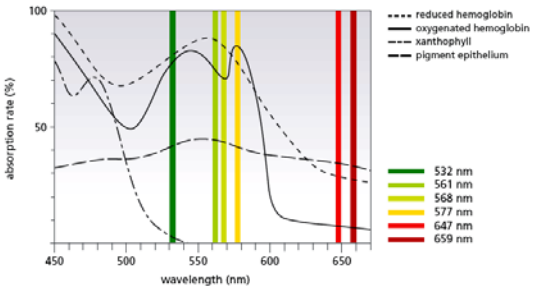


Рис. 4. Спектры поглощения основных хромофоров тканей глаза и длины волн лазерного излучения в видимой области спектра [5]

Излучение с λ=577 нм в отличие от λ=532 нм практически не поглощается ксантофильным пигментом и, в то же время, лучше поглощается оксигемоглобином по сравнению с λ=561 нм или λ=568 нм (рис.4), что повышает эффективность ПРЛКС, благодаря возможности более близкого расположения зоны облучения к макуле.

Излучение с λ=647 нм, много лет успешно тестированное Kr лазером, имеет меньшую глубину проникновения, чем 810 нм, и может использоваться для коагуляции глубокой хориоидальной патологии.

Излучение с λ=1064 нм выполняет капсулотомию при крайне низкой энергии (≤1,5 мДж), гарантируя надежность и максимальный комфорт пациенту.

Заключение. Разработанный офтальмологический лазерный комплекс с паттерн-сканирующим лазерным офтальмокоагулятором, работающий на двух длинах волн 532 нм и 810 нм и щелевой лампой, с высокой степенью разрешения, позволяет эффективно проводить обследование и лечение пациентов и при необходимости проводить операции как по стандартной и паттерновой лазерной фотокоагуляции сетчатки и лазерной трабекулопластике зеленым лазером, так и по транспупиллярной термотерапии хориоидальной неоваскуляризации, транссклеральной фотокоагу-

ляции сетчатки и цилиарного тела ИК лазером. На основании сравнительного анализа мультиволновых фотокоагуляторов обсуждаются перспективы создания офтальмологического лазерного прибора, который позволит осуществлять лазерную терапию, как переднего сегмента, так и заднего сегмента глаза для широкой области патологий.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

Литература

1. Патент РФ № 127624. Офтальмологический лазерный комплекс / Е.Л. Акопов [и др.] // Заявл. 25.08.2011г. Опубл. 10.05.2013г.

2. Краснощекова, Е.Е. PASCAL - паттерн-сканирующая лазерная установка / Е.Е. Краснощекова, Ф.Е. Шадричев // Офтальмологические ведомости.– 2010.– №3.– С. 48–52.

3. Шилов, В.Б. Приборостроение в ГОИ им. С.И. Вавилова. К 90-летию ГОИ / В.Б.Шилов // Труды ГОИ им. Вавилова.– Санкт-Петербург: Издательство НИУ ИТМО, 2008.– С. 1-13

4. Blumencranz, M.S. Semi-automated pattern scanning laser for retinal photocoagulation / M.S. Blumencrantz// Retina. Baltimore, MD, USA, Lippincott Williams & Wilkins.– 2006.– №3.– P. 370–376

5. Lee, R. MC-500 Vixi. Multicolor Laser Photocoagulator. Case report/ R. Lee, T. Murata, T. Hirano // Eye & Health Care.- Gamagori, Japan, NIDEK Co., LTD, 2011.– P. 1–25

References

1. Akopov EL, Astakhov SYu, Astakhov YuS, Babenkov EE, Smirnova MA, Frolov SV, inventors; Oftal'mologicheskiy lazernyy kompleks. Russian Federation Patent RU 127624. 2013. Russian.

2. Krasnoshchekova EE, Shadrichev FE. PASCAL - patternskaniruyushchaya lazernaya ustanovka. Oftal'mologicheskie vedomosti.2010;3:48-52.

3. Shilov VB. Priborostroenie v GOI im. S.I. Vavilova. K 90-letiyu GOI. Trudy GOI im. Vavilova. Sankt-Peterburg: NIU ITMO; 2008. Russian.

4. Blumencranz MS. Semi-automated pattern scanning laser for retinal photocoagulation. Retina. Baltimore, MD, USA, Lippincott Williams & Wilkins. 2006;3:370-6

5. Lee R, Murata T, Hirano T. MC-500 Vixi. Multicolor Laser Photocoagulator. Case report. Eye & Health Care.- Gamagori, Japan, NIDEK Co., LTD; 2011.

УДК 611.81:572.1/.4

ОСОБЕННОСТИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА РАЗЛИЧНЫХ КОРКОВЫХ ФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

В. Н. ИЛЬИЧЕВА, Д. А. СОКОЛОВ, В. В. МИНАСЯН

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036, e-mail:veravgma@rambler.ru

Аннотация. Целью работы явилось изучение проницаемости гемокапилляров старой и древней коры головного мозга при алкогольной интоксикации и воздействии ионизирующего излучения. Эксперимент проведен на 168 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, в возрасте 2,5-3 месяцев, которые составили 4 группы. В первой группе животных облучали γ-квантами ^{60}Co в дозе 87,5 Гр; животным второй группы вводили внутрибрюшинно 15% водный раствор этанола в дозе 2,25 г/кг. Третья группа – радиационный контроль. Четвертая – этаноловый контроль (введение физраствора а аналогичной дозе). Щелочную фосфатазу выявляли с помощью α-нафтилфосфата и прочного синего РР. Результаты обрабатывались статистически. В эксперименте установлено наличие однотипных изменений активности фермента щелочной фосфатазы в пириформной зоне древней коры и гиппокампе на ранних этапах пострадиационного периода, в отличие от аналогичных сроков алкогольной интоксикации. Оба изучаемых фактора приводят через час после воздействия к развитию деструктивных изменений в структурах гематоэнцефалического барьера. Обнаруженные изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера связаны с филогенетическим возрастом отделов коры головного мозга и в ее более молодых структурах (гиппокамп) проявляются значительнее по сравнению с более старыми отделами (пириформная зона древней коры).

Ключевые слова: кора головного мозга, ионизирующее излучение, этанол.

PECULIARITIES OF BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY OF DIFFERENT CORTICAL FORMATIONS OF BRAIN UNDER THE INFLUENCE OF ANTROPOGENIC FACTORS

V. N. ILICHEVA, D. A. SOKOLOV, V. V. MINASYAN

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, 394036, Russia, Voronezh, ul. Student, 10

Abstract. The purpose of the study is to estimate the permeability of haemocapillaries in archicortex and paleocortex at alcohol intoxication and under the influence of ionizing irradiation. The experiment was carried out on 168 mature white inbred male rats of 180-200 g by mass at the age of 2.5-3 months, which were divided into 4 groups. In the first group of animals were irradiated by g-quanta 60Co dose of 87.5 Grams; шп the second group of animals 15% aqueous ethanol solution in the dose of 2.25 g/kg was introduced intraperitoneally; in the third group the radiation monitoring was held; in the fourth group the ethanol control (injection of saline in similar dose) was carried out. The alkaline phosphatase was identified by a-naphthilphosphate and strong blue PP. The results were estimated statistically. The same type of activities changes of the alkaline phosphatase have been determined experimentally in pyriform cortex and hippocampus at early phases of postradiation period, unlike the same phases of alcohol intoxication. Both of the stu-

died factors provoke an hour after the impact of the development of destructive changes in the structures of the blood-brain barrier. The determined changes of blood-brain barrier permeability depends on the phylogenetic age of parts of the cortex and manifest more significant in younger formations (hippocampus) than in older ones (pyriform cortex).

Key words: brain cortex, ionizing radiation, ethanol.

Гематоэнцефалическому барьеру некоторые исследователи отводят ведущую роль в патогенезе радиационного поражения [2,3]. Отмечается наличие необратимых изменений микроциркуляторного русла как при остром, так и при хроническом облучении крыс, кошек, обезьян и человека. Интегральным показателем функционирования *гематоэнцефалического барьера (*ГЭБ) является его проницаемость для различных веществ. Изменение проницаемости ГЭБ отражается на показателях внутренней среды мозга, процессе формирования и фиксации временных связей. Активный транспорт через ГЭБ происходит при участии фермента *щелочной фосфомоноэстеразы* (ЩФ). Реакции различных структур мозга (сенсомоторной и лимбической коры, гиппокампа, хвостатого ядра, мозжечка, ядер продолговатого мозга) крыс и собак на облучение не обнаруживают существенных различий в характере и степени выраженности изменений структур ГЭБ [1,5].

В условиях алкогольного отравления повреждение ГЭБ сопровождается отеком вещества головного мозга и расстройством клеточного метаболизма. Увеличение проницаемости ГЭБ при остром алкогольном отравлении было найдено лишь в случае введения сравнительно высоких концентраций этанола. У человека снижение функции ГЭБ возникает при содержании алкоголя в крови, равном 0,2‰, т.е. до появления клинических признаков опьянения. Острая интоксикация этанолом приводит к грубым расстройствам церебральной гемоциркуляции у человека с повреждением сосудистых стенок, разрушением эритроцитов крови и деструктивными изменениями мозга [1].

Цель исследования – изучение проницаемости гемокапилляров старой и древней коры головного мозга при алкогольной интоксикации и воздействии ионизирующего излучения.

Материалы и методы исследования. Эксперимент спланирован и проведен в ГНИИИ военной медицины МО РФ, г. Москва. Исследования проводились на 168 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, в возрасте 2,5-3 месяцев. В связи с методическими условиями эксперимента животные разделены на 4 группы. Крысы контрольных и опытных групп были одного возраста, пола, содержались в обычном виварном режиме.

Животных первой группы помещали в специальную камеру из оргстекла и облучали в кранио-каудальном направлении γ-квантами ^{60}Co (1,25 МэВ) на установке «Хизотрон» (Чехия). Доза облучения составила 87,5 Гр; мощность дозы – 0,86 Гр/мин. Дозиметрический контроль облучения осуществлялся клиническим дозиметром 27 012, стержневая камера которого располагалась в поле облучения. Группу радиационного контроля составляли особи, которые помещались в камеру для облучения, однако излучающую установку не включали. Третьей группе животных в асептических условиях однократно внутрибрюшинную вводили 15%-ный раствор этилового спирта в дозе 2,25 г/кг. Контролем для третьей группы служили крысы, которым с соблюдением правил асептики производилось однократное внутрибрюшинное введение физиологического раствора. Эвтаназия животных осуществлялась путем декапитации на гильотине через 3, 60 мин. после воздействия изучаемых факторов.

Объектом исследования служила пириформная зона древней коры и старая кора (цитоархитектонические поля CA_1 и CA_3) головного мозга. При выборе объекта исследования отдавалось предпочтение структурам головного мозга, участвующим в обеспечении механизмов памяти, внимания, ориентировочного рефлекса, временнóго обеспечения высшей нервной деятельности, которые непосредственно зависят от функционального состояния гиппокама и древней коры. Выбор участков мозга для изучения осуществлялся при помощи цитоархитектонических карт [4].

При уходе за животными и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: рекомендациями комитета по экспериментальной работе с использованием животных при МЗ РФ, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Фрагменты мозга объединяли в комбинированные блоки по замораживали в твердой углекислоте при температуре -70°С, упакованными в алюминиевую фольгу. С целью изучения транспортной функции эндотелия сосудов проводилось исследование активности ЩФ на криостатных срезах после стабилизации мембран при температуре +4°С в смеси равных объемов ацетона и хлороформа. Для выявления ЩФ использовали реакцию азосочетания с α-нафтилфосфатом и прочным синим РР.

Результаты и их обсуждение. Анализируя эффект воздействия ионизирующего излучения на изучаемые отделы коры головного мозга, были установлено, что начальные изменения характеризуются быстрым развитием ответной реакции на острое лучевое воздействие.

В раннем пострадиационном периоде, через 3 мин, в пириформной зоне древней коры наблюдается повышение активности ЩФ (3,63±0,37 у.е.о.п.), сменяющееся к концу 1 ч понижением каталитической активности фермента по сравнению с контрольным уровнем (2,17±0,14 у.е.о.п.). В то же время усиление активного транспорта веществ через ГЭБ на 20,2% (3,69±0,14 у.е.о.п.) по сравнению с контролем отмечалось в поле CA_1. Значения активности ЩФ через 1 час в изучаемых отделах гиппокампа убывают до 3,14±0,13 у.е.о.п. относительно предыдущего срока исследования, однако превышая на 2,3% контрольные показатели. Наблюдается диффузия продукта реакции за пределы микроциркуляторного русла. Таким образом повышенная проницаемость ГЭБ в этот период сохраняется за счет деструктивных изменений в стенках микрососудов и более выражена в поле CA_1.

Алкоголь в транквилизирующей дозе (2,25 г/кг) достоверно вызывал в эндотелии капилляров древней коры спустя 3 мин после введения повышение активности ЩФ. Напротив, снижение активности ЩФ (2,67±0,13 у.е.о.п) в эндотелии капилляров палеокортекса, наступающее к 60 мин, является в определенной мере гистохимическим критерием ограничения транспортной функции ГЭБ.

Активность ЩФ через 3 мин при действии алкоголя в поле CA_1 и CA_3 гиппокампа убывала на 15,6 и 22,5% соответственно. Через 60-й мин эксперимента при острой алкогольной интоксикации значение активности фермента увеличивалось по сравнению с предыдущим сроком, оставаясь

однако ниже контрольного уровня в поле CA_1 на 7,7%, а в поле CA_3 – на 13,0%, что соответствует ограничению механизмов активного транспорта веществ через ГЭБ.

Выводы:

1. Полученные результаты свидетельствуют о наличии однотипных изменений активности фермента ЩФ в пириформной зоне древней коры и гиппокампе только на ранних этапах пострадиационного периода, в отличие от аналогичных сроков алкогольной интоксикации.

2. Оба изучаемых фактора приводят через час после воздействия к развитию деструктивных изменений в структурах ГЭБ и снижению активности фермента

3. Обнаруженные изменения проницаемости ГЭБ связаны с филогенетическим возрастом отделов коры головного мозга и в ее более молодых структурах (гиппокамп) проявляются значительнее по сравнению с более старыми отделами (пириформная зона древней коры).

Литература

1. Ушаков, И.Б. Радиационная трофология сосудистых барьеров. Проницаемость и прочность сосудистой стенки при облучении / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко.– СПб.: Наука, 1996.– 200 с.

2. Analytical and Biological Methods for Probing the Blood-Brain Barrier / D. Courtney [et al.]// Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).– 2012.– №5.– P. 505–531.

3. Expression and signaling of novel IL15Rα splicing variants in cerebral endothelial cells of the blood-brain barrier / W. Xiaojun [et al.] // J Neurochem.– 2010.– №114(1).– P. 122–129.

4. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson.– Elsevier Acad. Press, 2004.– 367 p.

5. Ильичева, В.Н. Сравнительная характеристика влияния малых доз ионизирующего излучения на проницаемость микрососудов различных зон коры головного мозга /В.Н. Ильчева// Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18.– №2.– С. 251–253.

References

1. Ushakov IB, Arlashchenko NI. Radiatsionnaya trofologiya sosudistykh bar'erov. Pronitsaemost' i prochnost' sosudistoy stenki pri obluchenii. SPb.: Nauka; 1996. Russian.

2. Courtney D, Kuhnline S, Nandi P. Analytical and Biological Methods for Probing the Blood-Brain Barrier. Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif). 2012;5:505-31.

3. Xiaojun W, Weihong P. Kirsten P. Expression and signaling of novel IL15Rα splicing variants in cerebral endothelial cells of the blood-brain barrier. J Neurochem. 2010;114(1):122-9.

4. Paxinos G, Watson S. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier Acad.Press; 2004.

5. Il'icheva VN. Sravnitel'naya kharakteristika vliyaniya malykh doz ioniziruyushchego izlucheniya na pronitsaemost' mikrososudov razlichnykh zon kory golovnogo mozga [Influence of antioxidants on changes of the cortex of adrenal glands at chronic alcoholic intoxication]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):251-3. Russian.

УДК 621.386.6.029.64 – 758.37 (075)

ЗАЩИТА ОТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФРАКТАЛЬНОГО ЭКРАНА-РЕСТРУКТУРИЗАТОРА

В.А. ДЗЕНЗЕРСКИЙ*, И.И. СОКОЛОВСКИЙ*, Ф.П. БАБИНЕЦ*, Ю.Н. ЛАВРИЧ*, С.В. ПЛАКСИН*, Л.М. ПОГОРЕЛАЯ*, Л.В. СОКОЛОВСКАЯ*, Ю.А. ФИЛИППОВ*, Н.М. ХАЧАПУРИДЗЕ*, С.А. ЯШИН**

**ИТСТ НАНУ «Трансмаг», ул. Писаржевского, 5, г. Днепропетровск, Украина, 49005, e-mail: plm@westa-inter.com*
***Медицинский институт Тульского государственного университета, ул. Болдина, 128, г. Тула, Россия, 300012, e-mail: priok.zori@mail.ru*

Аннотация. Для защиты персонала медицинских и других учреждений, где используются низкоинтенсивные электромагнитные поля, разработан фрактальный электромагнитный экран-реструктуризатор, содержащий подложку из биоинертного материала и установочный элемент, причем последний выполнен в виде электромагнитного контура, включающего в себя пересекающиеся концентрические окружности большого и малого диаметра и плоский элемент, расположенный в центре круга, образованного окружностями большого диаметра, при этом окружности малого диаметра расположены на шести радиальных линиях окружностей большого диаметра эквидистантно по отношению друг к другу и по отношению к центру окружностей большого диаметра, а плоский элемент выполнен в виде правильного шестиугольника. Экран апробирован и показал высокую эффективность.

Разработанный фрактальный экран относится к медицинской технике и используется для защиты персонала от негативного влияния полей разнообразных электро- и радиотехнических установок, от несанкционированного облучения, а также для биологической защиты и коррекции функционального состояния операторов техногенно нагруженных производств.

Известна масса устройств, предназначенных для защиты организма человека от негативных электромагнитных излучений, для поддержания и повышения его биоэнергетического потенциала, содержащие разнообразные объемные конструктивы и двумерные пластины-матрицы, снабженные многообразными геометрическими структурами из электропроводящих материалов, или микроминиатюрные объемные элементы – цилиндрические или конусообразные и их комбинации.

Ключевые слова: низкоинтенсивное электромагнитное излучение, фрактальный экран, реструктуризация, электромагнитный контур, шестиугольный плоский элемент, медицинская техника.

PROTECTION AGAINST ELECTROMAGNETIC FIELDS BY MEANS OF FRACTAL SCREEN-RESTRUCTOR

V.A. DZENZERSKYY*, A.I. SOKOLOVSKY*, F.P. BABYNETS*, YU.N. LAVRICH*, S.V. PLAKSIN*, L.M. POGORELAYA*, L.V. SOKOLOV*, Y.A. FILIPPOV*, N.M. KHACHAPURIDZE*, S.A. YASHIN**

**Transmag, 49005, Ukraine, Dnepropetrovsk, Pisargevsky str., 5; e-mail: plm@westa-inter.com*
***Medical Institute, Tula State University,300026, Russia, Tula, Boldin str., 128;*
e-mail: priok.zori@mail.ru

Abstract. To protect medical personnel and other institutions where used low- intensity electromagnetic fields the fractal electromagnetic screen-restructor was developed. This device contains a substrate of bioinert material and installation tool, which is made in the form of electromagnetic circuit, which includes overlapping concentric circles of big and small diameters and flat element located in the centre of the circle formed by the circles of the big diameter. A circle of small diameter located on six radial lines, circles of the big diameter equidistantly in relation to each other and relative to the center of the circles of the big diameter, and the flat element is made in the form of a regular hexagon. The screen was tested and has shown high efficiency.

The developed fractal screen is the medical technique and is used to protect personnel from the negative influence of various fields of electro – and radio-technical installations, from unauthorized exposure, as well as for biological protection and correction of the functional state of operators industrially loaded productions.

There are many devices designed for protection of an organism from the negative electromagnetic radiation, to maintain and enhance its bioenergetic potential, containing a variety of three-dimensional constructs and two-dimensional plate-a matrix, equipped with various geometric structures of electrically conductive materials, or diminutive volume elements - cylindrical or cone-shaped and their combinations.

Key words: low-intensity electromagnetic radiation, fractal screen, restructuring, solenoid circuit, flat hexagonal element, medical equipment.

Наличие значительного количества технических решений свидетельствует об актуальности вопросов защиты обслуживающего персонала разнообразных медицинских технологических радиоэлектронных установок и населения от излучений бытовой техники, однако большинство технических решений эффективны преимущественно для экранировки рабочих и жилых помещений от внешних излучений, имеющих электромагнитную составляющую, а некоторые из них недостаточно технологичны и в целом не решают оздоровительно-восстановительных задач в организме человека. Кроме того, исследования по разработке средств защиты от электромагнитных излучений позволили установить, что единственной мерой, способной сегодня надежно защитить человека от неблагоприятных последствий, вызванных воздействием электромагнитных излучений, являются средства индивидуальной защиты [1-3].

Цель исследования – создание фрактального экрана-реструктуризатора для защиты от электромагнитных полей.

Обоснование предлагаемой конструкции. Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к разработанному устройству является устройство для энергетического воздействия на объект (патент РФ № 2074748 МПК A61N 1/16, A61H 39/00, опубл. 10.03.1997), содержащее в качестве элемента-активатора закрепленный на подложке проводник в виде незамкнутой винтовой цилиндрической спирали и регулирующий элемент в виде замкнутого электропроводного контура в форме овала, размещенного большей осью вдоль одной из осей проекции пространственной спиралевидной кривой на плоскость основания подложки с возможностью поворота в этой плоскости на 90^0 вокруг обеих осей и смещения параллельно основанию подложки, при этом на подложке в непосредственной близости от проводника размещены химические элементы, обладающие биоэнергетической активностью, преимущественно теллур, лантан, гадолиний, висмут, что, как декларируется, обеспечивает возможность повышения энергетического потенциала человека и улучшения здоровья.

Однако, несмотря на конструктивную и технологическую сложность этого устройства (совокупность плоских и объемных элементов требует использования совершенно различных технологических процедур), доказательств возможности достижения защитных и оздоровительных возможностей устройства недостаточно, так как геометрическая структура элементов биоактивации устройства не сопряжена с важнейшими характеристическими признаками природы, в том числе и с эволюционно сформированными особенностями построения и динамики биологических структур, важнейшей из которых являются их фрактальность, и с автоволновыми процессами, так что устройство-прототип в целом не может быть эффективным структуризатором полей и, соответственно, обеспечить нейтрализацию негативного воздействия внешних (природного или техногенного происхождения) и внутренних полей, искаженных вследствие ослабления или заболевания организма человека.

В основу конструкции заложена задача усовершенствования устройства для энергетического воздействия на организм человека, в котором за счет введения новых признаков и организации новых связей между признаками достигается высокоэффективная защита от негативных внешних полей и повышение восстановительно-оздоровительных свойств, в том числе и за счет реструктуризации полей, генерируемых организмом человека и искажающихся при наличии в организме тех или иных физиологических или функциональных нарушений.

С этой целью в электромагнитном экране, содержащем подложку из биоинертного материала и установочный элемент, выполненный в виде закрепленного на подложке проводника, последний установочный элемент выполнен в виде электромагнитного контура, включающего пересекающиеся концентрические окружности большого и малого диаметра и плоский элемент, расположенный в центре круга, образованного окружностями большого диаметра, при этом окружности малого диаметра расположены на шести радиальных линиях окружностей большого диаметра эквидистантно по отношению друг к другу и по отношению к центру окружностей большого диаметра, а плоский элемент выполнен в виде правильного шестиугольника (рис.).

Мотивация построения такого фрактального электромагнитного экрана-реструктуризатора основана на одном из фундаментальных свойств материального мира – масштабной инвариантности (скейлинг) физических характеристик материи, на автоволновом характере развития колебательных процессов в средах, далеких от термодинамического равновесия, на существовании глубокой биохимической, биофизической и информационной связи воды и биологических структур, с учетом специфических характеристик воды как космического явления, и на использовании биоаналогий и функциональных эффектов.

В физических, математических, биологических концепциях последнего времени о расширении категориальных оснований физического знания, именно в категории целого и части, получила развитие теория фракталов, где понятие фрактал (лат. *fractus* – дробленый) – геометрическая фигура, обладающая свойством самоподобия, то есть составленная из нескольких частей, каждая из которых подобна всей фигуре целиком. В математике под фракталами понимают множество точек в эвклидовом пространстве, имеющее дробную метрическую размерность либо метрическую размерность, отличную от топологической [4,5].

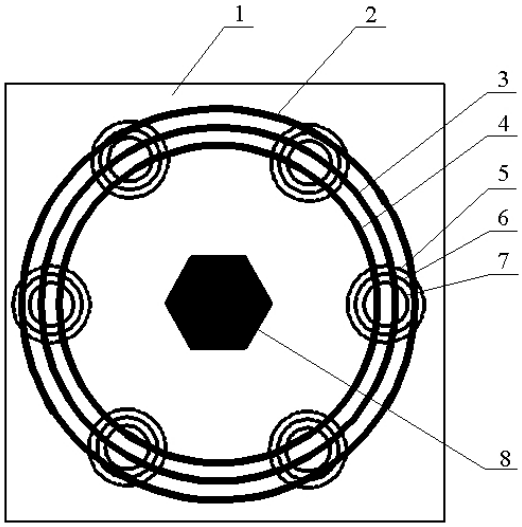


Рис. Конструкция фрактального электромагнитного экрана-реструктуризатора

Теория фракталов стала междисциплинарной и представляет собой образец взаимопроникновения идей абстрактных и естественных наук: поверхность разломов твердых образцов, форма снежинок, облаков и облачных зон над поверхностью Земли, шероховатость минералов, процессы агрегации кластеров и адсорбции, турбулентное движение жидкостей, процессы диффузии-абсорбции, процессы горения – фрактальны. Кроны деревьев, кровеносная система, система альвеол, внутренние органы человека и животных – также фрактальны (одному из крупнейших додарвинских биологов Кювье, предвосхитившему фрактальный бум, удалось из принципа «часть подобна, отражает целое» безошибочно восстановить по маленькой части скелета – пальцу или иной малой части – как выглядит еще неизвестное животное целиком, какие у него уши, хвост, соотношение частей тела, то есть, подтверждается фрактальный принцип – нечто, заключенное в крохотной части скелета, повторяется во всем животном). Очевидна фрактальность – как часть в целом – структуры ДНК, основной единицы организма человека, и структуры трехмерного вихря в возбужденной биоткани, тонкий срез которого имеет вид спиральной волны. Установлено также некое соответствие электронной структуры SiO_2 и электронной оболочки ДНК, что и обеспечивает их продуктивное взаимодействие. Фрактален портрет самой молекулы ДНК: обнаружено фрактальное распределение нуклеотидов типа пуринов (аденинов или гуанинов) и пирамидина (тимина или цитозина) – их структура идентична на разных масштабах (длиной в 1000, 10000, 100000 D нуклеотидов) – работы R.S. Voss и H. Jeffrey.

На принципах фрактальности формируются основные положения интегральной медицины и, соответственно, с учетом этой специфики живого должны конструироваться соответствующие технические устройства, предназначенные для биологической защиты от негативного влияния внешних электромагнитных излучений и для реструктуризации собственных биополей, искаженных структурно вследствие патологии.

Спецификой современного знания о процессах в неравновесных физических системах, в том числе в возбужденных биологических системах, является установление существования устойчивых состояний и колебательных режимов – как феномена самоорганизации [6]. В них могут возникать неподвижные и бегущие автоволновые структуры, преимущественно спиральные и концентрические: прохождение нервного импульса по нервному волокну, волны возбуждения в ткани сердечной мышцы и в коре головного мозга, процесс окисления с последующим подавлением его за счет выделения ингибитора, волна горения в среде, способной к восстановлению исходного состояния.

Свидетельством общей, универсальной закономерности процессов самоорганизации может быть и ряд природных явлений – молнии в облаках (энергетически напряженных неравновесных средах) в виде многократных круговых разрывов, которые нередко испускают на землю потоки механической энергии, полученной вследствие преобразования электромагнитной энергии за счет пондеромоторного эффекта – и при ударе о землю оставляет след в виде тех таинственных кругов на лугах, посевах зерновых. Вероятно, указанными явлениями может быть объяснен и феномен туркменской пустыни – электромагнитные вихри, развившиеся в перегретых (сверху и снизу) слоях воздуха, спускаясь вниз, ионизируют слои воздуха и на поверхность земли опускаются уже в виде сгустков плазмы (плазмоидов), которые нередко маневрируют, вероятно, по энергизованным расщелинам в земной коре (местные жители называют это явление «песчаным зверем»). Вероятно также, что и Тунгусский феномен из этой же серии явлений: зародившись в верхних слоях атмосферы на границе с ионосферой (в период аномально высокой активности Солнца) гигантский плазмоид, опустившись на землю, продрейфовал вдоль электронасыщенных разломов земной коры и, подпитавшись энергией серебристых облаков, взорвался в атмосфере.

В живой природе отражением автоволновых процессов являются природные спирали – раковые улитки, упоминаемые трехмерные вихри в возбужденных биосистемах (при вращении оси вихря образуется пространственный эквивалент стоячей волны – кольцо тороидального типа), а также динамика молекулярных и клеточных структур – макромолекулы (белки, ферменты и пр.) совершают конформационные колебания, связанные с изменением их формы и эффективного объема, проецирующиеся на одну из плоскостей в виде колец переменного диаметра (и это обстоятельство также следует учитывать при синтезе соот-

ветствующих биокорректирующих устройств, используя принципы биоаналогий).

Заметим, что в микромире наблюдаются формообразования, структуризация которых подчиняется упомянутому ранее принципу самоорганизации неравновесных систем: бóльшая часть галактик максимальной светимости имеет сферическую, эллипсоидальную, билатеральную и спиральную форму (например, ближайшая к нам супергалактика М31 в созвездии Андромеды). Не исключено, что разнообразие форм и процессов в живом мире (спиральность ДНК, спиральность раковых улиток, закрученность потоков биосред в организме человека [7], обусловленная спиральной ориентацией мышечных элементов и возбуждением в транспортных каналах волн скручивания, сокращением спирально ориентированных мышечных и эластичных элементов) может быть вызвано спиральностью галактик и формируемыми ими полями (из анализа структурно-функциональной организации в биосфере).

Наличие указанных биоаналогий, сопряжения геометрических форм живого и неживого также свидетельствует о необходимости включения соответствующих признаков при синтезе биокорректирующих и биотерапевтических конструктивов. При этом, так как в парадигме биоаналогий, учитывающих пространственно-энергетические и функциональные взаимодействия в организме человека, общепринятым является суждение о том, что основным физическим агентом биоинформационных процессов является электромагнитное поле, то соответствующие биокорректирующие и экранирующие устройства должны базироваться на ряде фундаментальных положений с учетом численных соотношений частотных характеристик живого организма и частотно-временных характеристик пространства, в котором биообъект, именно биообъект самого высокого уровня организации – человек – сформировался и стал основной частью материального мира (антропный принцип).

При синтезе электромагнитных экранов и биокорректоров-структуризаторов, выборе геометрических характеристик их структурных компонентов необходимо учитывать численные соотношения параметров биологических объектов – клеточных, тканевых ассоциатов, органов и систем человеческого организма. В общем плане эта необходимость проистекает из того, что известные численные значения фундаментальных физических констант таковы, что они дают возможность появиться высокоорганизованному существу – земному человеку (суть этого принципа финалистична, коль скоро приписывает Природе способность к целевым действиям).

Соответственно, характеристические временные, частотные, пространственные, в том числе фрактальные, характеристики организма человека, человеческой популяции и окружающей среды (в макромасштабном – космическом измерении) сопряжены и находятся в соответствующих численных соотношениях, и указанную взаимосвязь и взаимозависимость необходимо отразить при построении соответствующих биокорректирующих устройств, учесть наиболее важные, фундаментальные численные эквиваленты.

Именно, физический космос шестимерный – содержит шесть измерений: длина, высота, ширина, время, энтелихильное измерение (организационно-координатное), реализационно-координатное (эоническое – по Б. Хайну), при этом, так как человечество является информационной матрицей окружающего мира, в человеческой популяции заложились данные социальной памяти о свойствах биоритмов как характеристики временных интервалов «среднемирового человека», навязанных земными и космическими факторами, что породило в сознании человека ряд численных эквивалентов, самым значимым из которых является число шесть.

Действительно, простейшей замкнутой фигурой является круг, из иных замкнутых фигур – шестиугольник – наиболее уравновешенная, гармоничная структура. У древних славян колесо с шестью спицами считалось священным конструктивом, создающим ощущение гармонии, изображение колеса с шестью спицами они именовали «громовым знаком» и в обильные на грозы времена помещали под коньками крыш – как оберег от молний, у древних римлян подобное изображение именовали «колесом Юпитера». Выбор числа 6 для символического изображения Солнца тоже не случаен, а подсказан какими-то особенностями окружающей среды, закрепившимися в человеческой памяти. Так или иначе, магия числа «шесть» обусловлена обстоятельствами, существенными именно для нашей планеты, жизнь на которой зародилась в водной среде, которая на протяжении длительного времени подвергалась воздействию полей космических объектов. Рентгеноструктурные исследования воды показывают наличие в ней разнообразных кольцевых ассоциатов, спиральных проводящих троп, движение протонов по спиральным цепочкам молекул воды в этих структурах. В воде обнаруживаются устойчивые пространственные структуры – ячейки Бенара, представляющие собой гексагональную (шестигранную) структуру, льдоподобные ячейки Масару в форме снежинок, всегда присутствующие в живом организме.

Роль воды в функционировании человека столь велика, что следует рассматривать единую систему «живой объект – среда», при этом вода является продуктом и субстратом энергетического метаболизма в живой клетке: на каждый нуклеотид макромолекулы приходится около 50 молекул воды, связанных с ДНК, так что наличие в организме человека указанных водных формообразований и процессов биологической структуризации воды должно найти отражение в структуре биокорректирующих матричных конструктивов с учетом значимости числа шесть, которое может претендовать на роль вселенского и с которым связан и мировоззренческий интерес: в интенсивно развивающейся философской доктрине – космобиоэнергетике – наиболее развитые интеллектуально и духовно представители человеческой популяции (формирующие, по В.И. Вернадскому, планетную ноосферу) в будущем сформируют так называемую шестую расу – источник галактического и межгалактического разума.

Шесть – как численный эквивалент – важен и в строгих чисто биофизических представлениях: в [8,9] показано, что частота электрических колебаний 6 Гц является частотой максимальной чувствительности мозговой ткани – при этом наблюдается максимальный выход из мозговой ткани ионов $^{45}Ca^{2+}$, а в процессах метаболизма при взаимодействии молекул воды со структурными компонентами клетки могут образовываться многомерные образования, из которых 6-мерные являются наиболее биоадекватными.

Конструкция экрана. Все вышеизложенные мотивы отражены в конструкции разработанного устройства, предназначенного для защиты организма от воздействия неблагоприятных компонент внешнего электромагнитного излучения и реструктуризации собственных излучений, искажающихся при наличии в организме человека патологических изменений.

На рис. 1 представлен фрактальный электромагнитный экран-реструктуризатор, вид сверху, содержащий под-

ложку 1 из биоинертного материала, электромагнитный контур, содержащий семейство концентрических окружностей 2,3,4 большого диаметра, концентрических окружностей 5,6,7 малого диаметра, размещенных на шести радиальных линиях окружностей 2,3,4 эквидистантно по отношению друг к другу и относительно центра окружностей большого диаметра, и плоский элемент 8, выполненный в виде шестиугольника.

Окружности обоих размеров и их вариации в рамках биоаналогий и функциональных эффектов позиционируются как неподвижные автоволновые структуры, адресованные клеточным и макромолекулярным (белкам, ферментам и пр.) структурам, совершающим конфирмационные колебания с изменением формы, объема, проецируемого на одну из плоскостей в виде колец переменного диаметра. При этом, так как молекулярные, клеточные, далее – мышечные, органные – структуры находятся во фрактальной взаимосвязи, то это нашло отражение в геометрической версии в виде сопряжения колец различной конфигурационной сложности, связанных фрактально между собой. При этом размещение семейства колец малого диаметра на шести радиальных линиях и плоского шестиугольного элемента 8 в центре отражает структуру шестилучевых льдоподобных включений воды, присутствующих в организме человека и являющихся основным акцептором электромагнитных полей.

Таким образом, наличие кооперативной взаимосвязи элементов в геометрической структуре электромагнитного экрана, их форма в значительной мере адекватно отражают процессы возбуждения и геометрию распространения возбуждения в биологической среде, отражающие в свою очередь основные механизмы функционирования живой ткани и такие же кооперативные взаимодействия в организме человека.

Технология изготовления фрактального электромагнитного экрана следующая. На электроизолирующую подложку наносится (например, методом магнетронного распыления) тонкий (толщиной 70-100 нм) слой металла и методами литографии удаляются (вытравливаются) ненужные участки пленки с тем, чтобы оставшиеся участки воспроизводили требуемую геометрическую структуру. В качестве материала пленки предпочтительнее использовать титаномагниевый сплав (с содержанием 2-3% титана), который является эффективным поглотителем радиационного излучения и акустических полей (прежде всего – шумового характера).

Разработанное устройство эффективно, прежде всего, при его использовании для локальной экранировки и локального биовоздействия на *биологически активные точки* (БАТ) на теле человека, а также для защиты наиболее уязвимых органов и систем организма – репродуктивной системы, сердца, нервных узлов, головного мозга. При этом, так как БАТ содержат межклеточное вещество, выступающее как своеобразный надмолекулярный аналог нейтронных сетей, который обеспечивает направленное введение информации в определенные клеточные и тканевые ассоциаты, являясь специфической сигнальной системой организма человека, то экранирование БАТ является необходимым мероприятием для лиц, профессиональная деятельность которых неизбежно связана с наличием на рабочем месте мощных электромагнитных излучений (водителей электротранспортных средств, работников подземных механизированных выработок, электросварщиков, пилотов авиалайнеров, операторов специальных радиотехнических систем), которые могут нарушить регуляцию внутренней системы управления и привести к профессиональным ошибкам, а также для населения, проживающего вблизи теле- и радиоцентров.

Специфической особенностью экрана является то, что так как биологически активные точки являются не только приемниками внешних излучений, но и излучателями биополей, возникающих в организме человека (являясь продуктом метаболизма), и так как геометрическая структура экрана является по сути микрорезонатором, возбуждаемым на биоадекватных модах и отсекающим патологические (возникающие при наличии отклонений от нормального функционирования организма), то заявляемое устройство является реструктуризатором собственных электромагнитных полей, обеспечивая подпитку организма биоадекватными компонентами поля.

Соответственно, обеспечивается избыточное выделение биоадекватных мод из спектра электромагнитных полей окружающего пространства, имеющих весьма сложную частотную и поляризационную структуру, и отсечение неблагоприятных компонент.

При использовании подложки из оптически прозрачных материалов с применением субмикронных технологий нетрудно синтезировать фрактальный электромагнитный экран-реструктуризатор соответствующей масштабной инвариантности – активный поляризационный противоослепляющий фильтр для решения актуальной проблемы в борьбе с опасным хулиганством с использованием лазерных указок: двух-трехслоевой фрактальный фильтр, в рамках заявленной геометрической версии размещенный в очках авиапилота, позволяет сформировать пространственную оптическую анизотропию и рассеять вредное излучение и защитить глаза пилотов авиалайнеров.

Апробация экспериментальных образцов экранов подтвердила их эффективность в мероприятиях защиты организма людей, подвергшихся в ранние периоды жизни влиянию радиационного излучения (пациенты стоматологического отделения, чернобыльский контингент) и у которых в периоды максимумов солнечной активности и магнитных бурь происходит нарушение биоритмической структуры процессов, срыв естественной синхронности биоритмов, что проявляется, прежде всего, в остром осложнении течения сердечнососудистых заболеваний, появлении аритмий и т.д.: размещение экранов-аппликаторов на двух-трех точках меридиана сердца Н3-С (V) стабилизировали основные показатели – частоту пульса (измеренную посредством компьютерной пульсовой диагностики, артериальное давление и соматические ощущения, что достигалось значительно проще по сравнению с известными методами поддержания синхронности биоритмов и обеспечения временной согласованности процессов метаболизма, поддерживающих жизнь.

Доказательством того, что заявленное устройство является не только экранирующим, но и биоактивирующим устройством, является то, что размещение (с помощью двустороннего скотча) одноматричного устройства на биологически активные точки VC1 и VC4, или на VC8 и VC17 или на VC25 и T21 на теле людей, считающих себя здоровыми, но с перенапряжением психоэмоциональной сферы с синдромом жизненной усталости, исчезали признаки эмоциональной нестабильности, исчезал симптом постоянной служебной напряженности, улучшалось качество мышления и повышалась трудоспособность, нормализовался сон, улучшалось функциональное энергетическое состояние, что подтверждалось, в частности, увеличением диаметра энергограмм по Накатани.

Надежно фиксировалось снижение усталости в течение рабочего дня при локальном (на БАТ) размещении аппликатора-реструктуризатора у работников с высокой интеллектуальной нагрузкой (мониторинг проводился с использованием радиэстезического метода).

Разработанное устройство может быть использовано не только для локальной экранировки и локального биовоздействия при использовании одномодульного малогабаритного аппликатора, но и в виде среднегабаритных (для размещения на биологически активных зонах – зонах Подшибякина, зонах Захарьина-Геда, на анатомическихкластерах), но и в виде многомодульных – с набором разномасштабных единичных геометрических фигур, охватывающих разнообразные морфо-функциональные структуры.

Заключение. Экран имеет значительный потенциал развития в направлении «объемизации» – увеличив исходную толщину пленки на подложке и посредством электролитического осаждения материала создавая вертикальную составляющую геометрической фигуры, удается достичь широкоугольности в приеме внешних сигналов, из которых извлекаются биоадекватные компоненты поля, и повысить эффективность устройства.

Широкомасштабная практическая реализация представленного электромагнитного экрана-реструктуризатора с гарантированными эксплуатационными – корригирующими и оздоравливающими – характеристиками потребует вовлечения в технологический процесс новых электродинамических подходов и по существу создания нового научного направления, связанного с изучением природы и прогностики закономерностей взаимодействия поля с фрактально-структурированной средой, привлечения адекватных физико-математических и биофизических моделей, описывающих взаимодействие структурированных сред с электромагнитным полем, с контурами, поверхностями и телами искусственно сконструированных источников поля, что может создать условия формирования научной базы нового направления – фрактальной электродинамики. Инженерная разработка фрактальных электромагнитных экранов-реструктуризаторов может стать одной из приоритетных задач этого класса.

Литература

1. Конструирование экранов и СВЧ – устройств / А.М. Чернушенко [и др.]; под ред. А.М. Чернушенко.– М.: Радио и связь, 1990.– 352 с.

2. Сборник научных докладов VI Межд. Форума-выставки «Интегральная медицина – 2011» (Москва, 16-18 июня 2011 г.).– М., 2011.– С. 36–38.

3. Федер, Е. Фракталы / Е. Федер; пер. с англ.– М.: Мир, 1991.– 554 с.

4. Мандельброт, Б. Фрактальная геометрия природы / Б. Мандельброт; пер. с англ. под ред. А.В. Морозова.– М.: Институт компьютерных исследований, 2002.– 656 с.

5. Добронравова, И.С. Синергетика: становление нелинейного мышления / И.С. Добронравова.– Киев: Лыбидь, 1990.– 152 с.

6. Ситько, С.П. Введение в квантовую медицину / С.П. Ситько, Л.Н. Мкртчян.– Киев: Паттерн, 1994.– 145 с.

7. Яшин, А.А. Модификация принципа Норберта Винера в математической модели клетки /А.А. Яшин// Вестник новых медицинских технологий.– 2013.– Т. 20.– №2.– С. 21–24.

8. Дзензерский, В.А. Информационно-энергетическое взаимодействие фитосистем и человеческого организма / В.А. Дзензерский, Ф.П. Бабинец, Ю.Н. Лаврич, Л.М. Погорелая, И.И. Соколовский, Ю.А. Филиппов, А.А. Яшин// Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19.– №1.– С. 230–231.

9. Иванов, Д.В. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий / Д.В. Иванов, Р.В. Ленников, В.Н. Морозов, Е.И. Савин, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин. // Вестник новых медицинских технологий.– 2010.– Т. 17.– №2.– С. 10–15.

References

1. Chernushenko AM, Petrov BV, Maloratskiy LG. Konstruirovanie ekranov i SVCh – ustroystv. Moscow: Radio i svyaz'; 1990. Russian.

2. Sbornik nauchnykh dokladov VI Mezhd. Forum-vystavki «Integral'naya meditsina – 2011». Moscow; 2011. Russian.

3. Feder E. Fraktaly. Moscow: Mir; 1991. Russian.

4. Mandel'brot B. Fraktal'naya geometriya prirody. Moscow: Institut komp'yuternykh issledovaniy; 2002. russain.

5. Dobronravova IS. Sinergetika: stanovlenie nelineynogo myshleniya. Kiev: Lybid'; 1990. Russian.

6. Sit'ko SP, Mkrtchyan LN. Vvedenie v kvantovuyu meditsinu. Kiev: Pattern; 1994. Russian.

7. Yashin AA. Modifikatsiya printsipa Norberta Vinera v matematicheskoy modeli kletki [Modification of norbert wiener's principle in mathematical model of cell]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):21-4. Russain.

8. Dzenzerskiy VA, Babinets FP, Lavrich YuN, Pogorelaya LM, Sokolovskiy II, Filippov YuA, Yashin AA. Informatsionno-energeticheskoe vzaimodeystvie fitosistem i chelovecheskogo organizma [Informational and energetic interaction of phytosystems and the human organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):230-1. Russian.

9. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob"ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy [Effect of donor-acceptor transfer passing through electromagnetic radiation with sano- and pathogenic characteristics of biological objects and creating new medical technologies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):10-5. Russian.

УДК 611.81:616 – 001.28/.29

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЦИТОВ ХВОСТАТОГО ЯДРА ПРИ ДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 0,5 ГР

Н. А. НАСОНОВА, Н. В. МАСЛОВ, Н. В. СГИБНЕВА, В. В. СПИЦИН

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036

Аннотация. Целью работы явилось экспериментальное изучение морфофункциональных изменений клеток хвостатого ядра при воздействии общего однократного облучения γ-фотонами в дозе 0,5 Гр в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. Эксперимент выполнен на 120 половозрелых беспородных крысах-самцах массой тела 200-230 г в возрасте 1,5-2 месяца. Животные были объединены в 20 групп по 6 крыс в каждой. При однократном облучении эвтаназия животных осуществлялась декапитацией спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 сут., 6 мес., 1 г. и 1,5 г. после воздействия. Объектом исследования явились клетки хвостатого ядра. Оценивали тинкториальные свойства нейроцитов данного отдела ЦНС. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и толуидиновым синим по методу Ниссля. Производили подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости. Результаты обрабатывались статистически. В эксперименте изучены морфометрические характеристики нейроцитов хвостатого ядра после однократного облучения ионизирующем излучением в дозе 0,5 Гр. Было установлено, что в восстановительном периоде преобладали нейроциты с адаптационными изменениями, заключающимися в расширении объема физиологической изменчивости нейроцитов в пределах минимальных и максимальных значений биологической нормы, отражающими различные уровни функциональной активности клеток, развивающейся по гипо-, нормо- и гиперхромному типам.

Ключевые слова: хвостатое ядро, бледный шар, нейроны.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CAUDATE NUCLEUS NEUROCYTES AFTER SINGLE IRRADIATION IN THE DOSE OF 0,5 GY

N. A. NASONOVA, N. V. MASLOV, N.V. SGIBNEVA, V. V. SPITSIN

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy of Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya st., 10

Abstract. The purpose of the study is to estimate morphological and functional changes of caudate nucleus neurocytes under the single γ-irradiation in the dose of 0,5 Gy in early and remote stages of post-irradiation period. The experiment was carried out on 120 mature white inbred male rats with body mass 200-230 g at the age of 1.5-2 months. The animals were divided into 20 groups, in each group – 6 rats. The decapitation of animals was carried out after 1,7 h; 5,0 h; 1, 3, 7, 14, 30 days; 6 months, 1 year and 1,5 years. The object of the study was neurons of caudate nucleus. The characteristics of tincture of cells were estimated. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin and tolluidine blue by method F.Nissi. The calculation of neurocytes with different forms of morphological variability was performed. The results were estimated statistically. In experiment on white inbred male rats the morphological and functional parameters of caudate nucleus neurocytes were studied after single γ- irradiation in the dose of 0.5 Gy. It was found that in the recovery period dominated neurocytes with adaptive changes, i.e. an increased range of physiological variability neurocytes within the minimum and maximum values of biological standards and reflect the different levels of functional activity of cells, which are developing at hypo-and norm- and hyperchromic types.

Key words: caudate nucleus, globules pallidus, neurons.

Ранние и отдаленные эффекты малых доз ионизирующего излучения в настоящее время представляют большой интерес в связи с увеличением значений естественного радиационного фона, расширением влияния ионизирующей радиации в национальной промышленности [2]. Большую опасность могут представлять малые дозы вследствие способности их к суммации, а также существования больших вариаций индивидуальной радиочувствительности и радиоповреждаемости [1,2]. Имеющиеся к настоящему времени данные о морфологических изменениях компонентов различных отделов нервной системы при действии ионизирующего излучения лишь в общих чертах отражают характер компенсаторно-приспособительных, деструктивных и реактивных реакций.

Цель исследования – экспериментальное изучение морфофункциональных изменений клеток хвостатого ядра при воздействии общего однократного облучения γ-фотонами в дозе 0,5 Гр в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода.

Материал и методы исследования. Эксперимент спланирован и проведен в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины МО РФ, г. Москва. Эксперимент выполнен на 120 половозрелых беспородных крысах-самцах массой тела 200-230 г в возрасте 1,5-2 месяца (к началу эксперимента). В связи с методическими условиями эксперимента животные были объединены в 20 групп по 6 крыс в каждой. При однократном облучении эвтаназия животных осуществлялась декапитацией спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 сут., 6 мес., 1 г. и 1,5 г. после воздействия.

Материалом для изучения служил головной мозг крысы. Объектом исследования явились клетки хвостатого ядра, изучение которых производили на фронтальных срезах головного мозга крыс. При этом оценивали тинкториальные свойства нейроцитов данного отдела ЦНС.

Кусочки мозга фиксировали в 10%-ом растворе формалина, приготовленном на 0,2 М фосфатном буфере с последующей заливкой в парафин. Парафиновые срезы

толщиной 6 мкм обрабатывались нейрогистологическими методиками. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На этих препаратах изучали общую картину цито- и ангиоархитектоники хвостатого ядра. Более детальную характеристику состояния нервных клеток получали при окрашивании препаратов толуидиновым синим, по методу Ниссля. Изучение структуры нейронов, окрашенных по этому методу, позволяет выявлять начальные изменения. Производили подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости, которые выявляли в соответствии с классификацией, разработанной на кафедре анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Результаты и их обсуждение. По характеру морфофункциональных изменений нервных клеток стриопаллидарной системы при однократном воздействии ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр в пострадиационном периоде нами выделено 3 периода:

1. Период начальных проявлений после воздействия;
2. Период выраженных изменений в нервных клетках;
3. Период нормализации клеточного состава хвостатого ядра.

Нервные клетки во время периода начальных изменений, который продолжался до 5 ч после воздействия, отличаются большим разнообразием. К ним относятся клетки с измененными величиной, формой и тинкториальными свойствами. При этом нейроциты сохраняют свои основные признаки: целостность ядра и ядрышка. Наиболее часто встречались нервные клетки с нарушением тинкториальных свойств цитоплазмы по гипо- и гиперхромному типам.

Гипохромные нейроциты отличались светлой окраской цитоплазмы из-за уменьшения количества базофильного вещества. При этом цитоплазма имела неравномерную окраску, что соответствует различным видам хроматолиза: очагового, центрального, периферического.

Ядра в гипохромных нейроцитах светлые, обычно увеличены в объеме и нередко располагались эксцентрично. Увеличение количества гипохромных клеток, по-видимому, свидетельствует о предшествующей их высокой активности в связи с диссоциацией и распадом рибонуклеопротеидов, снижением количества РНК и общего белка.

Гиперхромные нервные клетки отличались повышенным содержанием тигроида, что обуславливает интенсивную окраску по методу Ниссля их цитоплазмы. Однако в таких клетках иногда наблюдались очаги хроматолиза. От пикноморфных клеток они отличались тем, что у них были хорошо различимы контуры ядра и ядрышка. Увеличение числа гиперхромных клеток свидетельствует о возрастании функциональной активности нейронов стриопаллидарной системы, так как их увеличение компенсирует недостаточность функциональной активности гипохромных клеток.

Кроме описанных выше, в периоде начальных проявлений в стриопаллидарной системе наблюдались патологические изменения нервных клеток. К таким изменениям относятся клетки с гипохромной гидропической нейронодистрофией, сопровождающейся отеком и вакуолизацией цитоплазмы, а также коагуляционным (пикноморфные клетки) и колликвационным (клетки-тени) нейрононекрозом. Наиболее частым проявлением дегенеративных процессов являются пикноморфные клетки. Они образуются в результате кариоцитопикноза, имеют веретенообразную форму и небольшие размеры. Цитоплазма и ядро таких клеток гомогенизированы, интенсивно окрашены, и в ряде случаев не обнаруживается граница ядра. В отличие от дистрофических, некротические изменения являются необратимыми. Клетка-тень характеризуется как бледная тень в виде неправильного образования, возникающего в результате кариоцитолизиса. Таким образом, наличие клеток с деструктивными изменениями, проявляющимися уже в ранние сроки после воздействия, свидетельствует о высокой чувствительности нервной системы к действию ионизирующего излучения.

Во время периода выраженных изменений, продолжавшегося до 14 сут. пострадиационного периода, наступали более выраженные изменения в нейроцитах стриопаллидарной системы, которые сопровождались иным соотношением различных типов клеток к 5 ч и 3 сут., с преобладанием гиперхромных нейронов и увеличением числа нейронов с признаками гидропической дистрофии и коагуляционного некроза.

Таким образом, во 2 периоде при действии облучения в дозе 0,5 Гр в нейронах стриопаллидарной системы возникают умеренно выраженные альтеративные (деструктивные) изменения, проявляющиеся в виде коагуляционного и колликвационного нейрононекрозов, гипохромной гидропической нейронодистрофии и умеренного снижения проницаемости стенок капилляров стриопаллидарной системы в сочетании с развитием адаптационных (компенсаторно-приспособительных) изменений.

В 3 периоде, продолжавшемся от 14 сут. до 1,5 лет, происходила постепенная нормализация в соотношении различных морфологических типов нейронов хвостатого ядра и бледного шара, активности ЩФ, окислительно-восстановительных ферментов.

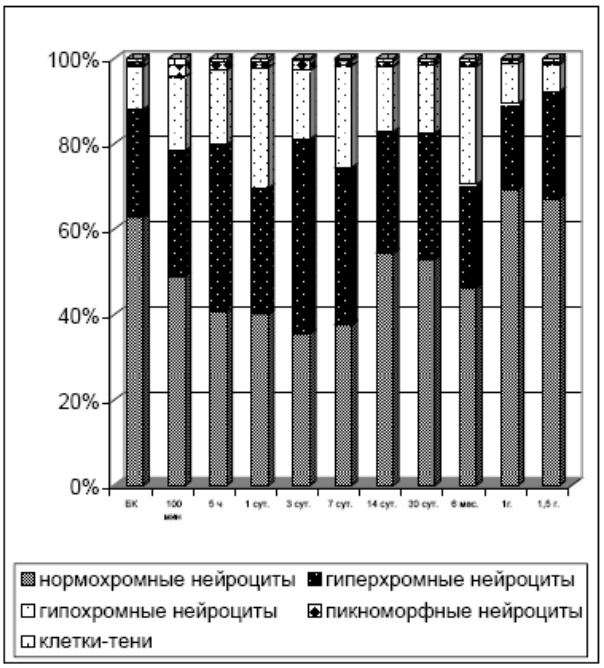


Рис. Соотношение различных типов нейронов хвостатого ядра при облучении в дозе 0,5 Гр в различные сроки пострадиационного периода в процентах к биологическому контролю.

Выводы. Таким образом, в период восстановления преобладают адаптационные (компенсаторно-приспособительные) изменения, заключающиеся в расширении объема физиологической изменчивости нейроцитов в пределах минимальных и максимальных значений биологической нормы, отражающее различные уровни функцио-

нальной активности клеток, развивающейся по гипо-, нормо- и гиперхромному типам (рис.).

Литература

1. Non-conventional apoptotic response to ionising radiation mediated by N-methyl D-aspartate receptors in immature neuronal cells / N. Samari [et al.] // Int J Mol Med.– 2013.– 31(3).– P. 516–524.

2. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks / M.P. Little [et. al] // Environ Health Perspect.– 2012.– 120(11).– P. 1503–1511.

3. The biobehavioral and neuroimmune impact of low-dose ionizing radiation / J. M. York [et al] // Brain Behav Immun.– 2012.– 26(2).– P. 218–227.

References

1. Samari N, De Saint-Georges L, Pani G, Baatout S, Leyns L, Benotmane MA. Non-conventional apoptotic response to ionising radiation mediated by N-me-aspartate receptors in immature neuronal cells. Int J Mol Med. 2013;31(3):516-4.

2. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. Environ Health Perspect. 2012;120(11):1503-11.

3. York JM, Blevins NA, Meling DD. The biobehavioral and neuroimmune impact of low-dose ionizing radiation. Brain Behav Immun. 2012;26(2):218-27.

УДК 616.624; 615.473

УСТРОЙСТВО И ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЗАЖИМНОГО МЕХАНИЗМА ИСКУССТВЕННОГО СФИНКТЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ А-1

М.Б. АЛИЕВ

Городская клиническая больница № 47, филиал № 1 ГКБ № 57 ул. 3-я Парковая, д.51, г. Москва, Россия, 105425, e-mail: alive.mag@mail.ru

Аннотация. В статье приведены методы лечения недержания мочи у мужчин. Так же в статье освящена разработка искусственного сфинктера мочевого пузыря с новой конструкцией зажимного механизма. Для изготовления исскустаенного сфинктера мочевого пузыря А1 использовалась медицинская силиконовая резина марки Эластосил RL 30003/60 (Германия). Сделан анализ параметров существующих искусственных сфинктеров мочевого пузыря. Описаны причины для усовершенствования зажимного механизма сфинктера. Предложена конструкция нового зажимного механизма и описан принцип ее действия. Приведено устройство, обеспечивающее герметичное удержание мочи в мочевом пузыре до момента возникновения позыва на мочеиспускание и опорожнения мочевого пузыря. Определены опытно-экспериментальным путем параметры сдавления уретры и режима оптимального наполнения зажимного механизма. Отмечены достоинства конструкция нового зажимного механизма искусственных сфинктеров мочевого пузыря А1.

Ключевые слова: сфинктер мочевого пузыря, недержание мочи, объем жидкости, имплантация, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

DESIGN AND PRINCIPLE OF OPERATION OF THE CLAMPING MECHANISM ARTIFICIAL URINARY SPHINCTER A-1

M.B. ALIEV

City Clinical Hospital № 57, the 3-st Parkovaya street, 51 Moscow Russia 105425, e-mail: alive.mag@mail.ru

Abstract. The paper deals with the methods of treating urinary incontinence in the men. The analysis of parameters of available artificial urinary sphincters is carried out. The paper describes the reasons for improving clamping mechanism of the sphincter. It shows the structure of a new clamping mechanism and its operating principle. The device provides urinary control preventinginvoluntary leakage of urine from the bladder. As a result of experimental study, parameters of urethra compression and optimal filling of the clamping mechanism were defined. The paper describes the design advantages of the new clamping mechanism of artificial urinary sphincter A-1.

Key words: bladder sphincter, urinary incontinence, volume of fluid, implantation, benign prostatic hyperplasia

По данным печатных источников информации развитие недержания мочи после операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и особенно рака предстательной железы, достигает 5-15% [1-5,9,11,12].

Существуют различные методы лечения данного заболевания в зависимости от интенсивности ее проявления: использование пенильных зажимов, кондомов, прокладок, проведение слинговых операций с применением устройств зарубежного производства. Общая эффективность лечения вышеперечисленными методами составляет порядка 50-60% [8,10,11], хотя приводятся и более высокие цифры – до 84% [9]. При тотальном недержании мочи у мужчин наиболее эффективным методом лечения является имплантация искусственного сфинктера. В клинической практике данные устройства доказали высокую долю континенции в 78-91% случаев [8,12-16], что гарантирует пациентам социальную и профессиональную реабилитацию.

Сегодня в мире производится большая номенклатура искусственных сфинктеров мочевого пузыря, прототипом которых является устройство, созданное в 1983 г. американской компанией *American Medical Systems* (AMS). В России широкому распространению зарубежных искусственных

сфинктеров мочевого пузыря мешает несколько причин. Первая – это высокая их стоимость, что делает недоступным этот метод лечения для многих граждан нашей страны. Вторая – это наличие общего для всех моделей недостатка, связанного с необходимостью периодического восполнения жидкости в резервуаре сфинктера в связи с выходом части свободной воды в окружающие ткани через полупроницаемую мембрану резервуара, что усложняет работу как хирурга, так и пациента при управлении работой сфинктера.

Академией медико-технических наук совместно с ЗАО «Медсил» разработан искусственный сфинктер мочевого пузыря А-1, предназначенный для лечения больных с сфинктерной недостаточностью, запущенными формами стрессового недержания мочи и самое главное – с тотальным недержанием мочи после различных оперативных вмешательств на мочевом пузыре и его шейке [6,7]. В процессе испытаний сфинктер зарекомендовал себя как надежное устройство, хорошо переносимое тканями организма. Выраженных реакций на инородное тело и аллергических проявлений не отмечалось. Для упрощения работы хирурга и повышения срока службы вживляемого сфинктера медицинскими специалистами было высказано пожелание по модернизации *зажимного механизма* (ЗМ), которая исключила бы недостатки выпускаемых за рубежом искусственных сфинктеров мочевого пузыря и стала бы по сравнению с ними более компактным, надежным и дешевым устройством.

Цель исследования – создание искусственного сфинктера мочевого пузыря с новой конструкцией ЗМ.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования и для решения поставленной задачи был разработан ЗМ искусственного сфинктера мочевого пузыря А1. Границы степени сжатия уретры и режимы оптимального наполнения ЗМ установлены опытным путем и многократными измерениями данных параметров при функционировании искусственного сфинктера мочевого пузыря в проведенных экспериментах на животных.

Для изготовления искусственного сфинктера мочевого пузыря А-1 использовалась медицинская силиконовая резина марки Эластосил LR 3003/60 (Wacer, Германия), разрешенная МЗ РФ к использованию в медицине для изготовления дренажей, катетеров, стентов и имплантатов.

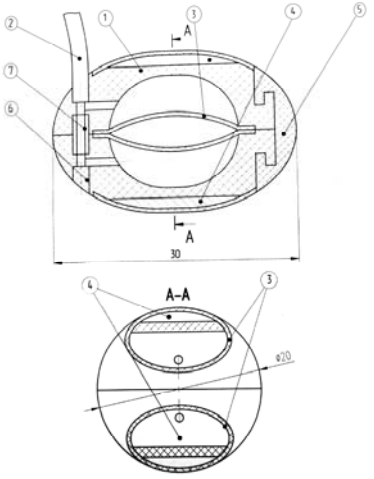


Рис. Принципиальная схема зажимного механизма.
(1 – корпус, 2 – трубка, 3 – оболочка (0,5 мм), 4 – ребро жесткости, 5 – крышка, 6 – пробка, 7 – втулка)

Результаты и их обсуждение. Основными элементами сфинктера мочевого пузыря А-1 являются гидравлическая помпа и зажимный механизм. Гидравлическая помпа состоит из алюминиевого корпуса, кнопки активации механизма перегона жидкости в ЗМ, фиксирующейся в мембранозном отделе уретры. С помощью ЗМ осуществляется пережатие проксимального сегмента уретры, ее герметизация и исключается непроизвольное подтекание мочи из мочевого пузыря. При физиологической же потребности, т.е. в случае возникновения позыва на мочеиспускание пережатие снимается и тем самым осуществляется акт качественного опорожнения мочевого пузыря.

Конструкция ЗМ, включающая в себя двухкомпонентный корпус с двумя совмещенными баллонами приведена на рис.

На рисунке видно, что корпус ЗМ состоит из двух идентичных частей овальной формы. Такая форма корпуса позволяет избежать механического сдавления уретры и нанесения ей травмы, а также снизить риск возникновения пролежней уретры на месте установки ЗМ, тем самым устранить серьезные и довольно часто встречающиеся операционные осложнения, которые можно ликвидировать только повторным оперативным вмешательством, в частности, удалением сфинктера. Замыкательные ребра каждой половины при нанизывании застегиваются на сегмент уретры.

Жидкость для наполнения баллонов, расположенных внутри ЗМ параллельно друг другу, поступает через приводящую трубку *2* ЗМ. В момент наполнения баллоны расширяются и их внутренние оболочки, сближаясь, сдавливают помещенный между ними сегмент уретры, что обеспечивает герметичное удержание мочи в мочевом пузыре до момента возникновения позыва на мочеиспускание и опорожнения мочевого пузыря.

Резервуары представляют собой две параллельно направленные сферические плоскости, соприкасающиеся по ребру трубы. Такое техническое решение позволило максимально уменьшить площадь поверхности сдавления уретры в месте установки сфинктера. Сила сдавления уретры обеих сфер регулируется двухфазным сжатием кнопки механизма активации гидравлической помпы.

ЗМ устроен таким образом, чтобы степень сжатия уретры оставалась в диапазоне от 45 до 150 мм водного столба, что, во-первых, обеспечивает надежную герметизацию уретры и позволяет предотвратить подтекание мочи. А во-вторых, указанные параметры сдавления тканей уретры допустимы и не приводят к нарушению микроциркуляции, что позволяет полностью исключить некроз тканей уретры в месте установки сфинктера и избежать серьезных осложнений, нередко встречающихся при использовании зарубежных искусственных сфинктеров мочевого пузыря.

Таким образом, приведенная конструкция ЗМ искусственного сфинктера позволили решить важную клиническую проблему – профилактику лечения пролежней уретры. Так как возникновение пролежней уретры после установки искусственного устройства, как отмечалось ранее, практически всегда ведет к оперативному его удалению, что обрекает больного на повторные вмешательства, новые страдания.

Важным моментом конструкции ЗМ является отсутствие в ней перегибов приводящего и отводящего частей армированных трубок *2*, а также то, что корпус устройства *1* имеет ребро жесткости *4*. Проведенные эксперименты показали отсутствие поломок в системе приводящего и отводящего частей трубок, имеющих место при использовании импортных сфинктеров. А гипертонический раствор, ис-

пользуемый в качестве наполнителя резервуара, сохраняет заданный объем дольше других растворов.

Главным условием качественного и надежного функционирования ЗМ искусственного сфинктера мочевого пузыря, согласно регламенту его использования является постоянство объема наполнительной жидкости. В результате проведенных экспериментов на животных для наполнения резервуара искусственного сфинктера мочевого пузыря использовался гипертонический раствор, сохраняющий заданный объем более длительное время по сравнению с другими изученными растворами.

Практически полностью избежать потери жидкости и сохранить заданный ее объем в системе на максимально длительное время позволяют армированные провода и баллоны ЗМ. С этой целью они покрываются защитным лаком с апирогенным действием [17-21]. Опыты показали, что при длительной эксплуатации как отечественного, так и импортных сфинктеров мочевого пузыря потеря жидкости возможна.

Выводы. Уникальные конструктивные особенности ЗМ усовершенствованного искусственного сфинктера мочевого пузыря А-1 не имеющие зарубежных аналогов позволили:

– создать компактный, надежный, простой в использовании ЗМ;

– существенно повысить надежность и увеличить срок эксплуатации сфинктера,

– максимально уменьшить площади поверхности сдавления уретры в месте установки сфинктера;

– исключить некроз тканей уретры в месте установки ЗМ;

– избежать возникновения пролежней уретры;

– упростить работу хирурга;

– снизить стоимость искусственного сфинктера мочевого пузыря А-1 по сравнению с его зарубежными аналогами.

С учетом других данных, свидетельствующих о функциональной эффективности ЗМ в усовершенствованной конструкции искусственного сфинктера мочевого пузыря А-1 его можно рекомендовать для клинической апробации с целью оперативного лечения и социальной реабилитации мужчин с недержанием мочи, вызванной сфинктерной недостаточностью.

Литература

1. Алиев, М.Г-Б. Подкожный порт для восстановления объема наполнителя искусственного сфинктера мочевого пузыря / М.Г-Б. Алиев. Пат. № 2013141897, РФ, МПК7. М. 13.09.2013.

2. Аль-Шукри, С.Х. Поздние послеоперационные осложнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. / И.Н. Аль-Шукри, И.Н. Ткачук// Мат. Российской научной конференции «Фундаментальные исследования в уронефрологии».– Саратов., 2009.– С. 207–208.

3. Аль-Шукри, А.Х. Комплексное лечение больных с нестабильным детрузором / А.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Р.Э. Амдий //Урология.– 2001.– № 5.– С. 1-4.

4. Аль-Шукри, А.Х. Недержание мочи у взрослых / А.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин.- СПБ, Питер, 2001.– 12 с.

5. Велиев, Е.И. Недержание мочи после радикальной простатэктомии. Радикальная хирургия рака предстательной железы: Руководство для врачей / Е.И. Велиев.– 2006.– С. 218–233.

6. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы//Под ред. Н.А.Лопаткина.– М., 1999.– 230 с.

7. Горшков, А.В. Пат. № 81066 Российская Федерация, МПК7 А618 17/072. Искусственный сфинктер мочевого пузыря // А.В. Горшков, М.Г-Б. Алиев, Н.Р. Валетова.– М.: ЗАО «МедСил».– 27.05.2008.

8. Appell, R.A. Urethral and bladder injections for incontinence including botox / R.A. Appell // Urol Clin North Am.– 2011.– Vol. 38.– N1.– P. 1–6.

9. Our results after 26 years of experience with the artificial urinary sphincter / V. Diez Nicolas [et al.] // Eur. Urol.– 2010.– Vol. 9.– N 2.– P. 106.

10. Argus adjustable bulbourethral male sling – experience after 24 cases / H. Gallisti [et al.] // Eur. Urol.– 2010.– Vol. 9.– N 2– P. 106.

11. Hegele, A. Long term results after advance male sling procedure in male stress urinary incontinence (SUI). / A. Hegele, C. Frohme, P. Olbert, R. Hoffman// Eur. Urol.– 2010.– Vol. 9.– № 2.– P. 102.

12. Irwin, D.E. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction / D.E. Irwin, Z.S. Kopp, B. Agatep, I. Milsom, P. Abrams// BJU Int. 2011 Jan 13.

13. Clinical prognosis of urinary incontinence in patients who do not achieve continence within one year after radical prostatectomy / S.J. Jeong [et al.] // Eur. Urol.– 2010.– Vol. 9.– № 2.– P. 104.

14. Kahlon, B. Quality of life and patient satisfaction after artificial urinary sphincter. / B. Kahlon, R.J. Baverstock, K.V. Carlson // Can Urol Assoc J.– 2011.– Jan 13.

15. Lowe, M.A. Risk factors for urethral injuries in men with Traumatic pelvis fractures / M.A. Lowe, J.T. Mason // J. Urol.– 1988.– Vol. 140.– P. 506.

16. Peterson, A.C. Artificial urinary sphincter: lessons learned / A.C. Peterson, G.D. Webster // Urol Clin North Am.– 2011.– Vol. 38.– №1.– P. 83–88.

17. Scott, F.B. The artificial sphincter in the management of incontinence in the male / F.B. Scott // Urol. Clin. North. Am.– 1978.– Vol.5.– P. 375–391.

18. Scott, F.B. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter / F.B. Scott // J. Urol.– 1974.– Vol. 112.– P. 75–80.

19. Scott, F.B. Treatment of urinary incontinence by implantable prosthetic sphincter / F.B. Scott, W.E. Bradley, G.W. Timm // Urology.– 1973.– Vol. 1.– P. 252–259.

20. Scott, F.B. Treatment of urinary incontinence by an im pi an table prosthetic urinary sphincter / F.B. Scott, W.E. Bradley, G.W. Timm // J. Urol.– 1974.– Vol. 167.– P. 1125–1129.

21. Scott. F.B. The artificial urinary sphincter. Experience in adults / F.B. Scott // Urol. Clin. North Am.– 1989.– Vol. 16.– P. 105–117.

References

1. Aliev MG-B. Podkozhnyy port dlya vosstanovleniya ob"ema napolnitelya iskusstvennogo sfinktera mochevogo puzyrya. Russian Federation patent RU 2013141897. 2013. Russian.

2. Al'-Shukri SKh, Tkachuk IN. Pozdnie posleoperatsionnye oslozhneniya transuretral'noy rezektsii prostaty u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy. Mat. Rossiyskoy nauchnoy konferentsii «Fundamental'nye issledovaniya v uronefrologii». Saratov; 2009. Russian.

3. Al'-Shukri AKh, Kuz'min IV, Amdiy RE. Kompleksnoe lechenie bol'nykh s nestabil'nym detruzorom. Urologiya. 2001;5:1-4. Russian.

4. Al'-Shukri AKh, Kuz'min IV. Nederzhanie mochi u vzroslykh. Sankt-Peterburg: Piter; 2001. Russian.

5. Veliev EI. Nederzhanie mochi posle radikal'noy prostatektomii. Radikal'naya khirurgiya raka predstatel'noy zhelezy: Rukovodstvo dlya vrachey; 2006. Russian.

6. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy. Moscow; 1999. Russian.

7. Gorshkov AV, Aliev MG-B, Valetova NR, inventors; ZAO «MedSil». Iskusstvennyy sfinkter mochevogo puzy-rya. Russian Federation patent RU 81066. 2008. Russian.

8. Appell RA. Urethral and bladder injections for incontinence including botox. Urol Clin North Am. 2011;38(1):1-6.

9. Diez Nicolas V, Gonzalez Lopez R, Garsia Navas R et al. Our results after 26 years of experience with the artificial urinary sphincter. Eur. Urol. 2010;9(2):106.

10. Gallisti H, Rutkowsky M, Ghawidel C. Argus adjustable bulbourethral male sling – experience after 24 cases. Eur. Urol. 2010;9(2):106.

11. Hegele A, Frohme C, Olbert P, Hoffman R. Long term results after advance male sling procedure in male stress urinary incontinence (SUI). Eur. Urol. 2010;9(2):102.

12. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU Int. 2011;108(7):1132-8

13. Jeona SJ, Lee CJ, Kim D, Lee WK, Park H, Doo SH ue al. Clinical prognosis of urinary incontinence in patients who do not achieve continence within one year after radical prostatectomy. Eur. Urol. 2010;9(2):104

14. Kahlon B, Baverstock RJ, Carlson KV. Quality of life and patient satisfaction after artificial urinary sphincter // Can Urol Assoc J. 2011.

15. Lowe MA, Mason JT. Risk factors for urethral injuries in men with Traumatic pelvis fractures. J. Urol. 1988;140:506.

16. Peterson AC, Webster GD. Artificial urinary sphincter: lessons learned. Urol Clin North Am. 2011;38(1):83-88.

17. Scott FB. The artificial sphincter in the management of incontinence in the male. Urol. Clin. North. Am. 1978;5:375-391.

18. Scott FB. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. J. Urol. 1974;112:75-80.

19. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Treatment of urinary incontinence by implantable prosthetic sphincter. Urology. 1973;1:252-9.

20. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Treatment of urinary incontinence by an im pi an table prosthetic urinary sphincter. J. Urol. 1974;167:1125-9.

21. Scott FB. The artificial urinary sphincter. Experience in adults. Urol. Clin. North Am. 1989;16:105-17.

УДК 611.81:616-001.28/.29

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕАКЦИИ НЕЙРОНА НА МАЛЫЕ РАДИАЦИОННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

О.П. ГУНДАРОВА, В.П. ФЕДОРОВ, Н.В. МАСЛОВ

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра анатомии, 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Аннотация. С помощью морфологических методик изучить различные отделы головного мозга крыс, подвергнутых гамма облучению в дозах до 1 Зиверта. Исследование выполнено на 270 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 210±10 г, в возрасте 4 месяца к началу эксперимента, облученных γ-квантами ^{60}Co спектр 1,2 МЭв однократно в дозах 10, 20, 50 и 100 сЗв с мощностью 50 сГр/ч. Материал забирали через 1 сутки, 6, 12, 18 и 24 месяца пострадиационного периода. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина и в смеси Карнуа. Изучали структурно-функциональную организацию нейроцитов на препаратах, окрашенных по Нисслю. Белок выявляли по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты по методам Brachet J. L. и S.K. Shea. Содержание белка и нуклеиновых кислот определяли по величине оптической плотности с помощью компьютерной программы Image J. 36 b Wayne Rasband National Institutes of Health, USA. Материал обрабатывался статистически. Выявлены три стадии реакции нервной системы на радиационный фактор: начальных проявлений (от 1 до 30 суток); выраженных изменений (до 6 месяцев), и восстановления. Продолжительность жизни облученных животных не изменялась, но отдельные колебания морфологических показателей могут влиять на качество жизни населения зараженных территорий.

Ключевые слова: мозг, ионизирующее излучение.

BIOPHYSICAL FOUNDATIONS NEURON RESPONSE to SMALL RADIATION EXPOSURE

O.P. GUNDAROVA, V.P. FEDOROV, N.V. MASLOV

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy of Ministry of Health of the Russian Federation; Chair of Anatomy, 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya st., 10

Abstract. The purpose of the work is to study the different parts of the brain of rats, subjected to gamma irradiation in doses up to 1 Sievert by morphological methods. The research was made on 270 adult mongrel rats-males weighing 210±10 g, aged 4 months to the beginning of the experiment, irradiated by gamma quanta 60Co range of 1.2 MeV once doses of 10, 20, 50 and 100 szv with a capacity of 50 cGy/H. The material was taken in 1 day, 6, 12, 18 and 24 months post-radiation period. The material was fixed in 10 % formalin solution in the mixture Karnau. The authors studied the structural and functional organization of neurocytes on preparations by the method of Nisse. Protein was identified by the method of Bonkheg and nucleic acids have been identified by the methods Brachet J. L. and S.K. Shea. Contents of protein and nucleic acids were determined largest optical density by a computer program Image J. 36 b Wayne Ras-

band National Institutes of Health, USA. Material was processed statistically. The authors identified three stages of the reaction of nervous system to the radiation factor: early manifestations (from 1 to 30 days); expressed changes (up to 6 months), and recovery. Life expectancy of irradiated animals has no changes, but some fluctuations morphological characteristics may affect the quality of life of the population of the contaminated territories.

Key words: brain, ionizing radiation.

Проведенный ранее анализ психоневрологического статуса ликвидаторов Чернобыльской аварии и их качества жизни показал значимую заинтересованность нервной системы в реакциях организма на действие малых доз ионизирующего излучения [1,2,6,7,9]. При этом остается неясной причина наблюдаемых психоневрологических расстройств: связано это с действием радиации или является следствием психотравмирующих факторов, но структурно-функциональное состояние нервной системы при ионизирующем облучении у человека изучению в принципе не подлежит. Выявить вклад нервной системы в нарушение здоровья, определить наиболее радиочувствительные структуры и их дозо-временные зависимости на всем протяжении жизни объективно возможно только в экспериментах на животных, когда можно исключить практически все посторонние влияния, оставив лишь радиационный фактор и использовать методики неприемлемые для человека [3].

Цель исследования – изучение с помощью морфологических методик различных отделов головного мозга крыс, подвергнутых гамма облучению в дозах до 1 Зиверта.

Материалы и методы исследования. Эксперимент спланирован и проведен в Государственном научно-исследовательском испытательном институте Военной медицины МО РФ. В его основу положены данные о лучевой нагрузке у военнослужащих-ликвидаторов аварии на ЧАЭС и состоянии их здоровья в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. Исследование выполнено на 270 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 210±10 г, в возрасте 4 месяца к началу эксперимента (что соответствовало 27-28 годам возраста вертолетчиков – ликвидаторов), облученными γ-квантами ^{60}Co спектр 1,2 МЭв однократно в дозах 10, 20, 50 и 100 сЗв с мощностью 50 сГр/ч. Для человека это соответствовало дозам облучения от 5 до 50 сЗв. Такая вилка взята с запасом в меньшую или большую сторону дозы облучения. Коэффициент экстраполяции с крыс на человека 2, следовательно 25 сГр для человека соответствует 50 сГр для крыс. Материал забирали через 1 сутки (это время, соответствующее возможной первичной реакции на облучение), 6 (это возраст профессионального долголетия вертолетчика 38-40 лет), 12 (это предельный возраст для военнослужащих 45–50 лет), 18 и 24 месяца пострадиационного периода, т.е. исследование проведено на полную продолжительность жизни. Дозиметрический контроль облучения осуществлялся клиническим дозиметром 27 012, стержневая камера которого располагалась в поле облучения. Неравномерность дозового поля составляла ±15%. Протокол эксперимента в разделах выбора, содержания животных и выведения их из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). При каждом режиме облучения имелась группа с мнимым облучением.

Материал фиксировали в 10% растворе формалина и в смеси Карнуа. Объекты заливали в парафин и готовили срезы толщиной 6 мкм. Обзорные препараты окрашивали гематоксилином-эозином, структурно-функциональную организацию нейроцитов изучали на препаратах, окрашенных по Нисслю. Белок выявляли по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты (ДНК в ядрах, РНК в цитоплазме и ядрышках нейроцитов) по методам Brachet J. L. и S.K. Shea с соответствующим контролем РНК – и ДНКзой. Для исследования взяты нейроны мозжечка, который составляя 10% массы головного мозга, включает в себя более половины нервных клеток. В радиобиологии эти нейроны, особенно клетки Пуркинье считаются своеобразным индикатором чувствительности к ионизирующему излучению. При анализе морфометрически определяли площадь сечения нейронов, их цитоплазмы, ядер и ядрышек с последующим расчетом соответствующих индексов. Содержание белка и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) определяли по величине оптической плотности конечных продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра с помощью компьютерной программы Image J. 36 b Wayne Rasband National Institutes of Health, USA. Статистическая обработка результатов исследований проводилась на ПЭВМ с процессором Ducal-Core AMD Athlon 64 X2, 2200 MHz, с помощью пакетов программ Statistika 6.1, MS Excel 2007 и MathCad 14 с использованием параметрических критериев, математическим моделированием, определением прогноза их развития и экстраполяцией на человека.

Результаты и их обсуждение. Через сутки после радиационного воздействия клетки Пуркинье значительно уменьшились в размерах не зависимо от дозы облучения, но к шести месяцам практически не отличались от контроля. Исключение составила группа с дозой облучения 20 сЗв. К 1,5 годам наблюдения размеры клеток при дозах 20 и 50 сЗв нормализовались и оставались на этом уровне вплоть до конца наблюдения. А при дозах 10 и 100 сЗв оставались сниженными (рис. 1).

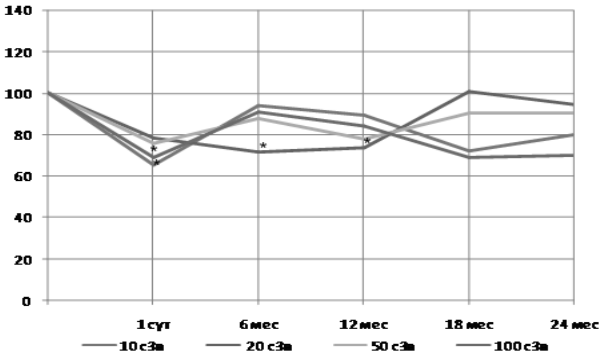


Рис. 1. Изменение размеров клеток Пуркинье после одноразового облучения. Примечание: по оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – площадь сечения нейронов, мкм^2 (в % к контролю); * – различия с контролем достоверны (P<0,05)

Содержание белка в нейронах через сутки после облучения зависело от дозы одноразового воздействия. При 10 сЗв оно не изменялось, при дозах 20 и 50 сЗв – снижалось, а при 100 сЗв наоборот повышалось. Через шесть месяцев содержание белка практически нормализовалось и оставалось на нижнем уровне контроля до 12 месяцев наблюдения. Только при 10 сЗв оно было достоверно ниже, чем в контроле. Через 6 мес. независимо от дозы облучения содержание белка в нейронах значительно снижалось вплоть до конца наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

Содержание белка в нейронах мозжечка после облучения (в экстинкциях)

Время после облучения	Доза облучения сЗв	Слои коры		
		Молекулярный	Ганглионарный	Зернистый
1 сутки	контроль	1,841±0,034	1,919±0,034	1,791±0,051
	10	1,917±0,045	2,080±0,029	1,974±0,023
	20	1,258±0,019	1,274±0,019	1,280±0,020
	50	1,347±0,023	1,440±0,027	1,3153±0,025
	100	2,221±0,036	2,547±0,052	1,999±0,086
6 месяцев	контроль	1,602±0,051	1,799±0,061	1,698±0,061
	10	1,374±0,023	1,463±0,013	1,404±0,015
	20	1,430±0,111	1,487±0,062	1,472±0,014
	50	1,534±0,040	1,680±0,068	1,507±0,030
	100	1,363±0,112	1,462±0,018	1,401±0,064
12 месяцев	контроль	1,940±0,046	1,972±0,057	1,895±0,061
	10	1,509±0,017	1,726±0,026	1,484±0,024
	20	1,550±0,029	1,976±0,037	1,514±0,030
	50	1,593±0,038	1,785±0,049	1,501±0,038
	100	1,447±0,017	1,668±0,027	1,443±0,019
18 месяцев	контроль	2,440±0,063	2,623±0,042	2,544±0,038
	10	1,414±0,059	1,529±0,043	1,427±0,069
	20	1,257±0,008	1,359±0,020	1,225±0,041
	50	1,279±0,019	1,352±0,007	1,298±0,063
	100	1,956±0,069	1,915±0,019	2,000±0,096
24 месяца	контроль	2,201±0,061	1,742±0,035	1,989±0,086
	10	1,513±0,057	1,501±0,029	1,415±0,063
	20	1,341±0,061	1,508±0,075	1,381±0,057
	50	1,387±0,073	1,403±0,086	1,222±0,071
	100	1,463±0,086	1,630±0,071	1,297±0,065

Через сутки после облучения площадь ядер нейронов имеет тенденцию к снижению, а при дозе 100 сЗв это снижение по отношению к контролю достоверно. Через 6 месяцев размер ядер во всех экспериментальных группах был достоверно снижен и оставался на этом уровне и через 12 месяцев наблюдения после чего имеет тенденцию к нормализации. Исключение составила только группа животных, облучённых в дозе 10 сЗв в которой объём ядер нормализовался уже к году, а к 1,5 годам вновь снижается и повышается к 2 годам пострадиационного периода (рис. 2).

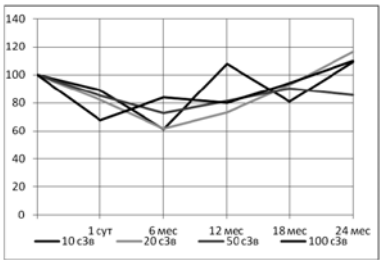


Рис. 2. Изменение размеров ядер клеток Пуркинье. Примечание: по оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – площадь сечения ядер, мкм² (в % к контролю); * – различия с контролем достоверны (P<0,05)

Содержание ДНК в ядрах нейроцитов через сутки достоверно снижается только при облучении в дозе 10 сЗв, а при остальных дозах остается на уровне контроля. К шести месяцам показатель при всех дозах облучения соответствует контролю. К году при дозах 50 и 100 сЗв содержание ДНК в ядрах достоверно снижалось, а при 10 и 20 сЗв соответствовало возрастному контролю. Через 18 месяцев наблюдения содержание ДНК практически не отличалось от контроля, но к концу пострадиационного периода оно начинало снижаться (табл. 2).

Через сутки после радиационного воздействия площадь ядрышек достоверно увеличивается (кроме 10 сЗв). К 6 месяцам ядрышки уменьшались (кроме 50 сЗв), после чего имели тенденцию к набуханию. При дозах 10 и 20 сЗв ядрышки по размеру не имели различий с контролем. После 18 месяцев размер ядрышек менялся не однонаправленно. При 10 и 20 сЗв он соответствовал контролю, при 50 сЗв достоверно возрастал, а при 100 сЗв снижался (рис. 3).

Таблица 2

Содержание нуклеиновых кислот в нейронах после облучения (в экстинкциях)

Время после облучения	Доза облучения сЗв	ДНК		РНК ганглионарного слоя	
		Ядра ганглионарного слоя	Ядра зернистого слоя	Цитоплазма	Ядрышко
1 сутки	контроль	2,104±0,085	2,414±0,012	2,978±0,022	3,080±0,038
	10	2,490±0,027	2,111±0,023	2,679±0,044	2,727±0,027
	20	2,389±0,050	2,393±0,009	2,778±0,035	2,663±0,033
	50	2,495±0,048	2,293±0,015	2,913±0,063	2,757±0,028
	100	2,220±0,021	2,184±0,008	2,810±0,055	3,067±0,057
6 месяцев	контроль	1,879±0,015	1,752±0,031	2,017±0,014	2,039±0,010
	10	2,016±0,041	1,993±0,048	2,517±0,084	2,272±0,062
	20	2,013±0,027	1,863±0,014	2,352±0,037	2,207±0,023
	50	2,004±0,082	1,676±0,016	1,987±0,014	1,973±0,032
	100	1,895±0,037	1,842±0,035	2,181±0,068	2,180±0,091
12 месяцев	контроль	1,901±0,021	1,607±0,049	2,091±0,042	2,152±0,049
	10	1,270±0,014	1,091±0,009	1,299±0,017	1,321±0,013
	20	2,055±0,025	1,548±0,014	1,467±0,026	2,123±0,041
	50	1,494±0,028	1,294±0,012	1,648±0,026	1,510±0,067
	100	1,732±0,076	1,371±0,039	1,945±0,022	1,916±0,076
18 месяцев	контроль	2,395±0,064	2,162±0,036	2,641±0,070	2,694±0,099
	10	2,541±0,038	2,394±0,027	2,738±0,043	2,7896±0,059
	20	2,451±0,412	2,074±0,045	2,690±0,051	2,610±0,071
	50	2,216±0,068	2,013±0,071	3,089±0,050	2,848±0,068
	100	2,759±0,494	2,369±0,041	3,033±0,043	2,934±0,069
24 месяца	контроль	1,880±0,057	1,774±0,033	2,174±0,022	2,011±0,056
	10	1,714±0,079	1,466±0,034	1,932±0,065	1,789±0,063
	20	1,521±0,010	1,350±0,012	1,708±0,009	1,586±0,022
	50	1,510±0,029	1,440±0,036	1,692±0,024	1,693±0,102
	100	1,618±0,038	1,578±0,053	1,907±0,030	1,732±0,043

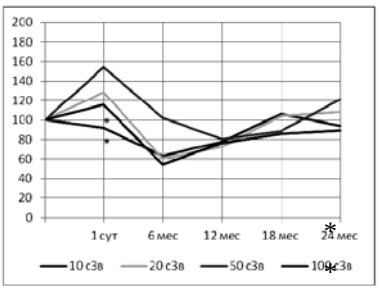


Рис. 3. Изменение размеров ядерышек клеток Пуркинье. Примечание: по оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – площадь сечения, мкм² (в % к контролю); * – различия с контролем достоверны (P<0,05)

После облучения в дозе 100 сЗв содержание РНК в ядрышках не изменялось, а при меньших дозах снижалось. К 6 месяцам наблюдалось увеличение содержания РНК, а затем снижалось, причем при дозах 10 и 50 сЗв снижение было достоверным. После года содержание РНК во всех группах возрастало и через 18 месяцев соответствовала возрастному контролю. К концу наблюдения в ядрышках вновь уменьшалось содержание РНК.

До 6 месяцев наблюдения площадь цитоплазмы грушевидных нейронов уменьшалась независимо от дозы облучения. После 12 месяцев размеры цитоплазмы увеличивались, но не достигали контрольных величин. Только при дозе 20 сЗв цитоплазма соответствовала контролю (рис. 9). Содержание РНК в цитоплазме через сутки после облучения во всех дозах практически не изменялось. При дозах 10 и 20 сЗв ее содержание увеличивалось к 6 месяцам наблюдения, но к году она достоверно снижалась обратно пропорционально дозе. К 18 месяцам содержание РНК цитоплазмы соответствовало контролю при дозах 10 и 20 сЗв, а при больших дозах было даже больше чем в контроле. К концу наблюдения при 10 сЗв содержание РНК соответст-

вовала адекватному контролю, а при меньших дозах было незначительно сниженным (табл. 3).

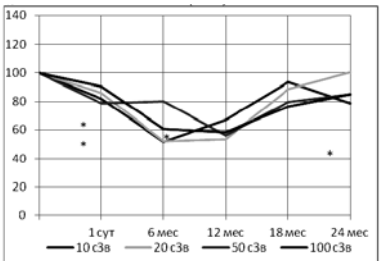


Рис.4. Изменение размеров цитоплазмы клеток Пуркинье. Примечание: по оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – площадь сечения, мкм² (в % к контролю); * – различия с контролем достоверны (P<0,05).

Математическую модель изменения показателей состояния нервных клеток в зависимости от дозы облучения и времени пострадиационного периода представляем в виде уравнения регрессии: $ЗП=a_0+a_1x+a_2y+a_3xy+a_4x^2+a_5y^2+a_6x^3+a_7y^3$, где ЗП – зависимый показатель, x – доза облучения; y – время, после наступления которого снимались показания; xy, x^2, y^2, x^3, y^3 – взаимные влияния параметров x, y и нелинейное влияние каждого из этих параметров. При построении регрессионных моделей учитывались только параметры для коэффициентов с уравнением значимости P<0,05. Полученное семейство уравнений регрессии свидетельствует о том, что изменения нейронов при малых радиационных воздействиях имеют стохастический характер как от изученных доз облучения так и времени пострадиационного периода. Отчетливо это видно на примере динамики размеров ядер нейронов и содержания в них ДНК. На рис.5 видно, что содержание ДНК в ядрах нейронов зависит как от дозы облучения, так и от времени. Время имеет более сильное влияние на изменение ДНК ядер, чем доза облучения, т.к. абсолютные значения коэффициентов выше значения коэффициентов при аргументе дозы облучения. Уравнение регрессии выглядит следующим образом: *ДНК ядра*$=0,87190–0,17891x–1,99379y+4,97985y^2+0,14991x^3–3,24084y^3$. ($r=0,55$; $R^2=0,74$).

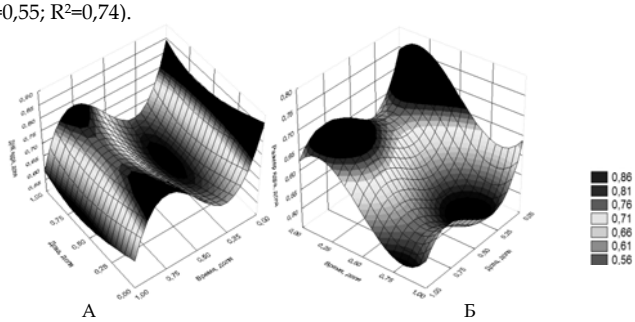


Рис. 5. График зависимости значения ДНК (А) и размеров ядер (Б) от дозы облучения и времени пострадиационного периода

Из графика (рис. 5, А) видно, что показатель ДНК имеет два экстремума (минимум и максимум), на образование которых влияет время. Доза облучения влияет на образование одного минимума ДНК ядра.

Зависимость площади сечения ядра зависит от дозы облучения и времени постраааадиииационного периода. Доза облучения имеет более сильное влияние на изменение размера ядра, чем время. Уравнение регрессии выглядит следующим образом: *Размер ядра*$=0,74187–0,95411x+0,42688y+2,08336x^2–1,64983y^2–1,24778x^3+1,11916y^3$, ($r=0,35$; $R^2=0,59$).

Из графика (рис. 5, Б) видно, что показатель размера ядер имеет по два экстремума (минимум и максимум), на образование которых влияет доза облучения и время пострадиационного периода.

Выводы. Таким образом, проведенные исследвания показали многообразие реакций нейронов мозжечка на малые радиационные воздействия и в то же время их стохастическую зависимость от дозо-временных параметров изучаемого фактора. Аналогичные данные получены нами и при оценке реакции нейронов сенсорной и моторной зон коры на радиационные воздействия [4-6,8].

Литература

1. Гундарова, О.П. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий: монография / О.П. Гундарова, В.П. Федоров, Р.В. Афанасьев.– Воронеж.: ИПЦ "Научная книга", 2012.– 232 с.

2. Гуськова, А.К. Радиация и мозг человека / А.К. Гуськова // Медицинская радиология и радиационная безопасность.– 2001.– Т. 46.– № 5.– С. 47–55.

3. Даренская, Н.Г. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии / Н.Г. Даренская, И.Б. Ушаков, И.В. Иванов.– М.-Воронеж: Истоки, 2004.– 232 с.

4. Маслов, Н.В. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения: монография / Н.В. Маслов, В.П. Федоров, Р.В. Афанасьев.– Воронеж: «Научная книга», 2012.– 228 с.

5. Сгибнева, Н.В Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий: монография / Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров.– Воронеж.: ИПЦ «Научная книга», 2013.– 252 с.

6. Торубаров, Ф.С. Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека (клинические наблюдения) / Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева.– М., 2009.– 208 с.

7. Ушаков, И.Б. Экология человека после Чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко, С.К. Солдатов.– М.-Воронеж: Изд-во ВГУ, 2001.– 723 с.

8. Ушаков, И.Б. Радиационные морфофункциональные эффекты мозга: монография / И. Б. Ушаков, В.П. Федоров, О.С. Саурина.– Воронеж: Научная книга, 2010.– 287 с.

9. Холодова, Н.Б. Метаболические и дисциркуляторные изменения в головном мозге в отдаленные сроки после облучения малыми дозами ионизирующего излучения / Н.Б. Холодова // Журн. неврологии и психиатрии.– 2008.– № 6– С. 70–71.

References

1. Gundarova OP, Fedorov VP, Afanas'ev RV. Otsenka psikhonevrologicheskogo statusa likvidatorov radiatsionnykh avariy. Voronezh: IPTs "Nauchnaya kniga"; 2012. Russian.

2. Gus'kova AK. Radiatsiya i mozg cheloveka. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2001;46(5):47-55. Russian.

3. Darenskaya NG, Ushakov IB, Ivanov IV. Ekstrapolyatsiya eksperimental'nykh dannykh na cheloveka: printsipy, podkhody, obosnovanie metodov i ikh ispol'zovanie v fiziologii i radiobiologii. Moscow-Voronezh: Istoki; 2004. Russian.

4. Maslov NV, Fedorov VP, Afanas'ev RV. Morfofunktsional'noe sostoyanie temennoy kory pri deystvii malykh doz ioniziruyushchego izlucheniya: monografiya. Voronezh: «Nauchnaya kniga»; 2012. Russian.

5. Sgibneva NV, Fedorov VP. Morfofunktsional'noe sostoyanie sensomotornoy kory posle malykh radiatsionnykh vozdeystviy: monografiya. Voronezh: IPTs "Nauchnaya kniga"; 2013. Russian.

6. Torubarov FS, Zvereva ZF. Nevrologicheskie aspekty ostroy luchevoy bolezni cheloveka (klinicheskie nablyudeniya). Maoscow; 2009. Russian.

7. Ushakov IB, Arlashchenko NI, Soldatov NI. Ekologiya cheloveka posle Chernobyl'skoy katastrofy: radiatsionnyy ekologicheskiy stress i zdorov'e cheloveka. Moscow-Voronezh: Izd-vo VGU; 2001. Russian.

8. Ushakov IB, Fedorov VP, Saurina OS. Radiatsionnye morfofunktsional'nye effekty mozga. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2010. Russian.

9. Kholodova NB. Metabolicheskie i distsirkulyatornye izmeneniya v golovnom mozge v otdalennye sroki posle oblucheniya malymi dozami ioniziruyushchego izlucheniya. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2008;6:70-1. Russian.

УДК 616.832-089.819.843:57.031/.05

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПОЛНАЯ ТРАНССЕКЦИЯ СПИННОГО МОЗГА И ЕГО БИОИНЖЕНЕРНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ

И.Н.БОЛЬШАКОВ*, Ю.И.ШЕИНА**, В.А.КУЗНЕЦОВ*, А.В.ИГНАТОВ*, Г.И.КАПТЮК*, А.М.КАРАПЕТЯН*

**ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г.Красноярск, Россия, 660022*

***Красноярский центр репродуктивной медицины, лаборатория клеточных технологий, ул. Коломенская, 26, корп. 1, Красноярск, Россия*

Аннотация. Работа представляет оригинальное исследование, посвященное клеточной и тканевой реконструкции повреждения спинного мозга у взрослых крыс с экспериментальной позвоночно-спинальной травмой. После выполнения ламинэктомии, частичного и полного механического пересечения спинного мозга на уровне IX грудного позвонка в дефект спинного мозга имплантировано изделие медицинского назначения, содержащее бычий коллаген и крабовый хитозан, сульфатированные и несульфатированные гликозаминогликаны, полную питательную среду, кондиционированную питательную среду с нейротрофическими факторами роста от клеток головного мозга эмбрионов мышей и эмбриональных стволовых клеток мыши, N2 нейрональную добавку, ретиноевую кислоту. Динамический неврологический статус животных показал существенное сокращение дефицита по шкале оценки выраженности неврологического дефицита при полной транссекции в течение 20 недель постимплантационного периода. Метод иммунофлуоресценции клеток диспергатов спинного мозга и гистологических срезов подтверждает присутствие активного внедрения клеток спинного мозга крысы в имплантат, высокую жизнеспособность трансплантированных предшественников нейрональных клеток мыши в течение всего периода наблюдения, формирование через 1 неделю после трансплантации клеток нейрональной ткани с экспрессией медиаторов передачи нервного сигнала. Эти изменения в контроле сопровождаются частичным восстановлением двигательной, сенсорной и вегетативной функции спинного мозга, сокращением уровня нейродефицита, равного 5.6 баллов по шкале оценки выраженности неврологического дефицита при полной транссекции. Трансплантация коллаген-хитозановой матрицы, содержащей 100 тыс. клеток – нейрональных предшественников приводит в течение 20 недель наблюдения к сохранению их жизнеспособности, формированию многочисленных нейронов, образующих межсинаптические связи, ранней экспрессии нейротрансмиттеров, существенным восстановлением нарушенных двигательных и чувствительных функций спинного мозга, достигая уровня сокращения нейродефицита, равного 19.5 баллов по шкале оценки выраженности неврологического дефицита при полной транссекции.

Ключевые слова: коллаген-хитозановая подложка, предшественники нейроновs,травма спинного мозга, нейротрансмиттеры.

EXPERIMENTAL COMPLETE TRANSECTION SPINAL CORD AND ITS BIOENGINEERING RECONSTRUCTION

I.N. BOLSHAKOV*, YU.I.SHEINA**, V.A. KUZNETSOV*, A.V. IGNATOV*, G.I. KAPTYUK*, A.M. KARAPETYAN*

**Krasnoyarsk V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 660022, Russia, Krasnoyarsk, street Partizan Zheleznyaka, 1*

***Krasnoyarsk Center of Reproductive Medicine, Laboratory of Cellular Technologies, Russia, Moscow, Kolomna Street, 26, Bldg. 1*

Abstract. The work represents the original research devoted to cellular and issue reconstruction of a spinal cord injury in adult rats with an experimental vertebral-spinal trauma. After performing a laminectomy, partial and full mechanical intersection of the spinal cord at the IX thoracic vertebrae in the spinal implanted medical devices containing bovine collagen and crab chitosan, sulfated and non-sulfated glycosaminoglycans, full nutrient medium, conditioned nutrient medium with neurotrophic factors in the growth of brain cells mouse embryos and embryonic mouse stem cells, N2 neuronal additive, retinoic acid. The dynamics neurologic status in animals has shown essential reduction of deficiency on BBB scale during 20 weeks of the postoperative period. The indirect immune-fluorescence method of a spinal cord cells and histological sections confirms presence of active introduction of cells of a parent spinal cord into implant, high viability of the replaced cells of the mouse during all period of supervision, formation in 1 week after operation of progenitor neuronal cells with expression of neurotransmitters. This change is accompanied by a partial recovery of motor, sensory and vegetative functions of the spinal cord, reduction in the level of neuro-deficit of 5, 6 points on a scale of BBB. Transplantation of collagen-chitosan matrix containing 100 thousand cells, neuronal precursors leads for 20 weeks of observation to preserve their viability, formation of numerous neurons, creating intrasynaptic correlation associated to early expression of neurotransmitters, significant restoration of motor and sensory functions of the spinal cord, reaching a level of reduction neuro-deficit equal to 19.5 points on a scale of BBB.

Key words: collagen-chitosan scaffold, neuronal precursors, spinal cord injury, neurotransmitters.

Стандарт первичной хирургической обработки осложненной позвоночно-спинальной травмы не предусматривает реконструкцию спинного мозга, включает выполнение операции укрепления позвонков и стабилизацию позвоночника относительно спинного мозга. В экспериментальной практике при постановке задачи реконструкции спинного мозга при его повреждении используют аутологичные, аллогенные или ксеногенные стволовые клетки, выделенные и культивированные из костного мозга, жировой ткани, периферической крови и других мест дислокации. При этом имплантация клеток осуществляется либо в свободном виде в качестве инъекции в место дислокации травмы спинного мозга или субарахноидально, либо клетки помещаются в гидрогелевую основу и в таком виде вводятся в место травмы после оперативного доступа через костные элементы позвоночника и обнажения спинного мозга. Результаты таких манипуляций малоудовлетворительны, характеризуются далеко неполной положительной неврологической динамикой, слабым морфологическим контролем реконструкции. Проблема спинальной травмы состоит в отсутствии эффективных сертифицированных методов реконструкции миеломаляционных очагов при спинальной травме с восстановлением анатомической и функциональной целостности проводящих путей. Предлагаемые методы реконструкции предусматривают использование нейронов в питательных средах, в том числе полученных из *эмбриональных стволовых клеток человека* (ЭСКч). Использование дифференцированных дериватов недостаточно эффективно по причине их низкой массы, непродолжительной жизнеспособности, большой потери при трансляции с подложек в дислокацию травмы. Известны различные протоколы получения дифференцированных дериватов нейрональных клеток из стволовых клеток. В этих протоколах для переноса клеток с культуральных флаконов используют растворы энзимов (трипсина, коллагеназы, деспазы и т.п.). Эти манипуляции приводят к увеличению уровня апоптоза, клеточной гибели, повреждению поверхностных клеточных рецепторов [5]. Создание и испытание биодеградируемых матриц, создающих благоприятные условия для культивирования и дифференцировки ЭСК, является весьма востребованной задачей. Возможность регенерации проводящих путей *спинного мозга* (СМ) существенно ограничена в связи с необратимыми морфологическими изменениями в нервной ткани после повреждения, особенно в каудальной ее части. За последнее время накоплены важные экспериментальные данные и ограниченный клинический материал, свидетельствующий о принципиальной возможности регенерации в *центральной нервной системе* (ЦНС) и возможном восстановлении ее нарушенных функций в течение достаточно длительного времени, несмотря на применение модели с полным пересечением спинного мозга у экспериментальных животных [15,20,29]. Полученные научные факты позволяют предложить новые стратегии и концепции лечения повреждений СМ. Основным инструментом регенеративной медицины являются различные клеточные технологии от трансплантации клеток (клеточная терапия) до тканевой инженерии. В этом смысле речь идет о введении нейрональных клеток или их предшественников при травматическом повреждении СМ в его микроокружение на основе трехмерных биодеградируемых подложек. Перспективным направлением в регенераторной клеточной терапии можно считать трансплантацию предшественников нейрональных клеток или *нейрональных стволовых клеток* (НСК), которые получают из нейроэпителия эмбриона. Направленное культивирование СК приводит к их нейрональной дифференцировке. Пересадка региональных НСК в СМ крыс сопровождается выживанием и интеграцией с мозгом реципиента, а также дифференцировкой в нейроны и макроглию [25,27]. Для реконструкции СМ требуются различные типы дифференцированных нейрональных клеток, а также межуточные и клеточные элементы микроглии. Временная иммунологическая изоляция предшественников нейрональных клеток с помощью вязких гелевых полисахаридных имплантатов – одно из главных условий окончательной дифференцировки и запуска аксонального роста, геномной трансформации нейронов донора для встраивания конструкции в мозговую ткань реципиента [8,14]. Достоверным контролем такой дифференцировки может служить образование синапсов и межсинаптических связей с наличием в пресинаптических полостях активных форм специализированных нейромедиаторов: аспарагина, глутамата, глицина, серотонина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты, норадреналина. Нейрональные клетки-предшественники можно получить при определенном микроокружении в условиях in vitro из ЭСК и в дальнейшем использовать в качестве собственно клеточного трансплантата. Подобные манипуляции приводят к положительной неврологической динамике и морфологическому восстановлению СМ. При этом эффект трансляции жизнеспособного пересаженного клеточного материала существенен и сопровождается дифференцировкой на 3 основных типа нейрональных клеток: нейроны, астроциты и олигодендроциты. Маркерный анализ подтверждает процесс ремиелинизации нервных проводников. Инъекция взвеси *стволовых клеток* (СК), выделенных из фетального мозга, приводит к достоверной их трансляции в зоне травмы СМ, дифференцировке в нейроны, астроциты и олигодендроциты и восстановлению нарушенных функций у половозрелых крыс. Такая дифференцировка клеточной массы сопровождается активизацией шванновских клеток и взаимодействием с нейрофибробластами. Как известно, такая межклеточная связь провоцирует процесс миелинизации аксонов, появление новых аксонов, их рост и спрутинг в дистальную культю СМ [28]. При этом морфологический инжиниринг СМ сопровождается сокращением неврологического дефицита, несмотря на использование модели полного пересечения СМ. Совершенно очевидно, что процесс инжиниринга поддерживается комплексом молекулярного микроокружения, создаваемого клетками СМ, в основе которого лежит взаимодействие нейротрофических факторов.

Известно, что повреждение СМ создает стойкий нейродефицит в результате демиелинизации аксонов и отсутствия аксональной регенерации, образования межсинаптических связей материнских моторных и сенсорных проводников между ростральной и каудальной зонами. Однако это не означает, что регенерация нейронов невозможна, скорее препятствие к аксональному росту создается блоком системы макроглии и микроглии, и, прежде всего, астроцитами, обслуживающими регенерацию аксонов. Гиперплазия астроцитов и их взаимодействие с нейрофибробластами, синтез специфических белков приводит к формированию плотной глиальной сети на участке повреждения СМ. Глиальный рубец, состоящий из реактивных астроцитов, является механическим препятствием и биохимическим барьером для аксонального роста [30]. Так называемые блокирующие молекулы вносят существенный вклад в низкую регенерацию аксонов [12]. Однако, сам по себе глиальный рубец способен стабилизировать нежную только что образованную нейронную сеть в месте повреждения [21]. Формирование глиального рубца за счет астроцитов и эле-

ментов микроглии не только демаркирует границу со здоровой материнской тканью мозга, но и резорбирует факторы воспалителдьной реакции, снижает высокие уровни блокирующих нейромедиаторов (например, глутамата) и ряда ионов (например, K^+) [26]. Формирование глиального рубца – это еще и эпицентр васкуляризации новой нервной ткани. Идея ввести извне элементы макроглии (например, за счет клеток обонятельного эпителия и предшественников нейрональных клеток) в расчете на активацию взаимодействия региональных астроцитов с нейронами явилась многообещающей в преодолении роста аксонов через глиальный рубец [13,24]. Предполагается, что имплантированные элементы макроглии способны туннелизировать в глиальном рубце ход аксональных окончаний [6,10,19] для контакта с материнскими астроцитами и снижать действие ингибиторов аксонального роста.

Таким образом, предшествующие исследования, посвященные спинальной травме, ставят задачи получения и использования, с одной стороны, аутологичной трансформированной специализированной нейрональной клеточной массы, а с другой стороны, трехмерной подложки, имеющей полное микроокружение для пролиферации, дифференцировки перенесенных клеток и формирования нейронного межуточного матрикса, готового к прямой трансплантации в спинной мозг. Хорошо известна роль хитозанового полимера как системы переноса в создании условий аксональной регенерации после спинальной травмы [9,16,17,18,30]. Использование в биодеградируемых трехмерных подложках, имплантируемых в дефект спинного мозга крыс, активных химических групп, таких как: *карбоксильные* (-COOH), *метильные* (-CH3), *гидроксильные* (-OH), *сульфогруппы* (-SO3H), *аминогруппы* (-NH2), *меркаптогруппы* (-SH) влияет на ход развития *нейрональных стволовых клеток* (НСК), контактирующих с такими молекулами. Опыты с модифицированными стеклянными поверхностями с помощью таких химических группировок показал, что контакт НСК с -NH2, -COOH, -SH через 5 дней инкубирования в бессывороточной среде приводит к высокой миграции НСК, экспрессии нейромаркеров: нейрофиламента, нестина, бета-тубулина III, фибриллярного глиального кислого протеина, O4, указывающих на дифференцировку НСК в нейроны, олигодендроциты и астроциты [23].

Предварительные исследования авторов настоящей работы привели к получению 4 вариантов нейрональных матриц на основе наноструктурированного хитозана, способных поддерживать длительное время стволовые клетки человека и животных (мыши) в полной питательной среде, переводить их в состояние дифференцировки с получением на 5 сутки клеток, выставляющих на своей мембране маркеры, характерные для нейрональных (нейрофиламент, MBP, GFAP) [11].

Фундаментальные и прикладные исследования в области хитина и хитозана в сфере биологии и медицины показывают четкую тенденцию прочного вхождения этих биополимеров и их химических дериватов в качестве самостоятельных конструкций, в качестве парентеральных имплантатов, выполняя функции систем переноса целевых молекул или клеток через агрессивные среды без потери их изначальной активности.

Предлагаемые в настоящей работе подходы к реконструкции спинного мозга при экспериментальной осложненной позвоночно-спинальной травме (полная механическая транссекция спинного мозга) основаны на использовании современных биодеградируемых полисахаридных матриц, содержащих необходимое микроокружение, включая продукты роста и дифференцировки стволовых и нейрональных клеток, предшественники нейрональных клеток для реконструкции спинного мозга с целью восстановления его моторной и сенсорной функций. Потребительские свойства предлагаемой клеточной матрицы показали конкурирующие преимущества в силу отсутствия матриц, удовлетворяющих поставленным задачам. Они заключаются в следующем: высокая биосовместимость, биодеградация, нетоксичность, система переноса информации, создание строгой ориентации волокон инжиниринговой ткани при имплантации благодаря жесткой линейной структуре хитозана, регуляция синтеза коллагена, стимуляция размножения пассированных предшественников клеток нейрональной ткани, размножение клеток сосудистого эндотелия, новообразование микрососудов, восстановление межклеточного субстрата. Имплантация такой матрицы может быть осуществлена открытым оперативным способом в диастаз спинного мозга.

Цель исследования – получение и испытание в качестве биоинженерной подложки коллаген-хитозановой матрицы, содержащей в своем составе факторы нейрогенной дифференцировки и предшественники нейрональных клеток, при полной транссекции спинного мозга у крыс и имплантации продукта в дислокацию спинальной травмы, доказательства реконструкции мозговой ткани.

Материалы и методы исследования. *Получение нейрональной матрицы.* Для создания нейрональных матриц был использован базовый полиионный комплекс, состоящий из нано-микроструктурированного аскорбата хитозана с молекулярной массой 695 kDa и степенью дезацетилирования 98%, при содержании на 1 г сухого хитозана аскорбиновой кислоты 1,8 г, включающий солевые анионные формы хондроитинсерной (Sigma) (20 мг\г), гиалуроновой (Sigma)(10 мг\г) кислот и гепарина (5 мг\г) (Россия), сывороточного фактора роста крупного рогатого скота «адгелон» (110 мкг\г). Включение в состав коллаген-хитозанового геля гепарина и сывороточного фактора роста крупного рогатого скота "adgelon" (SLL«Endo-Pharm-A», Moscow region, Schcholkovo, Russia) повысило функциональную активность клеток. Было предположено, что культивирование на коллаген-хитозановых матрицах ЭСК мыши или человека в кондиционированной среде от мышиных эмбриональных нейрональных клеток при добавлении в среду нейрональной добавки N2 (Sigma) или B27 (Sigma), а также ретиноевой кислоты (Sigma) может приводить к нейрональной дифференцировке.

Варианты полиионных комплексов. А. К базовому полиионному комплексу добавляли кондиционированную питательную среду, полученную после культивирования эмбриональных нейрональных клеток мозговой ткани мышей. Б. К базовому полиионному комплексу добавляли кондиционированную питательную среду, полученную после культивирования эмбриональных аллогенных стволовых клеток мышей (The Krasnoyarsk center of reproductive medicine, Krasnoyarsk, Russia).

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) получали из бластоцист мыши путем вымывания матки средой DMEM наркотизированного эфиром животного на 4-5 день после копуляции, получали *внутреннюю клеточную массу* (ВКМ) и производили дальнейшую экспансию колоний ЭСК. Клетки мыши метились плазмидой гена, контролирующего синтез зеленого флуоресцирующего протеина (GFP) (Vavilov Institute of the general genetics, Moscow).

Получение кондиционированной среды от культивированных нейрональных клеток эмбриона мыши. Культивирование клеток проводили в среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS F0926, Sigma), 100 мкг/мл канамицина сульфата (Sigma), 1мМ L-глутамина (G7513, Sigma) во флаконах Corning, покрытых желатином (Sigma). В экспериментах по получению кондиционированной среды от нейрональных клеток эмбриона мыши (клетки из головного мозга 17-20 дневных фетусов беспородных мышей (Institut of biophisic SD RAS, Russia) после его диспергирования и обработки 0,5% раствором коллагеназы (Sigma) в течение 30 минут в среде DMEM (Sigma) при 37°С для наращивания клеточной биомассы использовали среду ДМЕМ под световой микроскопией с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS), 100 мкг/мл канамицина сульфата, 1мМ L-глутамина, в которую дополнительно добавляли еще 4нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF, Sigma), 1 мМ раствора незаменимых аминокислот (Sigma-Aldrich). Наращивание клеточной биомассы при 37°С проводили во флаконах, покрытых 0,1% раствором желатина. Сбор среды проводили ежедневно. Состояние клеток оценивали под световой микроскопией. После пересева с помощью 0,5% раствора коллагеназы на матрицы клетки культивировали в среде с добавлением агента нейрональной дифференцировки – N2 компонента согласно инструкции производителя. Среду собирали, фильтровали через 0,22 мкм ацетат-целлюлозный фильтр и в дальнейшем использовали в качестве кондиционированной среды.

В дальнейшем осуществляли ковалентное соединение полученной полисахаридной гелевой конструкции (The Developer is SBEU HPT Krasnoyarsk State Medical University, Russia) с бычьим коллагеновым гелем (SLL Belkosin, Russia) в соотношении 1:3, лиофильное высушивание глубоко замороженных образцов в установке FC500 (Germany). Для этого смеси разливали по поддонам из дюраля, толщиной слоя 2 мм, замораживали до -20ºС и затем лиофилизировали при давлении 10^{-5}Па в течение 8 часов, продукт упаковывали и стерилизовали электронно-лучевым способом (нейрональные сухие матрицы любезно предоставлены SLL «Medical Company Collachit», Krasnoyarsk Region, Russia). Указанные манипуляции позволили получить нейрональную матрицу размерами 50х50х2 мм, пригодную не только для культивирования и дифференцировки in vitro эмбриональных стволовых клеток в предшественники нейронов и олигодендроцитов животных и человека, но и для прямой трансплантации в разрыв спинного мозга при экспериментальной спинальной травме.

Культивирование и дифференцировка эмбриональных стволовых клеток мыши. При использовании губчатых матриц последние предварительно замачивали в стерильном бикарбонатном буфере (Sigma) для понижения их кислотных свойств. После фазы нейтрализации коллаген-хитозановые подложки промывали трижды стерильным фосфатным буфером Dulbecco`s modified eagle`s medium (Biolot), помещали во флаконы, а сверху осторожно наслаивали на них суспензию клеток в среде со всеми компонентами в зависимости от типа клеток.

Эмбриональные стволовые клетки мыши. Маркерный анализ. В экспериментах по культивированию плюрипотентных клеток на коллаген-хитозановых подложках первоначально для наращивания биомассы использовали основную среду coDMEM (Sigma) с добавлением 10% SR (заменитель сыворотки), 100 мкг/мл канамицина сульфата, 1мМ L-глутамина, 4нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF), 1 мМ раствор незаменимых аминокислот и ингибитора Rock киназы 5нг/мл (Sigma). Наращивание клеточной биомассы проводили во флаконах, покрытых 0,1% раствором желатина. Смену среды проводили ежедневно. Состояние колоний оценивали визуально с помощью микроскопа AxioVert-200. Для оценки поддержания состояния плюрипотентности проводили иммуноцитохимический анализ экспрессии маркеров – oct4, TRA-1-60, SSEA4, cd30 (Sigma). Для дифференцировки эмбриональных клеток в нейрональном направлении их высевали во флаконы в среду со всеми добавками, кроме bFGF, с добавлением ретиноевой кислоты и N2 компонента.

Иммуноцитохимический контроль нейрональной дифференцировки стволовых клеток. Каждые трое суток проводилась формальдегидная фиксация с последующей иммуноцитохимией клеток с помощью антител (Abcam, USA) против GFAP – глиального фибрилярного кислого белка, нейрофиламента и нестина. Выявление маркеров осуществляли методом согласно инструкции производителя антител. Ядра клеток окрашивали DAPI (Sigma) (0,1 мкг/мл) в течение 10 мин. Для получения изображений и анализа использовали флуоресцентный микроскоп «Olympus BX-51» (Japan) и программные продукты «Applied Spectral Imaging» (USA). Для анализа каждого маркера эксперимент повторяли трижды, наращивая по три флакона, в каждом из которых случайным образом выделяли 6 зон для проведения иммуноцитохимии. Микроскопирование проводили по каждой зоне в 30 полях зрения.

Экспериментальная спинальная травма у крыс полный разрыв спинного мозга). Премедикация: за 30 мин до операции – Sol. Tramadoli 2,5 мг в/м; Sol. Atropini sulfatis 0,1% – 0,1 мл в/м; Sol. Dimedroli 0,1% – 0,1 мл в/м. Анестезия: наркоз (диэтиловый эфир). 18 белым беспородным крысам-самкам массой 250 г с использованием индивидуальной оптики Carl Zeiss воспроизводилась модель спинальной травмы на уровне IX грудного позвонка с полным пересечением ствола спинного мозга после предварительно выполненной ламинэктомии. В образовавшийся дефект нервной ткани помещались нейрональная бесклеточная матрица (9 крыс) или клеточно-матричный имплантат размерами 2 мм^3 (9 крыс), содержащая около 100 тыс. предшественников нейрональных клеток. Костная рана закрывалась в виде полисахаридной гидрогелевой пленки «bolchit» [22], не содержащей животного коллагена. Рану закрывали послойно.

Варианты пористых матриц-подложек предварительно перед посадкой на них *эмбриональных стволовых клеток* (ЭСК) нарезали объемом 1мм^3 или 2 мм^3 и в стерильных условиях раскладывали по лункам 96-луночного планшета без покрытия 0,1% раствором желатина. Клетки с культуральных флаконов снимали 0,5% раствором коллагеназы, затем трижды отмывали средой DMEM от фермента и переносили в лунки с нарезанной матрицей в среде для ЭСК. Клетки культивировали не менее 3-х суток до появления нейрональных маркеров в гумидных условиях при 37°С и 6% CO_2. Количество прикрепленных клеток оценивали путем диспергирования 5-6 кусочков матрицы в растворе фермента с последующим подсчетом клеток в камере Горяева. Каждый будущий нейроимплантат в процессе культивирования содержал до 100 тыс. эмбриональных стволовых клеток. Перед имплантацией кусочки микропинцетом осторожно переносили в микропробирки с питательной средой DMEM/F12 (Nutrient mixture F-12 HAM, Sigma) и транспортировали в операционную.

Послеоперационный уход. В течение 3-5 дней после опе-

рации в качестве анальгетика животные получали Sol. Tramadoli 2,5 мг 3 раза в день в/м. Швы снимали через 10 суток. В течение первых 24 часов осуществлялся допуск животных к воде. Кормление выполняли через 48 часов после операции исключительно смесью «Polyproten-nephro» (SLL «Protenpharma», Russia) в течение 1-4 недель. Крысы содержались в раздельных клетках. Лекарственную поддержку осуществляли антибиотиком широкого спектра действия, спазмолитиками, сосудорасширяющими препаратами.

Динамический неврологический контроль. Для оценки неврологических нарушений и динамики восстановления применялась *шкала оценки выраженности неврологического дефицита при полной транссекции* (BBB scale) [7] в течение 20 недель.

Гистология срезов спинного мозга при прямой имплантации клеточных нейрональных матриц в дислокацию спинальной травмы. Препараты спинного мозга получали путем тщательного и осторожного выделения ткани из позвоночного канала через 1,2,3,4 и 20 недель после операции. Спинной мозг помещали на 24 часа в 10% раствор фосфатзабуференного формалина. Далее осуществляли классическую гистологическую проводку ткани на оборудовании фирмы Leica (Germany), часть гистологических срезов окрашивали гематоксилин-эозином с целью обзорного анализа ткани в месте дислокации имплантата и в его непосредственном окружении. При обзорной микроскопии гистологических срезов (продольных, косых, поперечных) оценивали степень глиальной реакции в зоне травмы, окружающей ткани, состояние нейронов серого вещества спинного мозга. Оценивали состояние белого и серого вещества спинного мозга в 5-ти полях зрения каждого среза. Подсчитывали количество клеток макроглии (астроциты, олигодендроциты), микроглии (макрофаги) и количество клеток нейронального ряда.

Иммунофлуоресценция срезов спинного мозга при прямой имплантации клеточных нейрональных матриц в дислокацию спинальной травмы. Часть гистологических срезов подвергали иммунофлуоресцентной обработке на предмет выявления состояния имплантированной клеточной массы (поиск трансплантированных клеток, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок GFP), наличие нейротрансмиттеров в прилежащих к трансплантату верхних и нижних зонах спинного мозга, а также в собственно коллаген-хитозановом трансплантате: acetylcholine, serotonin and GABA (Abcam, USA).

Иммунофлуоресценция диспергатов спинного мозга. Детекция экспрессии маркеров (оценка способности дифференцировки у трансплантированных клеток). Часть препаратов спинного мозга ресуспендировали в PBS буфере, использовали для выделения клеточной массы. Клетки отмывали от фиксатора и к суспензии клеток добавляли 0,1% раствор Тритона X100 для премеабилизации мембран. Затем отмывали 0,1% раствором Твина 20 с последующей инкубацией в этом же растворе с добавлением 2% нормальной сыворотки козы при комнатной температуре (для блокирования неспецифического связывания антител). Далее повторно отмывали последовательно растворами PBS и Twin20, после чего добавляли первичные антитела к нейрофиламенту мыши (Abcam, USA) в разведении 1:100, смесь инкубировали 1 час, затем повторно отмывали, далее добавляли раствор вторичных антител кролика с красной флуоресцентной меткой. Не связавшиеся молекулы метки отмывали трижды PBS и оценивали флуоресценцию на проточном цитометре Guava EasyCyte Mini (USA). Детекция по двум спектрам – зеленый (оценка наличия клеток с GFP), красный – наличие экспрессии нейрофиламента.

Часть выделенной клеточной массы спинного мозга подвергали формальдегидной фиксации с последующей иммуноцитохимией клеток с помощью антител (Abcam, USA) против GFAP – глиального фибрилярного кислого белка (маркер астроцитов), олигодендроцитов и енолазы нейронов, против мышиных белков для исключения появления перекрестного сигнала. Выявление маркеров осуществляли методом согласно инструкции производителя антител. Ядра клеток окрашивали DAPI (0,1 мкг/мл) в течение 10 мин. Для получения изображений и анализа использовали флуоресцентный микроскоп «Olympus BX-51» и программные продукты «Applied Spectral Imaging» (USA). Для анализа каждого маркера выделяли 6 зон для проведения анализа и фотодокументации. Микроскопирование проводили по каждой зоне в 30 полях зрения. Параллельно проводили поиск на этих же препаратах GFP-меченных клеток. Таким образом, производили трехцветный флуоресцентный анализ – детекция зеленого свечения – GFP, красного свечения – маркера и синего свечения - ядер клеток.

Наличие прижившихся после трансплантации клеток оценивали с помощью проточной флуориметрии в препаратах через 20 недель после имплантации. Образцы спинного мозга диспергировали в 0,5% растворе коллагеназы с PBS в течение 15-30 минут при 37°C, фильтровали через нейлоновый фильтр, далее фиксировали 1% раствором формалина с PBS и после отмывки окрашивали DAPI, производили оценку количества клеток, несущих синюю (ядра клеток) и зеленую (GFP) метку.

Результаты и их обсуждение. *Поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток мыши (ЭСКм).* Ранее было показано, что иммуноцитохимическое исследование маркеров плюрипотентности в ЭСК, культивируемых на матрице, подтверждает, что клетки экспрессируют ядерные белки oct-4, TRA1-60, cd30 и антиген SSEA4 [4]. Предложенные режимы культивирования эмбриональных стволовых клеток мыши после соответствующей подготовки биодеградируемых матриц позволяют повысить качество и стабильность культивирования, исключить на конечном этапе получения клеточной матрицы обработку клеток ферментами в процессе пассирования при смене питательной среды, повысить прикрепление клеток к поверхности матрицы, а, следовательно, предупредить их потерю при пересеве на питательные среды благодаря присутствию в ней хитозанового биополимера, обеспечить получение клеточной матрицы, пригодной для прямой трансплантации. Добавление в базовый полиионный коллаген-хитозановый комплекс кондиционированной среды от эмбриональных нейрональных клеток мышей или кондиционированной среды от культивируемых предшественников нейрональных клеток мыши, или компонента N2 и ретиноевой кислоты приводит к нейрональной дифференцировке как ЭСК мыши, так и ЭСК человека. Анализ экспрессии одного из нейрональных маркеров – нейрофиламента показал, что на первые сутки отсутствуют сигналы флуоресценции по указанному маркеру. На 5 сутки при культивировании ЭСК в кондиционированной эмбриональными нейрональными клетками среде обнаруживается экспрессия нейрофиламента, а на 7 сутки – и в клетках, культивируемых в среде с добавлением N2 компонента. Аналогичная картина наблюдалась и в случае определения маркеров GFAP и нестина.

При иммунофлуоресцентном анализе фиксированных клеток-предшественников в гистологических срезах спинного мозга выявлено, что добавление в матрицу имплантата

предшественников нейрональных клеток приводит к приживлению и миграции их в раневой зоне с последующей дифференцировкой в нейрональном направлении независимо от состава матриц в течение 1-4 недель. У крыс как в ранние сроки, так и в поздний период наблюдалось наличие трансплантированных клеток, дифференцирующихся в тканеспецифические типы. При дифференцировке клеток в нейрональном направлении в продольном срезе спинного мозга имеется наличие нейрофиламента в клеточных тяжах, енолазы, образование синапсов и GFP к глиальному белку.

При выполнении анализа наличия енолазы в препаратах спинного мозга после обработки клеток антителами против енолазы и последующего мечения вторичными антителами с детекцией флуоресценции обнаруживается специфический белок нейрона. При обработке антителами против глиального кислого белка он также обнаруживается в клеточной массе трансплантированных клеток. При использовании в имплантатах спинного мозга предшественников нейрональных клеток, обработанных антителами против олигодендроцитов, с последующим мечением вторичными антителами и детекцией флуоресценции последние обнаруживаются в зоне прямой трансплантации. Анализ морфологии спинного мозга крыс указывает, что технология имплантации матриц в спинной мозг и их состав обеспечивают стабильность губчатой конструкции в течение 4-х недель, жизнеспособность пересаженных предшественников нейрональных и олигодендритных клеток, отсутствие выраженной воспалительной реакции в месте имплантации, формирование межсинаптических соединений при межклеточном контакте. Такая картина подтверждает субстратную реконструкцию спинного мозга в месте разрыва в виде вновь образованной нервной ткани.

Исследование диспергатов спинного мозга показало, что в образцах присутствуют GFP-меченные клетки. Результаты показывают стабильную экспрессию GFP через 3 и 4 недели после трансплантации в зоне повреждения СМ, что указывает на способность к хоумингу трансплантированных клеток в зоне повреждения. Наличие зеленого свечения указывает, что трансплантированные клетки функционируют и дифференцируются в нейрональном и глиальном направлениях.

Анализ неврологического дефицита у крыс после полной транссекции спинного мозга показывает, что трансплантация бесклеточной коллаген-хитозановой матрицы в диастаз спинного мозга на уровне IX грудного позвонка приводит к заметному сокращению объема нарушений, восстанавливая функции тазовых органов в полном объеме, а также обеспечивает 5-6 уровни восстановления моторных и сенсорных функций спинного мозга в течение 20 недель наблюдения (табл.1,2). Имплантация в диастаз спинного мозга коллаген-хитозановой подложки с 100 тыс. предшественниками нейрональных клеток мыши приводит к практическому полному устранению нейродефицита, достигая в течение 20 недель 20 уровня восстановления (табл. 1, 2).

Таблица 1

Критерии неврологического анализа при полной транссекции спинного мозга BBB Locomotor Rating Scale

Уровень	Описание
0	Движения в нижних конечностях не наблюдаются
1	Легкое движение в 1 или 2 суставах, обычно бедренном и/или коленном
2	Широкие движения в 1 суставе Или Широкие движения в 1 суставе и легкие движения в 1 другом суставе
3	Широкие движения в 2 суставах
4	Легкие движения во всех 3 суставах нижней конечности
5	Легкие движения в 2 суставах и широкие движения в третьем суставе нижней конечности
6	Широкие движения в 2 суставах и легкие движения третьем суставе нижней конечности
7	Широкие движения во всех 3 суставах нижней конечности
8	«Подметательное» движение без опоры на конечность или Фиксация ступни на поверхности без опоры на нее
9	Фиксация ступни на поверхности с опорой на нее только при стоянии (без движения) или Случайное, частое или постоянное ступание на дорсальную поверхность лапы с опорой на нее, при отсутствии ступания на подошвенную поверхность лапы (ступни).
10	Случайные ступания с опорой на подошвенную поверхность лапы, нет координации при движении передних и задних конечностей
11	От частого до постоянного ступания с опорой на подошвенную поверхность лапы, нет координации при движении передних и задних конечностей
12	От частого до постоянного ступания с опорой на подошвенную поверхность лапы, случайная координация передних и задних конечностей при движении
13	От частого до постоянного ступания с опорой на подошвенную поверхность лапы, частая координация передних и задних конечностей при движении
14	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; при выполнении движения лапа преимущественно ротирована (кнутри или кнаружи) – в начале контакта лапы с поверхностью пола, а также перед ее поднятием с поверхности Или Частое ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении, случайное ступание с опорой на дорсальную поверхность лапы
15	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное не убирает или случайно убирает пальцы ступни при движении конечности вперед (при плавании); при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола.
16	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное часто убирает пальцы ступни при движении конечности вперед (но не всегда) (при плавании); при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола и ротированное при отнятии стопы от пола.
17	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное часто убирает пальцы ступни при движении конечности вперед (но не всегда) (при плавании); при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола и при отнятии стопы от нее.
18	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное всегда убирает пальцы ступни при движении конечности вперед (при плавании); при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола и при отнятии стопы от нее.
19	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное всегда убирает пальцы ступни при движении конечности вперед (при плавании); при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола и при отнятии стопы от нее; хвост постоянно опущен вниз.
20	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении; животное всегда убирает пальцы ступни при движении конечности вперед; при выполнении движения лапа занимает параллельное телу положение при контакте ступни с поверхностью пола и при отнятии стопы от нее; хвост постоянно поднят вверх, наблюдается нестабильность туловища.
21	Постоянное ступание с опорой на подошвенную поверхность лапы, постоянная координация передних и задних конечностей при движении (при плавании); животное всегда убирает пальцы ступни при движении конечности вперед; лапа всегда занимает параллельное телу положение; хвост постоянно поднят вверх, наблюдается нестабильность туловища, туловище стабильно.

Таблица 2

Результаты неврологического анализа при полной транссекции спинного мозга и трансплантации коллаген-хитозановой матрицы с предшественниками нейрональных клеток мыши (PNCm)

Задняя конечность\ Неделя			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Уровень нейродефицита	Опытная группа (с PNCm)	Левая лапа	0	1	2,5	5	7	7	7,5	9	10	11,5	12,5	13	14,5	16	19	19,5	19,5	19,5	-	-
		Правая лапа	0	1	1	4	4,5	5,5	7	8,5	10,5	11,5	12,5	13	14,5	16	19	19,5	19,5	19,5	-	-
Уровень нейродефицита	Контрольная группа (без PNCm)	Левая лапа	0	0	0,5	1,2	1,8	3,4	4,8	5	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
		Правая лапа	0	0,4	0,8	0,8	2,2	4,4	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8

Последние исследования показывают, что включение в состав имплантируемой конструкции аминированных полисахаридных полимеров в состоянии компактизации до наноразмеров предупреждает прямые контакты иммунокомпетентных клеток с аллогенными или ксеногенными клетками нервной ткани, включенными в состав имплантата, что существенно снижает иммунологический конфликт в этой привилегированой зоне [1,2,3]. Важно заметить, что трансплантация эмбриональных клеток спинного мозга человека в зону повреждения СМ крысы выявляет высокую жизнеспособность донорских клеток в зоне трансплантации в течение нескольких месяцев. Это подтверждается иммуногистохимическими реакциями на молекулярные маркеры. При этом пересадка клеточной массы в острый период после травмы приводит к снижению на 10% их жизнеспособности, достигая 83%. Очень важным результатом стал факт выбора матрицы для трансляции клеточной массы.

Иммунофлуоресцентный анализ нейротрансмиттеров контрольных серийных срезов головного отдела спинного мозга крысы через 20 недель после его полной транссекции (надтрансплантационная и трансплантационная зоны) показывает, что межуточная ткань заполнена ядерной клеточной массой материнского спинного мозга, активно экспрессирующей GABA, acetylcholine and serotonin. Число таких клеток имеет равномерный характер распределения от центра через зону трансплантата (рис.1 (здесь и далее см. обл. 2)). Кроме того зона трансплантата содержит большое количество вновь образованных микрокапилляров, содержащих тела эритроцитов с эффектом аутофлуоресценции. Количество ядросодержащих клеток материнского спинного мозга в трансплантате уменьшается по направлению к хвостовому отделу (рис. 2). В хвостовой зоне спинного мозга (ниже трансплантата) число ядросодержащих клеток существенно меньше, чем в головной зоне и в контрольном трансплантате. Тем не менее, жизнеспособные клетки экспрессируют нейротрансмиттеры GABA, acetylcholine and serotonin (рис. 3). Исследование опытных образцов спинного мозга, содержащих кроме нейронального микроокружения факторов роста 100 тыс. предшественников нейрональных клеток мыши, показало, что со стороны трансплантата регистрируется спрутинг клеток, продуцирующих GFP, в зону центрального конца материнского спинного мозга. Трансляция ядросодержащих клеток сопровождается экспрессией нейромедиаторов GABA, acetylcholine and serotonin (рис. 4). Детальный серийный анализ срезов собственно клеточного трансплантата в спинном мозге указывает на богатое содержание жизнеспособных нейронов, продуцирующих GFP и одновременно экспрессирующих нейромедиаторы. Трансплантированная клеточная масса помимо пришедших материнских нейрональных клеток занимает весь объем коллаген-хитозановой подложки (рис. 5). В хвостовой части спинного мозга опытной группы животных регистрируется сниженное число ядросодержащих клеток с экспрессией и без экспрессии нейромедиаторов. Изучение серийных срезов ниже коллаген-хитозанового клеточного трансплантата (хвостовой отдел спинного мозга) выявляет слабый феномен спрутинга GFP-клеток (рис. 6).

Выводы:

1. Коллаген-хитозановая матрица, содержащая в своем составе факторы нейрогенной дифференцировки и предшественники нейрональных клеток, пригодна для имплантации с целью восстановления функций поврежденного спинного мозга.

2. Пересадка бесклеточной коллаген-хитозановой подложки при полной экспериментальной транссекции спинного мозга сопровождается активным спрутингом материнской клеточной массы нейронального происхождения, активно экспрессирующей маркеры нейрональной дифференцировки и нейротрансмиттеры.

3. Такая пересадка сопровождается частичным восстановлением моторных, сенсорных и вегетативных функций спинного мозга, достигая уровня сокращения нейродефицита, равного 5,6 баллов по системе BBB scale.

4. Трансплантация коллаген-хитозановой матрицы, содержащей 100 тысяч предшественников нейрональных клеток, сопровождается в течение 20 недель сохранением их жизнеспособности, образованием многочисленных нейронов, формирующих межсинаптические связи, экспрессирующих помимо нейрональных маркеров медиаторы передачи нервного сигнала. Пересаженная клеточная масса обнаруживает трансляцию своих аксонов в сторону ростального отрезка материнского спинного мозга, выходя за пределы трансплантата. Хвостовая часть спинного мозга после полного его пересечения демонстрирует сниженное количество жизнеспособных нейронов и элементов макроглии со слабыми признаками спрутинга пересаженных клеток из зоны трансплантата в каудальную часть спинного мозга.

5. Трансплантация матрицы, содержащей предшественники нейронов, приводит к существенному восстановлению утраченных моторных и сенсорных функций спинного мозга, достигая уровня сокращения нейродефицита, равного 19,5 баллов по шкале BBB scale. Присутствие биополимера хитозана в трехмерной структуре имплантационной под-

ложки, содержащей анионные наноструктурирующие агенты, такие как гепарин, хондроитинсульфат, гиалуронат, подтверждает исследования [9,11,17,18,23,30] о их активной роли не только в поддержании длительной жизнеспособности предшественников нейрональных клеток, их дифференцировки, но и активной трансляции аксональных окончаний через глиальный блок в месте повреждения спинного мозга, контактов между аксонами и элементами макроглии.

Литература

1. Применение полисахаридной нейрональной матрицы при лечении экспериментальной спинальной травмы / И.Н. Большаков [и др.]// Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.– 2012.– Т. 15.– №1.– С. 34–42.

2. Коллаген-хитозановая матрица для культивирования и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток в клетки нейрональной природы. Маркерный анализ / И.Н. Большаков [и др.]// Фундаментальные исследования.– 2012.– №1.– С. 18–23.

3. Трансплантация клеточной полисахаридной подложки при частичном спинальном разрыве у крыс. Динамический неврологический контроль / И.Н. Большаков [и др.] // Фундаментальные исследования.– 2012.– №2.– С. 31–34.

4. Функции культивируемых эмбриональных клеток на коллаген-хитозановой матрице / А.В. Еремеев [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.– 2009.– № 4.– С. 55–62.

5. Жизнеспособность и функции плюрипотентных клеток и фибробластов дермально-эпидермального слоя животных в условиях их культивирования на коллаген-хитозановых покрытиях / А.В. Еремеев [и др.] // Сиб. мед.обозрение.– 2008.– №6.– С. 24–27.

6. Andrews, M.R. Evaluation of olfactory ensheathing and Schwann cells after implantation into a dorsal injury of adult rat spinal cord / D.J. Andrews, D.J. Stelzenr // J. Neurotrauma.– 2007.– V.24.– P. 1773–1792.

7. Basso, D.M. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats / D.M. Basso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan // J. Neurotrauma.– 1995.– V.12.– P. 1–21.

8. Baumann, M.D. Intrathecal delivery of a polymeric nanocomposite hydrogel after spinal cord injury / M.D. Baumann, C.E. Kang, C.H. Tator, M.S. Shoichet // Biomaterials.– 2010.– V.31.– P. 7631–7639.

9. Cheng, H. Laminin-incorporated nerve conduits made by plasma treatment for repairing spinal cord injury / H. Cheng, Y.C. Huang, P.T. Chang, Y.Y. Huang// Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2007.– V. 357.– P.938–944.

10. Survival and migration of human and rat olfactory ensheathing cells in intact and injured spinal cord / C. Deng [et al.] // J. Neurosci. Res.– 2006.– V.83.– P.1201–1212.

11. Eremeev, A.V. Patent RU. 2010. Method for producing a neural matrix / A.V. Eremeev, A.V. Svetlakov, I.N. Bol'shakov, Ju.I. Sheina, A.M. Polstyanoy. PCT/ RU2011/000213 № WO/2011/142691.

12. Fitch, M.T. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure / M.T. Fitch, J. Silver // Exp Neurol.– 2008.– V.209.– P.294–301.

13. Franssen, E.H.P. Olfactory ensheathing glia: their contribution to primary olfactory nervous system regeneration and their regenerative potential following transplantation into the injured spinal cord / E.H.P. Franssen, F.M. de Bree, J. Verhaagen // Brain Res. Rev.– 2007.– V.56.– P.236–258.

14. Gros, T. Regeneration of long-tract axons through sites of spinal cord injury using templated agarose scaffolds / T. Gros, J.S. Sakamoto, A. Blesch, L.A. Havton, M.H. Tuszynski // Biomaterials.– 2010.– V.31.– P. 6719–6729.

15. Poly(D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds seeded with Schwann cells genetically modified to secrete a bifunctional neurotrophin implanted in the completely transected adult rat thoracic spinal cord / A. A. Hurtado [et al.] // Biomaterials.– 2006.– V.27.– P.430–442.

16. Li, X. The effect of neurotrophin-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells / X. Li, Z. Yang, A. Zhang // Biomaterials.– 2009.– V.30.– P.4978–4985.

17. Li, X.G. Studies on repairing of hemisected thoracic spinal cord of adult rats by using a chitosan tube filled with alginate fibers / X.G. Li, Z.Y. Yang, Y. Yang // Prog. Nat. Sci.– 2006.– V.16.– P.1051–1055.

18. Li, X.G. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats / X.G. Li, Z.Y. Yang, A.F. Zhang, T.L. Wang, W.C. Chen// Biomaterials.– 2009.– V.30.– P.1121–1132.

19. Olfactory ensheathing cells do not exhibit unique migratory or axonal growth-promoting properties after spinal cord injury / P. Lu [et al.] // J. Neurosci.– 2006.– V.26.– P.11120–11130.

20. Multiple-channel scaffolds to promote spinal cord axon regeneration / M.J. Moore [et al.] // Biomaterials.– 2006.– V.27.– P.419–429.

21. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury / S. Okada [et al.] // Nat. Med.– 2006.– V.12.– P.829–834.

22. In vitro behavior of neural stem cells in response to different chemical functional groups / Y.-J. Ren [et al.]// Biomaterials.– 2009.– V.30.– P.1036–1044.

23. Thuret, S. Therapeutic interventions after spinal cord injury / S. Thuret, L.D.F. Moon, F.H. Gage // Nat. Rev. Neurosci.– 2006.– V.7.– P.628–643.

24. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering / A. Wang [et al.]// Biomaterials.– 2011.– V.32.– P. 5023–5032.

25. Wang, D.D. The astrocyte odyssey / D.D. Wang, A. Bordey // Progress in Neurobiol.– 2008.– V.86.– P.342–367.

26. Cograft of neural stem cells and schwann cells overexpressing TrkC and neurotrophin-3 respectively after rat spinal cord transaction / J.-M. Wang [et al.] // Biomaterials.– 2011.– V.32.– P.7454-7468.

27. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury / J. Wu [et al.] // Cell Transplantation.– 2012.– V.21.– P.33–37.

28. Synaptic transmission of neural stem cells seeded in 3-dimensional PLGA scaffolds / Yi. Xiong [et al.]// Biomaterials.– 2009.– V.30.– P.3711–3722.

29. Yang, Z. The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells / Z. Yang, H. Duan, H. Mo, H. Qiao, X. Li // Biomaterials.– 2010.– V.31.– P. 4846–4854.

30. Yiu, G. Glial inhibition of CNS axon regeneration. Nature reviews / G. Yiu, Z.G. He // Neuroscience.– 2006.– V.7.– P. 617–627.

References

1. Bol'shakov IN, Eremeev AV, Svetlakov AV, Sheina YuI, Rendashkin IV, Polstyanoy AM, et al. Primenenie polisakharidnoy neyronal'noy matritsy pri lechenii eksperimental'noy spin-

al'noy travmy. Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii. 2012;15(1):34-42. Russian.

2. Bol'shakov IN, Eremeev AV, Sheina YuI, Polstyanoy AM, Karapetyan AM, Ignatov AV, et al. Kollagen-khitozanovaya matritsa dlya kul'tivirovaniya i differentsirovki embrional'nykh stvolovykh kletok v kletki neyronal'noy prirody. Markernyy analiz. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;1:18-23. Russian.

3. Bol'shakov IN, Krivopalov VA, Kaptyuk GI, Karapetyan AM, Ignatov AV. Transplantatsiya kletochnoy polisakharidnoy podlozhki pri chastichnom spinal'nom razryve u krys. Dinamicheskiy nevrologicheskiy kontrol'. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;2:31-4. Russian.

4. Eremeev AV, Svetlakov AV, Bol'shakov IN, Vlasov AA, Arapova VA. Funktsii kul'tiviruemykh embrional'-nykh kletok na kollagen-khitozanovoy matritse. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2009;4:55-62. Russian.

5. Eremeev AV, Svetlakov AV, Bol'shakov IN, Vla-sov AA, Arapova VA. Zhiznesposobnost' i funktsii plyuripotentnykh kletok i fibroblastov dermal'no-epidermal'nogo sloya zhivotnykh v usloviyakh ikh kul'tivirovaniya na kollagen-khitozanovykh pokrytiyakh. Sib. med.obozrenie. 2008;6:24-7. Russian.

6. Andrews MR, Stelzenr DJ. Evaluation of olfactory ensheathing and Schwann cells after implantation into a dorsal injury of adult rat spinal cord. J. Neurotrauma. 2007;24:1773-92.

7. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J. Neurotrauma. 1995;12:1-21.

8. Baumann MD, Kang CE, Tator CH, Shoichet MS. Intrathecal delivery of a polymeric nanocomposite hydrogel after spinal cord injury. Biomaterials. 2010;31:7631-9.

9. Cheng H, Huang YC, Chang PT, Huang YY. Laminin-incorporated nerve conduits made by plasma treatment for repairing spinal cord injury. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007;357:938-44.

10. Deng C, Gorrie C, Hayward I, Elston B, Venn M, Mackay-Sim A, Waite P. Survival and migration of human and rat olfactory ensheathing cells in intact and injured spinal cord. J. Neurosci. Res. 2006;83:1201-12.

11. Eremeev AV, Svetlakov AV, Bol'shakov IN, Sheina JuI, Polstyanoy AM, inventors. Method for producing a neural matrix Russian Federation patent RU. WO/2011/142691. 2010. Russian.

12. Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. Exp Neurol. 2008;209:294-301.

13. Franssen EHP, de Bree FM, Verhaagen J. Olfactory ensheathing glia: their contribution to primary olfactory nervous system regeneration and their regenerative potential following transplantation into the injured spinal cord. Brain Res. Rev. 2007;56:236-58.

14. Gros T, Sakamoto JS, Blesch A, Havton LA, Tuszynski MH. Regeneration of long-tract axons through sites of spinal cord injury using templated agarose scaffolds. Biomaterials. 2010;31:6719-29.

15. Hurtado A, Moon LD, Maquet V, Blits B, Jer rôme R, Oudega M. Poly (D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds seeded with Schwann cells genetically modified to secrete a bifunctional neurotrophin implanted in the completely transected adult rat thoracic spinal cord. Biomaterials. 2006;27:430-42.

16. Li X, Yang Z, Zhang A. The effect of neurotrophin-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. Biomaterials. 2009;30:4978-85.

17. Li XG, Yang ZY, Yang Y. Studies on repairing of hemisected thoracic spinal cord of adult rats by using a chitosan tube filled with alginate fibers. Prog. Nat. Sci. 2006;16:1051-5.

18. Li XG, Yang ZY, Zhang AF, Wang TL, Chen WC. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats. Biomaterials. 2009;30:1121-32.

19. Lu P, Yang H, Culbertson M, Graham L, Roskams AJ, Tuszynski MH. Olfactory ensheathing cells do not exhibit unique migratory or axonal growth-promoting properties after spinal cord injury. J. Neurosci. 2006;26:11120-30.

20. Moore MJ, Friedman JA, Lewellyn EB, Mantila SM, Krych AJ, Ameenuddin S, et al. Multiple-channel scaffolds to promote spinal cord axon regeneration. Biomaterials. 2006;27:419-29.

21. Okada S, Nakamura M, Katoh H, Miyao T, Shimazaki T, Ishii K, Yamane J, Yoshimura A, Iwamoto Y, Toyama Y, Okano H. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. Nat. Med. 2006;12:829-34.

22. Ren Y-J, Zhang H, Huang H, Wang X-M, Zhou Z-Y, Cui F-Z, An Y-H. In vitro behavior of neural stem cells in response to different chemical functional groups. Biomaterials. 2009;30:1036-44.

23. Thuret S, Moon LDF, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. Nat. Rev. Neurosci. 2006;7:628-43.

24. Wang A, Tang Z, Park I-H, Zhu Y, Patel S, Daley GQ, Li S. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering. Biomaterials. 2011;32:5023-32.

25. Wang DD, Bordey A. The astrocyte odyssey. Progress in Neurobiol. 2008;86:342-67.

26. Wang J-M, Zeng Y-S, Wu J-L, Li Y, Teng YD. Cograft of neural stem cells and schwann cells overexpressing TrkC and neurotrophin-3 respectively after rat spinal cord transection. Biomaterials. 2011;32:7454-68.

27. Wu J, Sun T, Ye C, Yao J, Zhu B, He H. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury. Cell Transplantation. 2012;21:33-7.

28. Xiong Yi, Zeng Y-S, Zeng C-G, Du B-ling, He L-M, Quan D-P, Zhang W, Wang J-M, Wu J-L, Li Y, Li J. Synaptic transmission of neural stem cells seeded in 3-dimensional PLGA scaffolds. Biomaterials. 2009;30:3711-22.

29. Yang Z, Duan H, Mo L, Qiao H, Li X. The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. Biomaterials. 2010;31:4846-54.

30. Yiu G, He ZG. Glial inhibition of CNS axon regeneration. Nature reviews. Neuroscience. 2006;7:617-27.

Исследования выполнены при поддержке гранта ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого МЗ РФ (2009), грантов государственного фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (гос.контракты: №6746р/9167 от 10.04.2009г., № 8775 р/13993 от 11.01.2011 г., № 10494 р/16892 от 08.06.2012).

Раздел IV

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.2

ИНТЕГРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Д.И. КИЧА*, А.С. МАКАРЯН*, И.В. ПАЧГИН**

**ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д.6, г. Москва, Россия, 117198*
***Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Кемеровской области, ул. Красноармейская, 136, г. Кемерово, Россия, 650000*

Аннотация. В статье рассматриваются практические и теоретические вопросы интеграции в здравоохранении, проблемы интеграционной составляющей политики реформирования здравоохранения, как условия для глобализации. В статье изложен опыт и выявленные закономерности и тенденции интеграции в деятельности отдельных секторов здравоохранения и страхования Применены методы статистической обработки, социологических экспертных мнений, логического и контент- анализа литературы и официальных отчетов Министерства здравоохранения и фондов обязательного медицинского страхования. Выявлено несколько пусковых признаков создания интегрированной системы здравоохранения. Определены приоритеты для групп населения и заболеваний, которые отвлекают высокие расходы на здравоохранение; намечается междисциплинарный характер организации работы врачебных кадров, интеграции первичной и специализированной медицинской помощи и др.. Интеграционные процессы представляются как многоуровневая модернизация систем здравоохранения одного или нескольких государств, как ответа на ухудшающееся состояние общественного здоровья: хронизация заболеваний, постарение населения, относительная однородность внешних факторов риска для здоровья. Предлагается рассматривать интеграцию в здравоохранении в аспекте совершенствования внешнего и внутреннего процесса функционирования и управления медицинскими организациями, фондами обязательного медицинского страхования. В выводах подчеркивается акцент на оптимизацию структурно-функциональных основ деятельности органов и организаций здравоохранения и медицинского страхования, значимость для стратегии развития интеграции в охране здоровья общества.

Ключевые слова: здравоохранение, интеграция, модернизация, глобализация, инновация, медицинское страхование.

INTEGRATION PROCESSES in the HEALTH CARE

D.I. KICHA, A.S. MAKARYAN, I.V. PACHGIN

Friendship's People University of Russia, 117198, Russia, Moscow, st. Maclay, 6
Territorial Fund of obligatory medical insurance of the Kemerovo region, 650000, Russia, Kemerovo, Red Army Street, 136

Abstract. In this paper practical and theoretical questions of integration in health care, problems of integration making policy of reforming of health care, as conditions for globalization are considered. This paper presents experience and the revealed regularities and integration tendencies in activity of separate sectors of health care and insurance. The methods of statistical processing, sociological expert opinions, logical and a content - the analysis of literature and official reports of Ministry of Health and funds of obligatory medical insurance are applied. Some starting signs of creation of the integrated health system are revealed. Priorities for groups of the population and diseases which distract high expenses on health care are defined; interdisciplinary character of the organization of work of medical shots, integration of primary and specialized medical care, etc. are planned. Integration processes are represented as multilevel modernization of health systems of one or several states, as answer to a worsening condition of public health: chronic diseases, population ageing, relative uniformity of external risk factors for health. It is offered to consider integration in health care in aspect of improvement of external and internal process of functioning and management of the medical organizations, funds of obligatory medical insurance. The conclusions emphasize the optimization of structural and functional basis of the activity of the organizations of health care and health insurance, the importance of the development strategy for integration in the health of society.

Key words: health care, integration, modernization, globalization, innovation, medical insurance.

Введение. Модернизация в здравоохранении любой страны, как процесс улучшения (совершенствования) лечебно-профилактической помощи населению, происходит постоянно. Если коснуться оценки различных временных и типовых видов совершенствования здравоохранения России, то становится очевидным, что они затрагивали отдельные виды, структуры или функции здравоохранения. От недооценки системного подхода происходило снижение ожидаемых результатов и эффективности предпринимаемых мероприятий. Причины таких явлений, по нашим

оценкам, кроются в том, что модернизационные меры затрагивали преимущественно отдельные участки системы здравоохранения.

Развитие настоящей программы модернизации здравоохранения России отличается своей масштабностью, затрагивающей все уровни лечебно-профилактической помощи посредством информатизации, кадровых ресурсов и ремонтно-коммунального обеспечения. Анализ хода приоритетного национального проекта «Здоровье» вскрывает отсутствие интеграционной составляющей политики реформирования здравоохранения, ограниченность ее рамок преимущественно финансово-техническим направлением.

Материалы и методы исследования. Представлен фрагмент результатов анализа материалов деятельности здравоохранения и обязательного медицинского страхования с позиций оценки проявляющихся тенденций интеграции и глобализации. Применены методы статистической обработки, социологических экспертных мнений, логического и контент- анализа литературы и официальных отчетов Министерства здравоохранения и фондов обязательного медицинского страхования. В статье изложен опыт и выявленные закономерности и тенденции интеграции в деятельности отдельных секторов здравоохранения и страхования.

Результаты и их обсуждение. Здравоохранение развитых стран мира, преимущественно Европейского региона, на протяжении более чем полувека демонстрирует инновационные технологии в создании новых типов, форм и систем организации медицинской помощи [4,7]. Между тем, результаты проведенных оценок показывают, что повсеместные требования децентрализации и конкуренции при организации оказания медицинской помощи порождают дезинтеграционные процессы в здравоохранении. Когда конечный продукт обладает специфическими свойствами медицинской услуги, а само производство медицинских услуг заключено в одном персональном производителе – враче, эти требования должны быть подвергнуты глубокому анализу.

Оценки показывают, что интеграция в здравоохранении во многом заключается в согласованной реорганизации технологических процессов и структуры оказания медицинских услуг более логичным завершенным образом. Словари определяют интеграцию как объединение частей в целое, единство элементов целого. Таким образом, «интеграция в здравоохранении может подразумевать объединение всех секторов лечебно-профилактической помощи на принципах системности и комплексности, с целью достижения максимального эффекта при условии минимальных финансовых затрат». В то же время, постепенная оптимизация интегрирования на уровне национальных систем здравоохранения ведет к созданию условий для глобализации.

Очевидно, что главная цель модернизации здравоохранения России – повышение доступности и качества медицинской помощи для широких слоев населения, может быть достигнута путем активизации интеграционных процессов. Эти действия представляются крайне важными, так как существование различных типов здравоохранения по формам собственности, территориальным разграничениям, государственно-правовым основам само по себе является дезинтеграционным. Нужны определенные усилия по интеграции этих подсистем (муниципальной, федеральной, ведомственной, частной и, в определенной мере, территориальной) и нацеливании их на результат в виде запрограммированного качества общественного здоровья. Это под силу только государству, которое путем законодательных, нормативных и финансовых мер способно инициировать процессы интеграции в здравоохранении.

По данным проведенных аналитических оценок интеграция в здравоохранении может рассматриваться как внутренний процесс функционирования и управления медицинской организации. С другой стороны, интеграция может рассматриваться на уровне системы здравоохранения одного или нескольких государств, когда объединяются ресурсы, технологии и инфраструктура. Имеется и третья сторона интеграции медицинской помощи, которая по данным исследований и нашего опыта, диктуется состоянием общественного здоровья: хронизация заболеваний; демографические сдвиги (постарение населения); полиэтиологичность распространяющихся заболеваний; однородность внешних факторов риска для здоровья; структурный дисбаланс между амбулаторным и стационарным сектором. Эти проблемы представляют наибольшую угрозу общественному здоровью и увеличивают расходы, снижая экономическую эффективность здравоохранения любой страны.

Нынешняя картина заболеваемости населения в странах европейского пространства имеет ряд последствий для реформ сектора здравоохранения [8,9]. Без интеграции отдельные службы здравоохранения имеют весьма ограниченные возможности для влияния на эти процессы, реагировать на измененную картину заболеваемости, демографического состояния населения и рисков для здоровья, не замыкаясь в ограниченных рамках, существовавших до изменений, повышая степень влияния на причины этих тенденций. В исследованиях ученых и специалистов выражается уверенность в том, что интеграция в области медицинского обслуживания может способствовать системам здравоохранения адаптировать предоставляемые медицинские услуги к потребностям общества, повысить результативность лечебно-профилактической помощи и оптимизировать расходы. Нет сомнения, что процесс интеграции и планирования перспектив развития здравоохранения должен включать население и опираться на участие населения [1,2].

При анализе состояния и возможностей интеграции в отечественном здравоохранении и здравоохранении некоторых стран Евросоюза, по публикациям и собственному опыту, нами выявлено несколько пусковых признаков создания интегрированной системы здравоохранения : определяются приоритеты для групп населения и заболеваний, которые отвлекают высокие расходы на здравоохранение; намечается междисциплинарный характер организации работы врачебных кадров, интеграции первичной и специализированной медицинской помощи; создаются центры высокотехнологичной медицинской помощи и консультативно-диагностические центры; с определенной оговоркой можно отнести систему ОМС, которая создает финансовые условия интеграции медицинской помощи.

В результате, даже при отсутствии специальной контролирующей организации (хотя в России есть административные и финансовые органы на всех уровнях здравоохранения) между всеми участниками и секторами лечебно-диагностического процесса складываются и формируются достаточно прочные партнерские отношения, создается так называемая, «виртуальная» интегрированная система медицинского обслуживания, хотя подсистемы здравоохранения в разной степени фрагментированы.

Возможно, именно московское здравоохранение в последнее время пошло именно по такому пути, объединяя и переподчиняя управление дерматовенерологической, пси-

хоневрологической, стационарной и амбулаторно-поликлинической помощью. Эти реформы будут эффективны и доведены до конца, если будут разработаны функциональные зоны ответственности, показатели интегративной результирующей эффективности, маршрутизация потоков пациентов, комплексные интегрирующие программы подготовки персонала, интегрирующие медицинские информационные системы.

Важнейшим решением, продиктованным результатами наших комплексных исследований, был переход медицинской организации на работу по типу «специализированных центров», интегрирующих режим работы всех подразделений. По разработанному алгоритму были проведены структурно-функциональные трансформации МО, в ходе которых дифференцированы крупные специализированные центры: центр острого и хронического гемодиализа; онкологический центр лечения, профилактики и мониторинга; центр хирургии печени и поджелудочной железы; центр телемедицины и информационных технологий и др.

Работа центров обеспечивает функционирование всех лечебно-диагностических подразделений и характеризуется высоким уровнем интеграции и преемственности, снижает экономические издержки, упрощает контроль качества и вводит стратегические методы управления развитием МО.

В заключение следует отметить, что тенденция образования медицинских центров в составе крупной многопрофильной больницы определяет приоритеты развития высоких медицинских технологий на основе интеграционной медицинской помощи. Прежде всего, важным требованием является вскрытие побудительных причин интеграции в здравоохранении и анализ уровневых характеристик интеграционных процессов в здравоохранении.

Реформы здравоохранения в странах Евросоюза демонстрируют эволюционное развитие интегративных процессов большинства национальных европейских систем здравоохранения с ослаблением государственных функций и появлением институтов, осуществляющих организацию и управление потреблением медицинской помощи [4,5,8]. Таким образом возникают тенденции процессов, как интеграции, так и глобализации в здравоохранении.

Интеграция становится важной темой для исследований зарубежных ученых [6], в которых затрагиваются приоритетные проблемы развития практических навыков и компетенций интеграции у медицинского персонала. Отмечены вопросы развития таких компетенций медицинского персонала как сотрудничество врачей клинических специальностей, разработки соответствующих руководств, внедрение разработок в локальных условиях и их адаптация, анализ и адресность интеграционных положений, оценки результатов.

То, что интеграцию необходимо начинать на уровне межсекторального – между различными медицинскими службами, содействия, доказано нами в исследованиях путей расширения функциональных обязанностей *врачей общей практики (семейных врачей)* (ВОП(СВ) [1,2]. Позже в работах других специалистов было подтверждено расширение функций ВОП(СВ) за счет врачей-специалистов неврологов, хирургов, терапевтов, окулистов и др. На этой основе были инициированы процессы интеграции и преемственности в работе с пациентами звена первичной медико-санитарной службы. Таким образом, возникают особенности тенденций процессов глобализации в здравоохранении, которые связаны с заболеваемостью населения и различиями в технологиях медицинской помощи, требующими интеграции [3,9].

Выводы:

1.Интегарция в сфере здравоохранения и обязательного медицинского страхования представляется как естественный ответ на негативные тенденции в здоровье населения, в частности, хронизации патологии.

2. Интеграция в здравоохранении в определенной мере может компенсировать ослабление государственных функций и появление взаимно объединяющих лечебно-диагностические службы функций.

3. Интеграция и глобализация сопровождается появлением институтов, осуществляющих организацию и управление потреблением медицинской помощи, ресурсов здравоохранения и медицинских технологий.

4.Наибольший интерес представляет интеграция медико-социальных секторов и кластеров здравоохранения и обязательного медицинского страхования.

5.Оптимизация структурно-функциональных основ деятельности органов и организаций здравоохранения и медицинского страхования представляет наибольшую значимость для стратегии развития интеграции в охране здоровья общества.

6.Развитие и внедрение руководств по интеграции в области практической медицины и развития компетенций медицинского персонала само по себе требует объединения усилий различных специалистов здравоохранения, медицинского страхования и социальной сферы.

Литература

1. Приоритетные основы развития общей (семейной) врачебной практики в городах с региональными особенностями / Д.И. Кича [и др.] // Объединенный медицинский журнал.– 2003.– Т.2.– №5.– С.4–7.

2. Характеристика деятельности врачей-терапевтов участковых г. Ханты-Мансийска и их отношение к введению врачей общей практики / Д.И. Кича [и др.] // Объединенный медицинский журнал.– 2003.– Т.3.– №6.– С. 4-9.

3. Makarian, A.S. Development of health care in terms increasing cooperation. In: Kicha DI, Editors. RUDN, Proceedings of the Scientific Works IV international conference «Problems of public health, hygiene and medicine (by distant technology»; 2010 Apr 22-23; Moscow, Russia / A.S. Makarian.– Moscow: FGBOU VPO Minobrnauki RUDN, 2010.– P. 9–11.

4.Общественное здравоохранение: инновации и права интеллектуальной собственности.– Женева: ВОЗ, 2006.

5.Стратегические приоритеты инновационно–технологического развития России. Под ред. Ю.В.Яковца.– Москва: МФК, 2002.

6.Guest, C. Oxford handbook of Public Health Practice / C. Guest, W. Ricciardi, I. Kawachi, l. Lang.– Oxford: Oxford University Press, 2013.

7. Chernichovsky, D. Health System Reform in Industrialized Democracies: An Emerging Paradigm / D. Chernichovsky // The Milbank Quarterly.– 1995.– T.73.– №3.– P. 339–372.

8. Солтман, Р.Б. Реформы системы здравоохранения в Европе (перевод с англ.) / Р.Б. Солтман, Дж. Фигейрас.– Москва-Женева: ЕРБ ВОЗ, 2000.

9.Working together for health. The World health Report. Geneva: WHO, 2006.

References

1. Kicha DI, Vil'gel'm VD, Belyavskiy DR, Gil'va-nov VA. Prioritetnye osnovy razvitiya obshchey (semeynoy) vrachebnoy

praktiki v gorodakh s regional'nymi osobennostyami. Ob"edinennyy meditsinskiy zhurnal. 2003;2(5):4-7. Russian.

2. Kicha DI, Belyavskiy AR, Kalmykova IV. Kharakteristika deyatel'nosti vrachey-terapevtov uchastkovykh g. Khanty-Mansiyska i ikh otnoshenie k vvedeniyu vrachey obshchey praktiki. Ob"edinennyy medi-tsinskiy zhurnal. 2003;3(6):4-9. Russian.

3. Makarian AS. Development of health care in terms increasing cooperation. In: Kicha DI, Editors. RUDN, Proceedings of the Scientific Works IV international conference «Problems of public health, hygiene and medicine (by distant technology»; 2010 Apr 22-23; Moscow, Russia. Moscow: FGBOU VPO Minobrnauki RUDN; 2010.

4.Obshchestvennoe zdravookhranenie: innovatsii i prava intellektual'noy sobstvennosti. Zheneva: VOZ; 2006. Russian.

5.Strategicheskie prioritety innovatsionno–tekhnologicheskogo razvitiya Rossii. Pod red. Yu.V.Yakovtsa. Moscow: MFK; 2002. Russian.

6.Guest C, Ricciardi W, Kawachi I, Lang l. Oxford handbook of Public Health Practice. Oxford: Oxford University Press; 2013.

7. Chernichovsky D. Health System Reform in Industrialized Democracies: An Emerging Paradigm. The Milbank Quarterly. 1995;73(3):339-72.

8. Soltman RB, Figeyras Dzh. Reformy sistemy zdravookhraneniya v Evrope (perevod s angl.). Moscow-Zheneva: ERB VOZ; 2000. Russian.

9.Working together for health. The World health Report. Geneva: WHO; 2006

УДК: 614-003.1

МАТЕРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ МОТИВАЦИЙ К ПОЛЕЗНОМУ ТРУДУ У РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Г. ДОНЦОВ

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ», ул. Студенческая, 10, г. Воронеж,Россия, 394063

Аннотация. В данной статье приведена методика создания механизма дифференцированной оплаты труда, как действенного фактора в формировании положительных мотиваций к полезному труду у работников учреждений здравоохранения, как фактора, способствующего взаимной заинтересованности различных категорий сотрудников друг в друге и в получении медицинского продукта совместного труда. Найдены подходы к выражению в единой числовой системе принципиально различных показателей конечного результата медицинского производства: объема, качества, своевременности, исхода. Это позволило свести все четыре основные характеристики в один полимерный показатель конечного результата деятельности врача. В результате стало возможным устанавливать дифференцированный размер заработной платы, строго адекватный конечному результату работы врача, включающему объем работы, качество и своевременность медицинской помощи, исход заболевания. Установлены взаимосвязи различных категорий медицинских работников и доли их участия в едином производственном процессе, что позволило в точных пропорциях определять размеры заработной платы по отношению к размеру зарплаты врача. Показана долевая значимость различных факторов на показатели конечного результата медицинского производства. Созданный механизм дифференцированной оплаты труда в современных социально-экономических условиях активизирует деятельность каждого сотрудника, обладающего разными функциями.

Ключевые слова: конечный результат, объем работы, качество, своевременность медицинской помощи, исход заболевания, механизм дифференцированной зарплаты, мотивации к полезному труду.

MATERIAL FACTOR IN THE FORMATION OF MOTIVATION FOR THE USEFUL WORK OF HEALTH WORKERS

V. G. DONTSOV

GBOU VPO " N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy", MZ Russian Federation, 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10

Abstract. In this article the technique of creation of the mechanism of the differentiated compensation as effective factor is given in formation of positive motivation for the useful work of employees of health institutions, as the factor promoting mutual interest of various categories of employees in each other and in receiving a medical product of joint work. Approaches to expression are found in uniform numerical system of essentially various indicators of the final result of medical production: volume, qualities, timeliness, outcome. This allowed to reduce all of the four main characteristics of one polymer indicator of the final result of the activity of a doctor. As a result it became possible to establish a differentiated salary strictly adequate to the final result of work of a doctor, including scope of work, quality and timeliness of medical care, the outcome of the disease. Interrelations of various categories of medical workers and a share of their participation in uniform production are established. This allowed to determine in exact proportions the salary sizes in relation to the size of a salary of a doctor. The share importance of various factors on indicators of the final result of medical production is shown. The created mechanism of the differentiated compensation in modern social and economic conditions stirs up activity of each employee possessing different functions.

Key words: final result, work volume, quality, timeliness of medical care, disease outcome, mechanism of the differentiated salary, motivation to useful work.

Среди трех групп факторов, принимающих участие в формировании мотиваций к полезному труду у медицинских работников, приоритетное место занимают экономико-математические методы. Среди них материальная компенсация полезного труда в размерах адекватных результату труда должна занимать ведущее место [1]. Адекватность оплаты полезного труда имеет два аспекта – это размер заработной платы и соразмерность индивидуальному результату конкретного врача. В последнее время поставлена задача довести средний размер оплаты труда в здравоохранении до уровня средней зарплаты в регионе. Эта задача во многих регионах уже решена, в остальных решается. Что касается создания механизма дифференцированной оплаты труда, то здесь имеется трудность, связанная с объективизацией конечных результатов, с измерением их в единой числовой системе, так как до настоящего времени объем работы выражается количеством пациентов, своевременность – днями, качество – сложным расчетом с применением целого набора признаков. При таком подходе невозможно свести к одному показателю многообразие показателей конечных результатов и, следовательно, невозможно установить строгую объективную и понятную зависимость между размером зарплаты и результатами труда конкретного врача. Может быть, поэтому в последних разработках «Отраслевой системы оплаты труда» рекомендуется пользоваться коэффициентами, которые должен устанавливать главный врача, исходя из собственных, зачастую субъективных, а иногда и из предвзятых представлений о результатах работы врачей.

Исходя из изложенного, мы предприняли попытку создать механизм дифференцированной зарплаты работников медицинских учреждений, позволяющий начислять заработную плату в индивидуальных размерах, строго адекватных полезному труду, отраженному в объеме, качестве, своевременности работы врача и исходе заболевания, а также в обобщающем полимерном показателе [2].

При разработке механизма мы исходили из нескольких принципиальных условий:

– заработная плата каждого сотрудника учреждения должна быть строго соразмерна полезному, реализованному в конечном результате труду;

– на основе экономических взаимоотношений должна быть устроена схема взаимозависимости всех категорий сотрудников друг от друга и от конечного результата. Этим условие должна быть достигнута их взаимозаинтересованность и, за счет этого, смягчены естественные антагонизмы между различными иерархическими группами;

– механизм дифференцированной оплаты труда должен быть неуязвим к субъективному влиянию общественного мнения или волен отдельных руководителей.

Прежде всего для унификации конечных результатов мы дали их определения, которые позволили бы опосредованно, через технологические алгоритмы привести их к измерению в единой числовой системе. В этой связи под объемом работы мы понимаем совокупность врачебных действий на этапах диагностики и лечения больного.

Качеством работы врача при этом является степенно строгости выполнения заранее предопределенного технологического процесса.

Обоснованные сроки определяются из суммарного времени на выполнение всех технологических элементов при условии непрерывности медицинского производства.

Ожидаемым исходом является исход заболевания, который может быть достигнут при качественном выполнении всех элементов технологической цепи.

Полимерным показателем, является цифра объединяющая все четыре показателя выраженные в единой числовой системе измерения.

Универсальным инструментом для измерения всех показателей конечного результата могут явиться технологические алгоритмы по направлениям медицинской врачебной деятельности: кардиологический, пульмонологический, эндокринологический, кардиохирургический и т.д. При создании технологических алгоритмов составляются технологические цепи для каждого направления. Основным условием была полнота содержания алгоритма и универсальность их применения при любой патологии данного направления. Для реализации указанного условия мы исходили из того, что пациент имеет потенциально полный набор заболеваний данного направления и, соответственно этому, требует применения всех врачебных диагностических и лечебных действий.

Вторым непременным условием должно быть разделение технологической цепи на мельчайшие неделимые элементы действий, понимаемые однозначно [2,3].

При создании алгоритмов каждому элементу разрабатываемой технологической цепи на основе экспертных оценок ставится в соответствие определенное количество баллов, В основу таких экспертных оценок положены диагностическая и лечебная значимость результата элементарного врачебного действия и трудозатраты на его производство.

После окончания лечения больного и составления карты больного, в которой описаны все действия врача с помощью алгоритма подсчитывается сумма баллов, которая в количественной мере выражает объем работы и, одновременно, ее качество, являясь их формализованным показателем (Пок).

Для количественной оценки своевременности лечения проводится хронометраж всех врачебных действий на этапах диагностики и лечения, оформления документов, за счет чего вычисляется оптимальный срок. При ускорении или задержке от объемной и качественной стоимости вычисляется сумма баллов в заранее определенном процентном исчислении, в зависимости от конкретной даты окончания лечения.

Таблица 1

Определение показателя своевременности (Пс)

Дни	-3	-2	-1	Опт. срок	+1	+2	+3	+4
% от Пок	+25	+10	+5	0	-5	-10	-25	-50
Пс								

Это количество баллов является *показателем своевременности* (Пс). Суммируя показатели объема, качества и своевременности, получаем Покс, отражающий три основные параметра лечебно-диагностического процессап и трудозатрат врача на его производствьо.

$$Покс=Пок+Пс \quad (1)$$

Для определения *показателя исхода* (Пи) разделяем все нозологические единицы на четыре группы, в соответствие с естественностью исходов, зависящей от тяжести самого заболевания, совеременных возможностей его диагностики и лечения (табл. 2). Сопоставляем ожидаемый и фактический исходы. При их совпадении Пи остается равным нулю. При фактическом исходе превосходящем ожидаемый, исчисляем в процентном отношении сумму баллов от суммы исходов объема, качества и своевременности. При фактическом исходе уступающем ожидаемому, также в процентном отношении вычисляется сумма баллов. В зави-

симости от положительного или отрицательного исхода эти баллы прибавляются, или вычитаются от П окс, образуя *полимерный показатель* (ПП).

$$ПП=Покс+Пи \quad (2)$$

ПП одной цифрой выражает и объем и качество и своевременность работы врача и исход заболевания с возможностью развернуть этот полимерный показатель на составляющие.

Таблица 2

Определение показателя исхода (Пи)

Исход прогноз.	Выздоровление	Вр. утр. труд.	Инвалидность	Сметрь
Исход фактич.	*	*	*	*
% от Покс	0	-10	-50	-100
% от Покс	+10	0	-10	-50
% от Покс	+50	+10	0	-10
% от Покс	+100	+50	+10	0
Пи				

Полимерный показатель одновременно объективно выражает и количество полезного труда врача. Соответственно этому должна быть и оплата труда врача. Месячный фонд врачебной зарплаты подразделения должен быть пропорционален сумме показателей за всех больных, прошедших лечение за месяц. Поэтому надо, во-первых, вычислить отделенческие фонды F (отд).

Нормативы врачебной работы, предусмотренные Министерством здравоохранения, являются мономерными, учитывающими только количество больных, вне зависимости от качества, сроков лечения, исходов заболевания. Для выхода из этой ситуации мы избрали следующий подход. Для каждого k-го отделения больницы составляется структура заболеваний, с пересчетом их общего количества на одну ставку. Затем определяется балльная стоимость каждого лечения больного в оптимальном технологическом исполнении. Общая сумма баллов для количества больных, предусмотренных Министерством здравоохранения, становится бальным полимерным нормативом ПН (точнее бальным эквивалентом Министерского норматива), но уже отражающим в едином числовом (количественном) выражении и объем, и качество, и своевременность, и исход лечения [4].

Имея бальный сопоставимый норматив для каждого отделения, легко определить отделенческие фонды заработной платы, Сумма баллов Sк в каждом k-том отделениями за всех пролеченных больных равна

$$S_K = \sum_{i=1}^{N} Si^K , \quad (3)$$

где: N – количество больных, пролеченных в отделении, S – бальная оценка больного i полимерным показателем. Соотнося (3) с бальным нормативом для этого отделения

$$R_к = S_к/ПН_к, \quad (4)$$

Получим оценку результата работы k-го отделения, учитывающую все составляющие введенного нами полимерного показателя и нормативы Министерства здравоохранения. Деля затем общий фонд больницы Fб в пропорции соответственно результатам работы каждого отделения, получим фонд зарплаты каждого отделения:

$$F_K(отд) = R_K \times Fб / \sum_{j=1}^{K} Ri , \quad (5)$$

где к – количество отделений, на которые распределяется врачебный фонд зарплаты больницы.

Получив фонд заработной платы врачей конкретного отделения, вычисляем *стоимость одного балла* (СБк) в денежном выражении для этого отделения.

$$СБ_к=F_к/S_к \quad (6)$$

Умножая (4) на количество баллов конкретного j-го врача за месяц Sк, получаем его месячную зарплату Zк:

$$Z_к = S_к^i \times СБ_к \quad (7)$$

Описанным образом вычисляем заработную плату врача – непосредственного производителя медицинской продукции. Размер месячной зарплаты точно соответствует конечному результату, выраженному в объеме, качестве, своевременности медицинской помощи и исходе заболевания.

В лечебно-диагностическом процессе, кроме непосредственного производителя, принимают участие и другие категории сотрудников – медицинские сестры, старшие сестры отделений, главная сестра больницы, руководители структурных подразделений и больницы в целом, вспомогательный технический персонал. У каждой из категорий сотрудников есть свои специальные функции, но все они направлены на производство конечного продукта, и поэтому, зарплата любого сотрудника должна, с одной стороны, соответствовать доле его участия в создании конечного результата, с другой стороны – размер зарплаты каждого сотрудника должен зависеть от добротности конечного продукта (объема, качества, своевременности, исхода) и, в-третьих, за счет справедливой адекватной компенсации труда должна быть установлена взаимозависимость всех категорий сотрудников с тем, чтобы создать атмосферу заинтересованности друг в друге, реализуемой в ходе совместного производства конечного продукта.

Исходя из этих сформулированных принципов, мы определяем следующий порядок начисления зарплаты для сотрудников остальных категорий.

С целью объективизации оценки труда медицинских сестер врачи и сестры организовываются в жесткие группы. Для этого врачи условно выстраиваются в рейтинговый ряд (по убывающей от наиболее трудоспособного) по результатам предыдущей работы. Врачи в этом порядке по очереди выбирают себе сестер, в зависимости от деловых и человеческих качеств, причем, конкретная медсестра может отказаться от предложенного ей выбора, на что могут влиять человеческие качества врача. По истечении каждого полугодия процедура организации групп повторяется. Таким образом врачи и сестры побуждаются проявлять не только деловые качества, но и свои личностные качества.

Оценка труда медицинских сестер при вышеописанной системе организации не вызывает затруднений. Количество баллов врача, измеренное объективно, начисляется и соответствующей медицинской сестре. По итогам месяца сестринский фонд каждого подразделения делится на сумму баллов всех сестер отделения, т.е, вычисляется денежная стоимость одного балла сестры в отделении, затем стоимость балла умножается на количество баллов конкретной сестры и, в результате, определяется ее месячная зарплата, которая соответствует доле полезного труда в конечном продукте.

Функции заведующего подразделением больницы направлены на оптимизацию технологического процесса, обучение сотрудников, организационно-методическую, консультативную помощь сотрудникам, планирование, учет работы, контроль, оценку конечного результата. От уровня этих действий зависит возможность коллектива и каждого сотрудника в отдельности работать с наибольшей производительностью и, следовательно, в условиях состязательности между подразделениями, зарабатывать больший фонд заработной платы, что непосредственно влияет на заработок каждого. Разнохарактерность действий заведующего подразделением не позволяет объективно, в количест-

венном выражении, определять долю трудового вклада в конечном продукте, поэтому применяется при исчислении заработной платы следующий подход. Зарплата заведующего Zз определяем путем умножения средней зарплаты врача отделения на отношение окладов заведующего и врача отделения.

$$Z_З = \frac{O_З}{O_В} \times \frac{1}{M_В} \times \sum_{j=1}^{M_В} Z_В \,, \qquad (8)$$

где Мв – количество врачей в данном отделении.

При таком исчислении зарплаты заведующий объективно заинтересован в плодотворности действий всех и каждого врачей с тем, чтобы отделение, в целом, в условиях состязательности с другими подразделениями за счет эффективности работы, смогло получить наибольшую долю из общего фонда зарплаты больницы.

При начислении зарплаты главному врачу больницы исходим из тех же принципов, что и при определении зарплаты заведующего отделением. Вычисляем среднеарифметическое значение месячной зарплаты заведующих подразделениями и, от этой цифры п пропорции должностных окладов, устанавливаем зарплату главного врача.

Заработная плата заместителей главного врача, главной медицинской сестры и секретаря определяется из фактической зарплаты главного врача и рассчитывается, исходя из пропорции их должностных окладов.

Стимулирующий эффект механизма дифференцированной оплаты труда определяется соотношением (Kmax/min) между максимальным и минимальным размерами заработной платы сотрудников и выражается коэффициентом: Kmax/min=Z(max)/Z(min). (9)

В свою очередь на величину коэффициента влияет состояние кадров и объем финансирования. Значение коэффициента дифференцированной зарплаты тем выше, чем меньше число сотрудников и больше объем финансирования.

Для оценки значимости элементов системы на изменения полимерного показателя и производительности подразделений вычисляются коэффициенты линейной парной и множественной регрессии. Расчеты показали, что наибольшее воздействие на конечные результаты оказывает дифференциация зарплаты сотрудников (Kmax/min=49.42). Второе место занимает кадровое насыщение (ККН=21.67). Следующее место принадлежит финансовому насыщению (КФН=11.60). Почти равное значение с ним имеет дифференциация зарплаты конкретного подразделения и отделения с самой высокой зарплатой (Кзл=11.18). Минимальное влияние на производительность труда оказывает разница в зарплате между конкретным подразделением и самым низкооплачиваемым (Кза=6.13).

Таким образом, нами создан механизм дифференцированной оплаты труда, который в современных социально-экономических условиях, в системном комплексе с другими факторами, активизирует деятельность каждого сотрудника, обладающего разными функциями: эффективная работа на этапах диагностики и лечения больных, увеличение производительности труда, укрепление материально-технической базы, создание и совершенствование новых технологий, подбор, обучение и расстановку кадров, совершенствование технологий лечебно-диагностического процесса, анализ, прогнозирование, планирование, учет, контроль и оценку результатов работы, как отдельных врачей, так и подразделений и всего учреждения в целом.

Литература

1. Вялков, А.И. Управление и экономика здравоохранения / А.И.Вялков, В.З.Кучеренко, Б.А. Райзберг / под ред. А.И.Вялкова.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009.

2. Донцов, В.Г. Система интенсивного функционирования для учреждений здравоохранения. Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал).– 2013.– №1.– [режим доступа] URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4538.pdf

3. Полуказакова, В.Ю. Материальный фактор формирования мотиваций к полезному труду врачей-микологов / В.Ю. Полуказакова, Е.В. Донцова, В.Г. Донцов //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».– 2013.– №3.– С. 93–95.

4. Ермолова, О.Н. Измерение конечного результата лечебно-диагностической работы врачей дерматовенерологов/ О.Н. Ермолова, Е.В. Донцова, В.Г. Донцов // Журнал практической и теоретической биологии и медицины «Системный анализ и управление в биомедицинских системах».– 2013.– №3.– С.650–652.

References

1. Vyalkov AI, Kucherenko VZ, Rayzberg BA. Upravlenie i ekonomika zdravookhraneniya. Moscow: GEOTAR-MED; 2009. Russian.

2. Dontsov VG. Sistema intensivnogo funktsionirovaniya dlya uchrezhdeniy zdravookhraneniya [System of intensive operation for health institutions]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2013 [cited 2013 Nov 18];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4538.pdf

3. Polukazakova VYu, Dontsova EV, Dontsov VG. Material'nyy faktor formirovaniya motivatsiy k poleznomu trudu vrachey-mikologov. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2013;3:93-5. Russian.

4. Ermolova ON, Dontsova EV, Dontsov VG. Izmerenie konechnogo rezul'tata lechebno-diagnosticheskoy raboty vrachey dermatovenerologov. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2013;3:650-2. Russian.

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

УДК 612.004.483:577.23

ДУАЛЬНОСТЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИГНАЛОВ В БИОСИСТЕМАХ: ОБОБЩЕННАЯ ТЕОРЕМА КОТЕЛЬНИКОВА

А.А. ЯШИН

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Россия, 300012, тел. (4872) 35-06-73

Аннотация. В статье изложен концептуальный подход в обосновании фактора дуальности представления информации и несущих ее сигналов в биосистемах. Целью работы является исследование соотношения между дискретными и непрерывными биоинформационными сигналами, обеспечивающими все аспекты жизнедеятельности биосистемы, и строгое физико-математическое и биофизическое доказательство сформулированной в статье обобщенной теоремы Котельникова для биосистем. Данный материал является принципиально важным в контексте разработки информационной биофизической модели. Поставленная цель реализуется решением следующих задач. Показано, что структурированный живой организм есть сложная, упорядоченная в своей иерархии функциональная система, информационный обмен в которой осуществляется совокупностью дискретных и непрерывных (аналоговых) сигналов различной физической природы: от позиционных и электрохимических до магнитных и электромагнитных. Выполнен их анализ, сформулирована теорема о двойственности представления информации в биосистемах. С использованием физико-математического аппарата интегральных уравнений, интеграла Лебега, преобразований Фурье и Гильберта и пр. сформулирована и доказана базовая обобщенная теорема Котельникова – Яшина, утверждающая, что в биосистеме информационносодержащий сигнал обладает качеством дуализма, в котором сочетается квантовая потенциальность волновой функции и дискретность коллапсирования. Статья содержит полезное приложение.

Ключевые слова: биосистема, биоинформация, морфогенез, дискретный сигнал, непрерывный сигнал, теорема Котельникова.

DUALITY OF PRESENTATION OF INFORMATION SIGNALS IN BIOLOGICAL SYSTEMS: GENERALIZED KOTEL'NIKOV THEOREM

A.A. YASHIN

Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, Russia, 300012, phone (4872) 35-06-73

Abstract. This article presents a conceptual approach to the substantiation of a factor of duality of information presentation, and it signals in biological systems. The purpose is to study relations between discrete and continuous bio-informational signals, which provide all the aspects of functioning of biosystems. Strict physical-mathematical and biophysical evidence of a generalized Kotelnikov theorem for biological systems is formulated. This material is essentially important in the context of the development of the information biophysical models. This aim is realized by the decision of the following tasks. It is shown that a structured living organism is a complex, organized in its hierarchy functional system in which information exchange is carried out set of discrete and continuous (analog) signals of various physical nature: from simple and electrochemical to magnetic and electromagnetic. Their analysis are developed, theorem of duality of presentation of information in biological systems is formulated. Basic generalized theorem Kotelnikov - Yashin (see explanation in the text) with the use of physical and mathematical apparatus of integral equations, the Lebesgue integral, the Fourier and Hilbert transforms etc. is formulated and proved. This theorem states that in the biosystem information-containing signal has the quality of dualism, which combines quantum potentiality of the wave function and discreteness of collapsing. This paper contains useful application.

Key words: biosystem, bio-information, morphogenesis, discrete signal, continuous signal, Kotel'nikov theorem.

Дискретные и непрерывные биоинформационные сигналы. Структурированный живой организм есть сложная функциональная система, строго упорядоченная в своей иерархии. Для поддержания жизнедеятельности такой системы необходима сложная по своей структуре, резервированная информационная связь. Более того, как утверждает Г. Хакен, в биосистеме «ничто не происходит без кооперации отдельных ее частей на высоком уровне». Поэтому, с синергетической точки зрения, роль биоинформационного обмена заключается в своего рода в управлении и контроле за преобразованием энергии на биомолекулярном уровне и проявлением ее действия на макроскопическом уровне, то есть уровне органа, системы, организма в целом [1].

С точки зрения морфогенеза живого фундаментальную роль играет «*позиционная информация*» (ПИ). Именно эта информация, эволюционно заложенная в биоткани, управляет клеткой, в частности, инициирует ее *дифференцировку* (*Diff*). То есть здесь процесс идет согласно диаграмме передачу информации в этой цепочке можно рассматривать как «длинные волны», а сам процесс осуществляется в течение жизненного цикла организма.

(1)

Понятно, что в этом цикле информация передается как непрерывными (по самому определению «длинной волны»), так и дискретными сигналами. Все дело во временно́й их протяженности; это несколько непривычно для «физически» мыслящего исследователя, но не вызывает возражений у специалиста-биолога или биофизика.

Отталкиваясь от диаграммы (1), можно ввести и понятие «сверхдлинных» или «эволюционных волн». Действительно, эволюцию живого можно рассматривать как непрерывный процесс передачи исходной информации {*Inf*}, заложенной в первичной живой материи, далее через образование новых видов (с учетом принципа Дарвина, принципа «пробного нащупывания» и «отсечения боковых ходов» П. Тейяра де Шардена) и до текущего существования видов (рис. 1).

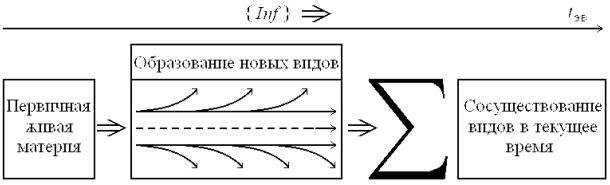


Рис. 1. Представление эволюции живого как «сверхдлинной волны»

Этот макроскопический процесс является иерархическим отображением действия «эволюционных волн» на уровне биомолекул, которые размножаются автокаталитически или за счет циклического катализа в «гиперциклах» (рис. 2) [1].

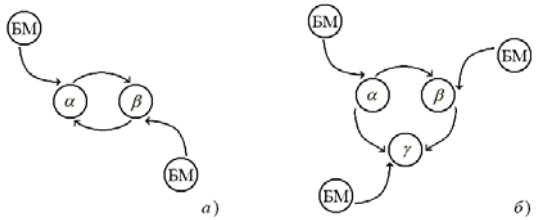


Рис. 2. Примеры гиперциклов Эйгена-Шустер: возникновение биомолекул α,, β в результате автокаталитической реакции из биоматериала (БМ) (а); цикл с участием трех типов биомолекул α, β, γ (б)

Эволюционная волна по самому своему определению является непрерывным информационным сигналом, но, в то же время, каждый качественный переход – образование новой биомолекулы, нового вида – суть процесс дискретный – коллапс «волны» с передачей информации новой биосистеме.

Относительно рассмотренных выше способов передачи информационных сигналов в биосистеме можно утверждать то же самое: непрерывность сигнала непременно сочетается с его дискретностью.

В технических системах, создаваемых человеком, зачастую оба принципа передачи и обработки информации гибко сочетаются, но каналы их четко разделены, а взаимное преобразование цифровых и аналоговых сигналов выполняется с помощью специальных устройств: *цифро-аналоговых преобразователей* (ЦАП) и *аналогово-цифровых преобразователей* (АЦП). В биосистемах, как мы убедились, ситуация качественно иная. Очевидно, это является специфическим законом природы, который устанавливает оптимальное и гибкое сочетание двух основных форм представления информационных сигналов: непрерывных и дискретных, или аналоговых и цифровых.

В работе ([2], С. 49, лемма 13), в контексте создания и совершенствования технических информационных систем, сформулирована лемма: «Неограниченное возрастание роли и объема цифровой обработки и передачи информации в итоге приводит к ситуации «компьютерной патологии», что является следствием нарушения в глобальном информационном поле ноосферы априори заданного соотношения между дискретной и непрерывной формами представления информации — формулировка закона сохранения формы представления информации».

Здесь возникает вопрос естественно-философского характера: поскольку развитие информационных технологий на обозримое будущее (а это базис всех современных технологий!) ориентируется исключительно на дискретные (цифровые) носители информационных сигналов [3], то не означает ли это, что человек конструирует *in futurum* новую, альтернативную биологической форму жизни, которую мы пока условно называем виртуальной реальностью? Некоторые соображения на этот счет приведены в развернутом виде – в [4-7].

В то же время, как показано в, уже сейчас уровень знаний и развития технологий позволяют создавать качественно более эффективные информационные сигналы, в которых базовым носителем информационных сигналов являются непрерывные (гармонические или нелинейные) *электромагнитные волны* (ЭМВ) [8]. Это является тем более перспективным, что предел повышения интеграции полупроводниковых (твердотельных) интегральных схем, то есть процессоров ЭВМ, уже сейчас близок к фундаментальным физическим пределам [9]. В этом кардинальном вопросе еще имеется широкий простор для исследований.

Снова возвратимся к двойственности форм носителей биоинформации. Анализируя основные уравнения волновой и квантовой механики, то есть уравнение Леонтовича для огибающей волнового пакета и квантовое уравнение Шредингера можно провести определенную связь, например, процессов, описываемых уравнением (2), и процессов биоинформационного обмена.

$$i\hbar\frac{\partial\psi}{\partial t}=\frac{\hbar^2}{2m}\Delta\psi+u(r)\psi\equiv H\psi' \qquad (2)$$

Если частица, не являясь свободной, движется в потенциальном поле *u (r)* (в (2) *H* — оператор Гамильтона; *m* — масса частицы; ħ — постоянная Планка; ψ — волновая функция движения частицы), то суммарная энергия $E=\hbar^2k^2/2m$ (*k* — волновое число) есть сумма кинетической и потенциальной энергии. При этом, для случая множества частиц, $|\Psi|^2$ можно интерпретировать как плотность вероятности одинаковых бозе-частиц в данной точке пространства [10].

Тогда, как и в квантовой механике, дуализм двух форм носителей информации можно объяснить взаимной «перекачкой» энергии в двух ее основных формах текущего проявления: потенциальной и кинетической, причем потенциальная форма соответствует волновой, то есть непрерывной, передачи биоинформации, а кинетическая — коллапсу, то есть дискретной форме передачи.

Более того, функция Ψ в (2) имеет однозначный информационный смысл; это следует из соотношения [10]:

$$L=\langle\psi\,|\,\hat{L}\,|\,\psi\rangle, \qquad (3)$$

которое позволяет найти значение искомой физической величины *L* (в (2.7) $\hat{L}$ — соответствующий постановке задачи оператор; $\langle\ldots\rangle$ — символика Дирака).

Однако ассоциация биоинформационного процесса с квантовой теорией требует объяснения (для корректности и аккуратности постановки задачи) следующего, центрального факта квантовой механики: каким образом волновая функция коллапсирует, или, говоря в терминах квантовой теории, почему и каким образом квантовая потенциальность, описываемая волновой функцией (см. выше), трансформируется в «классическую реальность» при квантовом скачке? [10].

Очевидно, здесь следует (хотя и с определенными оговорками) принять концепцию С. П. Ситько [11], согласно которой живое вещество является в «квантовой лестнице» Вайсскопфа четвертым, после ядерного, атомного и молекулярного, уровнем квантования. Многое говорит за это при всей (внешней) парадоксальности такого утверждения. Но при принятии этой концепции все встает на свои места.

Таким образом, переход $W_{пот} \rightarrow W_{кин}$ суть энергетически описывает коллапс волновой функции с выделением информации в любых квантовых системах, в том числе и в биосистемах. Отсюда и естественный дуализм дискретной и непрерывной форм передачи информации в биосистемах. Справедлива Теорема 1 о двойственности представления информации в биосистемах: Ритмические (циклические) процессы передачи информации в биосистеме можно рассматривать в контексте дуализма: как непрерывные, так и дискретные, причем непрерывный (волновой) процесс характеризуется квантовой потенциальностью и несет в себе интегральную информацию, а дискретный суть коллапс в волновом процессе — выделение квантов локальной информации.

Доказательство теоремы со всей очевидностью вытекает из вышеприведенных рассуждений и доводов.

Примечания к теореме 1: 1. Сказанное справедливо только для информационно открытых систем. Такими являются и классические квантовые системы, и, вне всякого сомнения, биосистемы [12]. Поясним это фундаментальное утверждение: для закрытых, то есть изолированных, систем — в информационном смысле — коллапсирование потенциальных (волновых) функций в принципе невозможно, ибо нет «приемника» выделяемых при коллапсе информационных квантов. Совершенно иная ситуация в случае открытых систем, что не требует пояснений.

2. В самое последнее время в естественных науках активно диспутируется вопрос о соотношении непрерывного (волнового) и дискретного (коллапсирующего). Более того, Ю. Орловым (*Orlov Yu. Int. J. Theor. Phys*, 21, 37 (1982); см. также [10]) введены в научный обиход понятия «квантовая логика» и «волновая логика». Он же обращает внимание на тот известный факт физиологии мышления, что наличествуют обратимые колебания перед принятием окончательного решения, то есть налицо процесс, поясняемый диаграммой:

, (4)

Обобщенная теорема Котельникова. Наряду с теоремой Шеннона, устанавливающей связь между энтропией и информацией системы, теорема Котельникова является основной в теории информации, поскольку устанавливает связь между непрерывным и дискретным сигналом в их информационной адекватности $T < \frac{1}{2F_в}$, (5)

где T – период дискретизации (рис. 3, *а*), $F_В$ – наивысшая, учитываемая в (5), частота из спектра сигнала $f(t)$.

Теорема Котельникова, таким образом, утверждает информационную адекватность непрерывного сигнала $f(t)$ и последовательности $f_0, f_1, \ldots f_i, \ldots$ выборок из этого сигнала при соблюдении условия (5) для величины периода дискретизации T. На этом принципе, в частности, построена работа АЦП и ЦАП системы ввода-вывода ЭВМ.

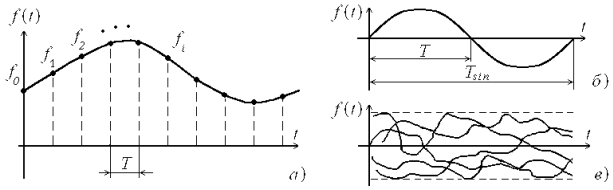


Рис. 3. Иллюстрация к теореме Котельникова

Соотношение (5) можно рассматривать в двух аспектах. Первый из них относится собственно к выбору величины T. Для чисто гармонического, синусоидального сигнала (рис. 3, *б*) максимально допустимая величина $T = 0{,}5T_{sin}$, то есть этого достаточно для дискретного представления информации, содержащейся в полупериоде синусоидальной функции (сохранение информационного содержания). Теперь рассмотрим полярный случай – шумовой сигнал (рис. 3, *в*), для которого спектральная функция $S(\omega)$ не имеет выраженного «центрального всплеска», более того, для нее не имеет реального смысла средняя спектральная частота, как «центра тяжести» энергетического спектра сигнала:

$$\bar{\omega} = \int_0^\infty \omega \left| S(\omega) \right|^2 d\omega \Big/ \int_0^\infty \left| S(\omega) \right|^2 d\omega . \qquad (6)$$

То есть, в отличие от нешумового сигнала $f(t)$ (рис. 3, *а*), для которого имеет смысл ограничение спектра $S(\omega)$ окном наблюдения (временным окном) $2\Delta\omega$ (рис. 4), для шумового сигнала $\Delta\omega \rightarrow \infty$, то есть соотношение (5) не имеет практического смысла.

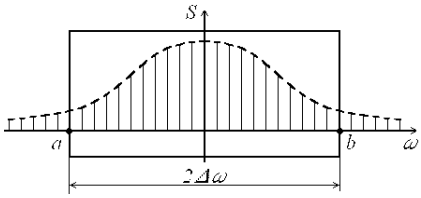


Рис. 4. Иллюстрация окна наблюдения для спектра нешумовой функции

Таким образом, при вычислении величины T в (5) для сигналов $f(t)$ с «конечным» спектром $S(\omega)$ (рис. 3, *а*) используется окно наблюдения $2\Delta\omega$ (рис. 4), то есть учитывается не весь спектр, но свертка истинного спектра сигнала со спектром функции окна наблюдения (окна Ханна, Хемминга, Наттола, Бартлета) [14].

Для оценки текущего энергетического содержания спектра $S(\omega)$ сигнала $f(t)$ используются понятия [15] мгновенного или текущего спектра

$$S_T(\omega, t) = \int_{-\infty}^{\infty} w_T(\tau) x(t+\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau \,' \qquad (7)$$

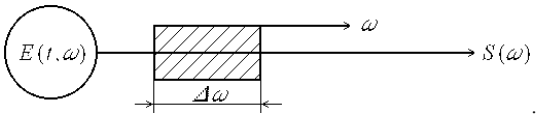
где $w_T(\tau)$ – окно наблюдения данных длительностью $T \equiv 2\Delta\omega$, и мгновенной частоты, которая вводится как производная полной фазы комплексного сигнала, построенного из исходного $f(t)$ с использованием преобразований Гильберта:

$$z(t) = \left[x(t) + iy(t) \right] = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty S(\omega) e^{i\omega t} d\omega , \qquad (8)$$

$$y(t) = H[x] = \left[\frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau \right] = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty \frac{x(t-\tau) - x(t+\tau)}{\tau} d\tau . \qquad (9)$$

Огибающая колебаний и их мгновенная частота в (8), (9) определены как модуль и производная полной фазы сигнала $f(t)$ — как аналитической функции.

Соотношения (7)-(9) позволяют оценить текущие параметры энергии $E(t,\omega)$ для текущей частоты спектра сигнала $x(t)=k(t)cos\{\phi(t)\}$ в отличие от обозначения $f(t)$ на рис. 3, через $x(t)$ мы определяем гармонический сигнал) согласно диаграмме:



. (10)

Как правило, соотношение (7) наиболее адекватно для функций типа $f(t)$, приведенной на рис. 3, то есть наиболее характерных для процессов биоинформационного обмена — функций, описывающих процессы с медленно меняющимися амплитудой и фазой.

С учетом сказанного выше, смысл теоремы Котельникова состоит в том, что при замене непрерывной функции $f(t)$ выборками $\{f_0, f_1, ..., f_i, ...\}$ (рис. 3) для сохранения информационного содержания требуется сохранение в пределах окна $2\Delta\omega$ наблюдение энергии $E(t,\omega)$, несущей эту информацию.

Второй из рассматриваемых аспектов связан с тем, что условие (5) диктует выбор периода дискретизации T, но не предъявляет требований к соотношению амплитуд $f_0, f_1, ..., f_i, ...$ выборок. В АЦП и ЦАП это учитывается (в технической реализации) квантованием амплитуд по уровням разрядности формируемых цифровых кодов (8÷14 разрядов). Нам же важно выяснить информационно- и энергосодержательный смысл различия амплитуд при дискретизации сигнала $f(t)$.

Наиболее просто ответить на вопрос о энергосодержании выборок f_i: чем больше амплитуда выборки, тем бóльший парциальный энергетический вклад она вносит в общий ансамбль дискретных сигналов (выборки в их последовательности). Не столь однозначным будет утверждение о информационном коррелировании с энергосодержанием. Если обратиться к простейшему, синусоидальному сигналу (рис. 3, *б*), то амплитуда его единственной выборки f_0 в спектре не играет роли информационного характера. В шумовом сигнале (рис. 3, *в*) огибающая колебаний и их мгновенная частота (8), (9) являются медленно меняющимися функциями, но вести речь о информационном содержании не имеет смысла, ибо если в соотношении (5) положить T→0, как то и следует из вида спектра шумового сигнала, то приходим к абсурдному утверждению: энтропия S исчезающе мала; тогда из закона постоянства суммы энтропии и информации следует, что шумовой сигнал несет гигантское информационное содержание (?!). Впрочем, в конце работы мы еще вернемся к этому парадоксу.

$$S+Inf=const \qquad (12)$$

Итак, в случае монохроматического (синусоидального) сигнала имеем $O(S)+Inf=const$, а для шумового сигнала $S+O(Inf)=const$.

Для всех промежуточных (реальных в биосистемах) форм сигналов справедлива Лемма 1. Информационное содержание каждой i-й выборки в дискретизованной функции f(t), относящейся к классу измеримых, определяется как ее амплитудой $|f_i|$, так и динамикой изменения амплитуд всех выборок слева [<i] и справа [>i] на интервале [a,b] окна наблюдения.

Доказательство. Выборки f_i можно интерпретировать как измеримые функции $f_i(t)$, ограниченные в их совокупности как по амплитудам $|f_i|$, так и интервалам [a,b] действия. Каждой выборке-функции f_i соответствует ее информационное содержание $\overset{i}{Inf}$, то есть функция $\left\{\overset{i}{Inf}\right\}|f_i|$ характеризует как энергетическое, так и информационное содержание функции-выборки $f_i(t)$. Тогда, применяя процедуру почленного интегрирования, получим на интервале [a,b] интеграл $\int_a^b \left\{\overset{i}{Inf}\right\} f_i(t)\,dt$, характеризующий информационное и энергетическое содержание совокупности функций $f_0(t), f_1(t),..., f_i(t), ...$ [a,b].

При T→0, что соответствует $i\to\infty$,то есть при переходе от последовательности дискретных функций $f_i(t)$ к непрерывной функции $f(t)$ (рис. 3, *а*), используем теорему Лебега (доказанную в его диссертации, 1901 г.):

$$\lim_{i\to\infty}\int_a^b \left\{\overset{i}{Inf}\right\} f_i(t)\,dt = \int_a^b \{\,Inf\}\, f(t)\,dt\ . \qquad (12)$$

(В (12) оператор {...} означает, что непосредственно интегрирование – как в смысле Римана, так и Лебега по $\overset{i}{Inf}$ не ведется; эта характеристика является только учитываемой – допустимый формальный прием).

Смысл соотношения (12) в том, что сходящаяся последовательность измеряемых функций является измеряемой функцией (основное положение теории интегрирования по Лебегу).

Таким образом, сходимость в процессе интегрирования по Лебегу (12) однозначно указывает на информационную взаимосвязь всех выборок в окне наблюдения. Лемма доказана.

Примечание. В исследуемом процессе «дискретизация ↔ непрерывность» для функции $f(t)$ важную роль играет то фундаментальное свойство интеграла Лебега, что в формулировке последнего содержится восстановление естественной взаимосвязи операций дифференцирования и интегрирования — идея интегрирования как обращения дифференцирования. В общем случае интеграл Лебега есть интеграл для функции $F(\zeta_1,\zeta_2,\ldots,\zeta_k)$, заданной на множестве (или в области) M.

Что же касается операций суммирования выборок (12), то она подчиняется правилу о счетной (конечной) аддитивности интеграла Лебега: $\int_{\sum_{k=1}^{\infty} e_k} F\,d\zeta = \sum_{k=1}^{\infty}\int_{e_k} F\,d\zeta$, (13)

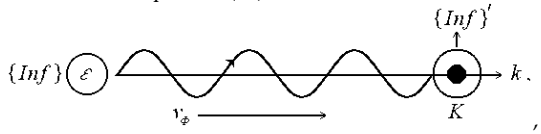
что опять-таки соответствует процессу «дискретизация ↔ непрерывность».

Поясним содержание леммы на примере распространения импульса по нервному волокну [1,2,12].

Импульс (амплитуда колебаний) $\overline{P}$ распространяется вдоль нервного волокна по закону $\overline{P}=\frac{\overline{k}}{\omega}\varepsilon=\frac{\overline{k}}{k}\frac{1}{v_\phi}\varepsilon,$ (14)

где $v_\phi=\omega/k$ — фазовая скорость волны; ε — энергия импульса; $\overline{k}$ — волновой вектор; $k=|\overline{k}|$ — волновое число в направлении распространения импульса; ω — частота следования импульсов (для одиночного импульса-солитона соотношение (14) усложняется).

Закону (14) соответствует диаграмма являющаяся конкретизацией диаграммы (10).



, (15)

Как следует из (14), (15), процесс распространения импульсов является динамическим — перенос энергии ε и

информации *{Inf}* с последовательным коллапсированием $\{Inf\}\varepsilon\big|_t \Rightarrow K \Rightarrow \{Inf\}'\big|_t$ на нервных окончаниях.

Информационное содержание каждого импульса-дискрета, таким образом, в точке коллапсирования определяется как «информационная добавка» *{Inf}'*к ранее высвободившейся информации $\left[\sum\{Inf\}'>\right]$; кроме того, полная информация, необходимая, например, для совершения акта сокращения мышцы – исполнительного органа биосистемы, определяется и последующими посылками импульсов $\left[\sum\{Inf\}'<\right]$.

Аналогично рассматриваются, в контексте леммы 1, и процессы передачи информации другими носителями биоинформации [4,9].

Для полноты иллюстрации в выбранном примере рассмотрим процесс, описываемый (14), с учетом реальной среды распространения импульсов, ибо нервное волокно с его параметрами есть для сигналов динамическая *фильтрующая система*, причем нелинейная; однако для наглядности рассуждений, не снимая степень достоверности, условно примем этот «фильтр» линейным.

В этом случае процесс распространения импульса в нервном волокне можно описать *интегральным уравнением* (ИУ).

$$\int_{t_1}^{t} h(t,\tau)y(\tau)d\tau = f(t),\ t_1 \le t \le t_2\ , \qquad (16)$$

где $h(t, \tau)$ – ядро ИУ, то есть импульсная реакция (импульсная переходная функция) фильтра на входной сигнал $y(t)$; выходной сигнал $f(t)$ мы ассоциируем с используемой функцией (рис. 3, *а*).

По существующей классификации [16], уравнение (16) есть ИУ Вольтерры 1-го рода относительно $y(\tau)$ при известных $h(t,\tau)$ и $f(t)$, что отвечает условиям постановки нашей задачи.

При установившемся процессе, например, равноотстоящие посылки импульсов по нервному волокну (равномерная ходьба, дыхание и пр.), $h(t,\tau)=h(t-\tau)$, а сам фильтр рассматривается как стационарная, однородная система; в этом случае ИУ (16) принимает вид [16]:

$$\int_{t_1}^{t} h(t-\tau)y(\tau)d\tau = f(t),\ t_1 \le t \le t_2 \qquad (17)$$

(Кстати, процесс, описываемый (17), будет являться менее информационносодержащим, нежели описываемый ИУ (16)).

Условие физической реализуемости процессов, описываемых ИУ (16), (17), соответственно имеет вид:

$$\begin{aligned} &h(t,\tau)=0,\ t<\tau\,, \\ &h(t)=0,\quad t<0, \end{aligned} \qquad (18)$$

а тот факт, что верхним пределом интегрирования в (16), (17) при условиях (18), является текущий параметр времени, свидетельствует о динамическом описании процесса.

Заметим, что если требуется учет влияния более специфических характеристик канала передачи нервных импульсов, например, специфики энергетических реакций ($N^+ \leftrightarrow K^+$)-обмена — функция *j(t)* и других параметров биоткани нервного волокна — функция *y(t)*, то процесс вместо (2.20) характеризуется линейным ИУ в общем виде:

$$j(t)y(t)(\pm)\int_{t_1}^{t} h(t,\tau)y(\tau)d\tau = f(t),\ \ t_1 \le t \le t_2. \qquad (19)$$

Теперь предположим, что входной (неизвестный) сигнал *y(t)* в (16)–(19), есть непрерывная в окне наблюдения $[a,b]\equiv[t_1,t_2]$ функция, которая всегда может быть представлена в виде суперпозиции единичных функций-выборок, то есть δ-функций Дирака, умноженных на соответствующие амплитудные множители. Тогда реакция «фильтра» нервного волокна на этот сигнал, как следует из (16)—(19), будет представляться в виде суммы (интеграла) известных (рис. 3, *а*) выходных сигналов $\sum_i f_i \equiv f(t)$. Таким образом, выходной сигнал записывается в виде интеграла свертки

$$f(t)=\int_a^b y(\tau)h(t-\tau)d\tau. \qquad (20)$$

Интеграл (20) равнозначен интегралу [17]

$$f(t)=\int_a^b h(\tau)y(t-\tau)d\tau. \qquad (21)$$

(Переход от (20) к (21) выполняется с использованием замены переменной интегрирования $t \to t-\tau$).

Полученный результат (хотя и не в терминах строгого доказательства) можно трактовать в следующем смысле: реакция линейной системы на последовательно поступающие дискретные (или условно «дискретные») сигналы суть алгебраическая сумма выходных сигналов, соответствующих каждому дискрету в отдельности — с учетом фазовых сдвигов, то есть соблюдается *принцип суперпозиции*, математически выражаемый интегралом свертки (20), (21).

Этот, известный в теории управления [17] факт, в приложении к биосистемам служит дополнительным доказательством теоремы 1, а именно: один и тот же процесс и система, в которой протекает процесс, *равнозначно* описывается в терминах дифференцирования и интегрирования (дифференциальными уравнениями и ИУ). Это фундаментальное свойство основано на *равнозначности* представления любой непрерывной (интегрируемой – в общем случае) функции как предела последовательности дискретных функций, что в общем случае выражается теоремой Лебега (12).

С позиций спектрального анализа, если функция сигнала *f(t)* удовлетворяет условиям Дирака на любом конечном интервале и интегрируема на всей числовой оси (это всегда выполняется для биоинформационных сигналов), то справедливы взаимные преобразования Фурье:

$$F(\omega)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{i\omega t}dt, \qquad (22)$$

$$f(x)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{\infty} F(\omega)e^{-i\omega x}d\omega. \qquad (23)$$

Для анализа гармонических систем спектральная функция (22) и преобразование Фурье (23) обычно записывается в форме синус- и косинус- преобразований Фурье:

$$\begin{Bmatrix} F_S(\omega) \\ F_C(\omega) \end{Bmatrix} = \sqrt{\frac{2}{\pi}}\int_0^{\infty} f(t)\begin{Bmatrix} \sin \\ \cos \end{Bmatrix}(\omega t)dt, \qquad (24)$$

$$f(x)=\sqrt{\frac{2}{\pi}}\int_0^{\infty}\begin{Bmatrix} F_S \\ F_C \end{Bmatrix}(\omega)\begin{Bmatrix} \sin \\ \cos \end{Bmatrix}(\omega x)d\omega. \qquad (25)$$

Преобразование (24) позволяет построить спектр функции *f(t)* (рис. 4), аналитически определить окно наблюдения $2\Delta\omega$, далее по (25) восстановить функцию *f(x)* с учетом ограничения ее спектра окном наблюдения; $|f(t)-f(x)|$ в этом случае будет характеризовать погрешность, то есть степень потери информации при взаимных преобразованиях сигнала, что важно в контексте предыдущих рассуждений.

С другой стороны, непрерывное преобразование Фурье (22) для ситуации биосигналов может быть *дополнено дискретным преобразованием Фурье* (ДПФ)

$$F(k)=\sum_{l}^{n-1} f(l)e^{-i(2\pi/N)lk}\ , \qquad (26)$$

где l — порядковый номер дискрета; k— временно́й дискрет; $2\pi/N$ — это «эквивалент» частоты ω в (22).

В работе [18] *K.C. Overman* и *D.F. Mix* предложена иная запись ДПФ:

$$F(k)=\sum_{l=0}^{l<N/k}\ \sum_{n=0}^{k-1} f\left(l+\frac{nN}{k}\right)e^{-i(2\pi/N)lk}, \quad k=1,2,\ldots,N. \qquad (27)$$

(Выражение (27) получено из (26) путем преобразований: при $k=1$ функция $f(l)$ умножается на $\exp\{-i(2\pi/N)\}$ и суммируется по l. Для все других целых значений $k>1$ функция разделяется на участки, которые укладываются в интервал $0\le l\le N/k$).

Графически (27) представляется иллюстрацией на рис. 5; здесь петлей ⌒ условно показана комплексная экспонента, которая имеет полный период изменения в пределах исследуемого интервала времени протекания процесса для любой частоты; для непрерывного преобразования (22), (24) интервал равен T (частота f-$1/T$), а для ДПФ (26) интервал равен $0\le l\le N/k$ (на рис. 5 приведен пример для N=8 значений $f(l)$), причем l – не обязательно целое число.

Сущность перехода от записи ДПФ в форме (26) к форме (27) состоит в том, что последняя иллюстрирует наглядно процесс определения ДПФ функции $f(l)$ для любого значения частоты из спектра сигнала (аналогичное (19) → (27) преобразование (22) дает такую же иллюстрацию для непрерывной функции $f(t)$), то есть ДПФ для любого значения частоты k в заданном интервале $0\le l\le N/k$ является интегралом от суммы членов вида …$f(l)?f(l+N/2)$…, умноженных на экспоненту (рис. 5).

Мы столь подробно остановились на известных преобразованиях Фурье и ДПФ, что последние наиболее явно поясняют одинаковый физический смысл непрерывных и дискретных сигналов с точки зрения их энергетического и информационного содержания, о соотношении которых много говорилось выше.

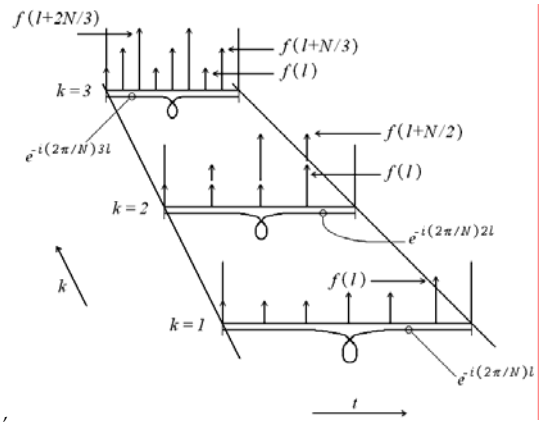


Рис. 5. Иллюстрация дискретного преобразования Фурье в интерпретации *K.C. Overman* и *D.F. Mix* [18]

С учетом проведенного выше анализа, выводов из теоремы 1 и леммы 1 справедлива Теорема 2 (Обобщенная теорема Котельникова – Яшина*). Информационносодержащий сигнал, передаваемый в реальной (диссипативной технической, конденсированной биологической) среде обладает качеством дуализма, сочетая в себе квантовую потенциальность волновой функции и дискретность коллапсирования (или дискретизации), причем информационное содержание волновой функции определяется ее спектром и энергией, а информационное содержание коллапсирующих дискретов – амплитудой (энергией) и динамической «позиционной информацией», содержащейся в остальных дискретах волновой функции.

Доказательство теоремы со всей очевидностью вытекает из содержания теоремы 1, леммы 1 и приведенных выше рассуждений и доводов.

Комментарии и выводы. В контексте темы настоящей статьи важно учитывать, что дискретно-волновые процессы передачи информации в биосистемах являются пространственными, поэтому в строгих терминах математической физики анализ следует вести, например, в рамках обобщенного уравнения Гинзбурга-Ландау (уравнения Г. Хакена [1]). Однако ограничимся полезными иллюстрациями, в частности, для учитываемых в плоскости (x, y) распространение сигнала $f(t)$ реальных характеристик среды распространения: диссипация, нелинейность, дисперсионность и пр. (рис. 6, 7). В такой среде характеристики сигнала, в частности, частота является функцией координат Θ {ω(x, y)} (рис. 6; Θ — оператор вращения «текущей» координатной оси). Соответственно и вид спектральной функции S(ω) при вращении изменяется: $\Theta S[\omega(x,y)]$; изменяется и учитываемая верхняя частота $\omega_в$ в формуле Котельникова (5):

$$\Theta\left\{T<\pi/\omega_в(x,y)\right\}\Big|_{\sigma(\omega_в)}, \qquad (28)$$

где $\sigma(\omega_в)$ — область изменения $\omega_в$.

Изменение спектра соответствует изменению Θ {x, y} функции $f(t)$ в данной материальной среде (рис. 7), где $\mathcal{F}(T)$ — область изменения периода дискретизации T. Таким образом, формулу Котельникова (5) с учетом (28) можно записать в виде:

$$\Theta\left\{\Im(T)<\pi/\omega_в(x,y)\right\}\}\Big|_{\sigma(\omega_в)}. \qquad (29)$$

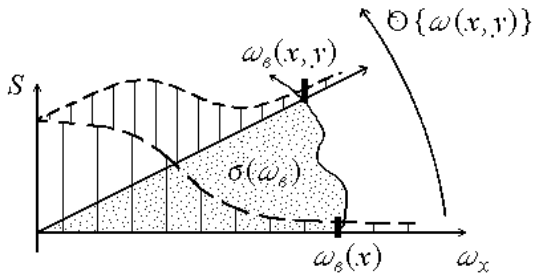


Рис. 6. Изменение спектра $S(\omega)$ в реальной среде распространения сигнала

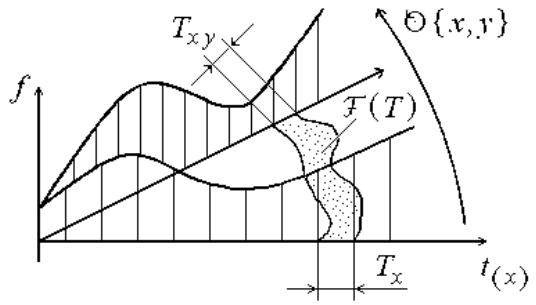


Рис. 7. Изменение функции $f(t)$ в реальной среде распространения сигнала

*Связывая содержание теоремы с именем Котельникова, мы тем самым отдаем дань глубокого уважения и признательности академику Котельникову, своей знаменитой теоремой (5) впервые определившему однозначное соответствие непрерывных и дискретных сигналов.

(Мы не рассматриваем обобщение (29) на случай более сложной структуры сигнала в биосистеме — голографического; см. [19], хотя алгоритм тот же самый).

Выше мы обещали вернуться к «парадоксу» шумовой функции (см. рис. 3, *в* и закону постоянства суммы энтропии и информации (11)). В работе [12] исследовано явление стохастического резонанса, которое может рассматриваться в контексте темы настоящей статьи как наиболее важный практический вывод, а именно, справедлива.

Лемма 2: Перевод стохастического, в частности, шумового, сигнала, для которого S >> Inf, в сигнал с Inf >>S достигается при внешнем сигнальном воздействии, который задает ритмику — непрерывную или дискретную — и создает эффект повышения качества порядка, то есть энергетической перекачки из стохастического ансамбля в упорядоченный сигнал.

Настоящая статья вызвана к жизни простым вопросом: каково соотношение между непрерывным и дискретным представлением сигнальной функции, то есть процесса, по-преимуществу, информационносодержащего? В технических, равно как и в математических, физических, дисциплинах этот вопрос не акцентировался, а великолепная по своей лаконичности и законченности теория Котельникова дает исчерпывающий ответ. Но когда мы имеем дело с биосистемами, то есть с наиболее сложными системами из известных в природе, то для адекватного анализа информационного обмена в последних нам недостаточно существующего знания. Возможно, настоящая статья — попытка расширить толкование вопроса о соотношении непрерывного и дискретного на примере биосистем — в контексте темы настоящего исследования.

Самое существенное, когда мы имеем дело с сигналами выраженно информационными, сверхнизкой мощности — помнить о «катализирующей» роли информации: «Слова самые тихие суть те, которые приносят бурю; мысли, приносимые голубем в лапках, управляют миром».— Лучше и образнее, чем Фр. Ницше, никто об этих процессах не сказал.

Приложение. Поскольку базой статьи была теорема Котельникова (5), то для иллюстрации целесообразно представить рис. 8.

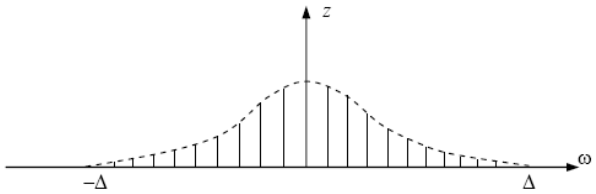


Рис. 8. Иллюстрация к выводу теоремы Котельникова

Рассмотрим детерминированную функцию $f(t)$, спектр (преобразование Фурье) $Z(\omega)$ которой непрерывен и ограничен полосой частот $(-\Delta; \Delta)$ (рис. 8), то есть представляет непрерывную финитную функцию частоты, равную нулю при $|\omega| \geq \Delta$:

$$f(t) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\Delta}^{\Delta} Z(\omega) e^{i\omega t} d\omega. \qquad (30)$$

Финитную функцию $Z(\omega)$ можно представить рядом Фурье на интервале $(-\Omega; \Omega)$ при условии $\Omega \geq \Delta$:

$$Z(\omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} C_n e^{\frac{2\pi i n}{2\Omega}\omega}, \qquad (31)$$

где

$$C_n = \frac{1}{2\Omega}\int_{-\Omega}^{\Omega} Z(\omega) e^{\frac{2\pi i n}{2\Omega}\omega} d\omega = \frac{1}{2\pi}\int_{-\Delta}^{\Delta} Z(\omega) e^{\frac{2\pi i n}{2\Omega}\omega} d\omega = \frac{2\pi}{2\Omega} f\left(\frac{\pi n}{\Omega}\right). \qquad (32)$$

Ряд в правой части (31) является периодической функцией частоты с периодом 2Ω, которая совпадает с $Z(\omega)$ лишь на основном интервале периодичности $(-\Omega; \Omega)$ и не совпадают на остальных $(\pm k\Omega; \pm(k+1)\Omega; \ldots, k>1)$.

Подставляя (31) в (30) с учетом (32), получим

$$f(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} f\left(\frac{\pi n}{\Omega}\right) \frac{\sin\left(\Omega\left(t - \frac{\pi n}{\Omega}\right)\right)}{\Omega\left(t - \frac{\pi n}{\Omega}\right)}, \ \Omega \geq 0. \qquad (33)$$

Выражение (33) есть интерполяционная формула, с помощью которой можно *отсчетами* значений функции $f(t)$ в дискретные моменты времени с частотой их следования $2\Omega \geq 2\Delta$ $(\Omega \geq 0)$ восстановить точно все значения $f(t)$ на оси времени $(-\infty; \infty)$ при минимально возможной частоте дискретизации $2\Omega = 2\Delta$:

$$f(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} f\left(\frac{\pi n}{\Delta}\right) \frac{\sin\left(\Delta\left(t - \frac{\pi n}{\Delta}\right)\right)}{\Delta\left(t - \frac{\pi n}{\Delta}\right)}. \qquad (34)$$

Формула (34) и составляет содержание теоремы Котельникова, согласно которой детерминированная функция $f(t)$, имеющая ограниченный спектр, полностью определяется своими дискретными значениями в точках, расположенных на расстоянии $2\pi/2\Delta$, где Δ — максимальная круговая частота в спектре функции $f(t)$.

Таким образом, в статье рассмотрен принципиальной важности вопрос о резервировании каналов передачи информации в биосистемах, которые, в свою очередь, могут являться дискретными и непрерывными. Это позволяет выделить основные каналы передачи биоинформации электромагнитными сигналами.

Литература

1. Хакен, Г. Синергетика: Иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах: Пер. с анг. / Г. Хакен.– М.: Мир, 1985.

2. Нефедов, Е.И. Взаимодействие физических полей с живым веществом. Под ред. А.А.Хадарцева / Е.И. Нефедов, А.А. Протопопов, А.Н. Семенцов, А.А. Яши.– Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 1996.

3. Нефедов, Е.И. Электромагнитная основа в концепции единого информационного поля ноосферы. Философские исследования / Е.И. Нефедов, А.А. Яшин// Журнал Московского философского фонда.– 1997.– №1.– С. 5–74.

4. Яшин, А.А. Информационный обмен в живой и неживой природе и информационная виртуальная реальность /А.А. Яшин// Биомедицинская радиоэлектроника.– 2000.– №12.– С. 46–57.

5. Яшин, А.А. Феноменология ноосферы: Заключительные главы – прогностика / А.А. Яшин.– Москва – Тверь – Тула: Изд-во «Триада», 2012.

6. Яшин, А.А. Информационная виртуальная реальность / А.А. Яшин.– Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2003.

7. Яшин, А.А. Феноменология ноосферы: Предтеча ноосферы. Ч. 2: Мышление и виртуальная реальность / А.А. Яшин.– М.: Изд-во ЛКИ/URSS, 2010.

8. Яшин, А.А. Проектирование многофункциональных объемных интегральных модулей СВЧ- и КВЧ-диапазонов / А.А. Яшин, В.В. Кандлин, Л.Н. Плотникова.– М.: НТЦ «Информтехника», 1992.

9. Гад, А.Я. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Ч. IV: Биоаналогии в технике и технологиях: Создание систем сверхбыстрой обработки информации / А.Я. Гад, А.Н. Крючков, А.А. Яшин.– Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 2000.

10. Кадомцев, Б.В. Динамика и информация. 2-е изд. / Б.В. Кадомцев.– М.: Редакция журнала «Успехи физических наук», 1999.

11. Ситько?/ С.П. Введение в квантовую медицину / С.П. Ситько, Л.Н. Мкртчян.– Киев: «ПАТТЕРН», 1994.

12. Яшин, А.А. Информационно-полевая самоорганизация биосистем / А.А. Яшин / Вестник новых медицинских технологий.– 2000.– Т. 7.– №1.– С.30–8.

13. Котельников, В.А. Теория потенциальной помехоустойчивости / В.А. Котельников.– М.: Радио и связь, 1998.

14. Маршл, С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложения / С.Л. Маршл.– М.: Мир, 1990.

15. Вайнштейн. Л.А. Разделение частот в теории колебаний и вон / Л.А. Вайнштейн, Д.Е. Вакман.– М.: Наука, 1983.

16. Верлань, А.Ф. Интегральные уравнения: Методы. Алгоритмы. Программы (Справочное пособие) / А.Ф. Верлань, В.С. Сизиков.– Киев: Наукова думка, 1986.

17. Розен, Р. Принцип оптимальности в биологии / Р. Розен.– М.: Мир, 1969.

18. Веселовский, В.Н. Введение в информационную теорию вирусов / В.Н. Веселовский, А.А. Яшин.– Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2000.

19. Overman, K.C. A novel view of Fourier analysis / K.C. Overman, D.E. Mix // Procecdings of the IEEE.– 1981.– Т. 69.– №10.– P. 1372–3.

References

1. Khaken G. Sinergetika: Ierarkhiya neustoychivostey v samoorganizuyushchikhsya sistemakh i ustroystvakh: Per. s aeng. Moscow: Mir; 1985. Russian.

2. Nefedov EI, Protopopov AA, Sementsov AN, Yashi AA. Vzaimodeystvie fizicheskikh poley s zhivym veshchestvom. Pod red. A.A.Khadartseva. Tula: Izd-vo Tul'sk. gos. un-ta; 1996. Russian.

3. Nefedov EI, Yashin AA. Elektromagnitnaya osnova v kontseptsii edinogo informatsionnogo polya noosfery. Filosofskie issledovaniya: Zhurnal Moskovskogo filosofskogo fonda. 1997;1: 5-74. Russian.

4. Yashin AA. Informatsionnyy obmen v zhivoy i nezhivoy prirode i informatsionnaya virtual'naya real'nost'. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2000;12:46-57. Russian.

5. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery: Zaklyuchitel'nye glavy - prognostika. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo «Triada»; 2012. Russian.

6. Yashin AA. Informatsionnaya virtual'naya real'-nost'. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2003. Russian.

7. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery: Predtecha noosfery. Ch. 2: Myshlenie i virtual'naya real'nost'. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2010. Russian.

8. Yashin AA, Kandlin VV, Plotnikova LN. Proektirovanie mnogofunktsional'nykh ob"emnykh integral'nykh moduley SVCh- i KVCh-diapazonov. M.: NTTs «Informtekhnika»; 1992. Russian.

9. Gad AYa, Kryuchkov AN, Yashin AA. Biofizika poley i izlucheniy i bioinformatika. Ch. IV: Bioanalogii v tekhnike i tekhnologiyakh: Sozdanie sistem sverkhbystroy obrabotki informatsii. Tula: Izd-vo Tul'sk. gos. un-ta; 2000. Russian.

10. Kadomtsev BV. Dinamika i informatsiya. 2-e izd. M.: Redaktsiya zhurnala «Uspekhi fizicheskikh nauk»; 1999. Russian.

11. Sit'ko SP, Mkrtchyan LN. Vvedenie v kvantovuyu meditsinu. Kiev: «PATTERN»; 1994. Russian.

12. Yashin AA. Informatsionno-polevaya samoorganizatsiya biosistem [Informational-field selforganization of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(1):30-8. Russian.

13. Kotel'nikov VA. Teoriya potentsial'noy pomekhoustoychivosti. Moscow: Radio i svyaz'; 1998. Russian.

14. Marshl SL. Tsifrovoy spektral'nyy analiz i ego prilozheniya. Moscow: Mir; 1990. Russian.

15. Vaynshteyn LA, Vakman DE. Razdelenie chastot v teorii kolebaniy i von. Moscow: Nauka; 1983. Russian.

16. Verlan' AF., Sizikov VS. Integral'nye uravneniya: Metody. Algoritmy. Programmy (Spravochnoe posobie). Kiev: Naukova dumka; 1986. Russian.

17. Rozen R. Printsip optimal'nosti v biologii. Moscow: Mir; 1969. Russian.

18. Veselovskiy VN, Yashin AA. Vvedenie v informatsionnuyu teoriyu virusov. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2000. Russian.

19. Overman KC, Mix DE. A novel view of Fourier analysis. Procecdings of the IEEE. 1981;69(10):1372-3.

Раздел VI

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.33/34:616.12-053.31 (047)

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.М. ШНИТКОВ, Е.А. КОНКИНА., Е.В. ШНИТКОВА

ГБОУ ВПО «ИВГМА Минздрава России», Шереметьевский пр., д. 8, г. Иваново, Россия, 153012

Аннотация. В представленном обзоре литературы авторы приводят данные о морфо-функциональных особенностях сердца у плода и новорожденного, развивающихся в условиях острой и хронической гипоксии. Обобщаются данные о структурных изменениях сердца гипоксически-ишемического генеза. Прослеживается связь между структурной перестройкой сердечной мышцы и стадией хронической плацентарной недостаточности. Большое внимание уделено патогенезу нарушений формирования тканевых структур сердца у плодов и новорожденных с дефицитом массы тела. Обсуждаются вопросы патоморфологии сердца при синдроме задержки внутриутробного развития плода в зависимости от его варианта. Авторами подробно освещены основные морфогенетические аспекты нарушений кардиогенеза, приводящие к формированию сложных пороков сердца. Акцентируется внимание на морфо-функциональных проявлениях антенатального стресса.Результаты анализа литературы подчеркивают роль пренатальной диагностики патологии сердечно-сосудистой системы, акцентируют внимание на необходимости совершенствования методов патологоанатомической диагностики перинатальной патологии сердца и сосудов. Дана характеристика гетерогенной группе кардиомиопатий у детей, отмечены трудности их клинической и патологоанатомической диагностики.Представлены данные о малых аномалиях сердца, патологоанатомическая диагностика которых в настоящее время практически не осуществляется. Статья представляет интерес как для практикующих врачей, так и для преподавателей медицинских вузов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, новорожденные дети, плод, гипоксия, синдром задержки внутриутробного развития.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM OF FOETUS AND NEWBORNS AT PLACENTAL INSUFFICIENCY

A.M. SHNITKOV, E.A. KONKINA., E.V. SHNITKOVA

Ivanovo State Medical Academy, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetiev av, 8

Abstract. In this literature review the authors present the data on morphological and functional characteristics of heart which develop under the influence of acute and chronic hypoxia in the fetus and newborns. The data on the structural changes of hypoxic and ischemic origin in the heart have been summarized. The association between the structural adjustment of the cardiac muscle and the stage of placental chronic insufficiency has been identified. Much attention is paid to the pathogenesis of structural tissue formations of the heart in the underweight fetus and newborn. The problems of cardiac pathomorphology under the syndrome of intrauterine growth retardation, depending on its type are discussed. The authors discussed in detail the basic morphogenetic aspects of cardiogenic disorders that lead to the formation of complex cardiac defects. The data on minor cardiac abnormalities are presented; their morbid anatomy diagnostics has not been practically performed. The results of this reviewing the literature on cardiac pathomorphology emphasize the role of prenatal cardiovascular diseases diagnostics in the prenatal period; they draw the authors' attention to improving the methods of diagnosing cardiovascular pathology at the perinatal stage. The morphological and functional manifestations of antenatal stress are in the focus of attention. The characteristics of the heterogeneous cardiomyopathies group is given; the difficulties of their clinical and pathologic diagnostics are discussed. The paper may be of interest for practitioners and teachers of higher medical schools.

Key words: cardiovascular system, newborns, fetus, hypoxia, intrauterine growth retardation syndrome.

Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний в России и во всём мире неуклонно растёт. Увеличивается число детей, страдающих функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, потому проблема ранней диагностики различных изменений сердца и профилактика этих состояний остаётся крайне актуальной. Исследование морфогенеза сердца и становление формы органа на ранних этапах развития является не только теоретической, но и большой практической проблемой. Знание динамики развития органов и их структурных особенностей в различные сроки пренатального периода позволяют врачу скорригировать патологию на этапе её развития [2,13,19].

Кровообращение в единой функциональной системе мать — плацента — плод является ведущим фактором, обеспечивающим нормальное течение беремен-

ности, рост и развитие плода. К основным функциям плаценты относятся следующие: дыхательная (газообмен) с обеспечением диффузии кислорода и удалением двуокиси азота; трофическая с обеспечением диффузии и транспорта, частично синтеза, трофических и пластических компонентов (аминокислот, углеводов и витаминов; выделительная с выведением продуктов метаболизма; поддержанием водно-солевого обмена; защитная с предупреждением попадания в организм или дезактивацией вредных или метаболически активных токсикантов (а также эндогенных продуктов метаболизма), бактерий и, частично вирусов, обладающих антигенными свойствами; регуляторно-метаболическая функция, обеспечивающая дифференцировку органов и тканей плода, а также эндокринная функция ворсинчатого хориона. Нарушение одной из функции плаценты имеет гораздо большие последствия, чем отклонения в деятельности какого-либо органа у взрослого и даже у ребенка, у которых уже имеются развитые альтернативные пути защиты. Осуществление многообразных функций в плаценте прежде всего связано с обеспечением развития и дифференцировки дефинитивных органов и тканей, что и определяет биологическую и медицинскую значимость взаимоотношений провизорных и дефинитивных тканей. Нарушение этих взаимоотношений приводит не только к серьезным отклонениям структурного характера, которые определяются сразу после рождения в виде пороков развития, но и метаболическим и регуляторным изменениям, последствия которых, как правило, обнаруживаются на отдаленных этапах постнатального онтогенеза [17,21].

Увеличение степени плацентарной недостаточности с блокадой формирования новых ворсин или ангиогенеза вызывает нарушения развития органов и тканей, особенно почек, мозга, сердца, щитовидной железы и органа эффектора красного костного мозга. Во II и III триместрах беременности одной из первых выявляется функционально-адаптивная реакция сердечно-сосудистой системы плода, обеспечивающая активизацию гемодинамики, что выражается появлением тахикардии плода при острой гипоксии с последующим развитием блокады функциональной флюктуации частоты сердечных колебаний и появлением брадикардии. Убедительно документирует нарушения формирования сосудистого русла в условиях *хронической плацентарной недостаточности* (ХПН) *уменьшение содержания фактора роста эндотелия сосудов* (VEGF), что усугубляет гипоксию плода [10,23,24].

Особенности гемодинамики плода во второй половине неосложнённой беременности дают основание говорить о том, что изменения после рождения не являются только скачкообразной перестройкой функций, выполняемых различными отделами сердца. Выявленные особенности свидетельствуют о наличии у плода планомерной подготовки гемодинамики к перестройке для внеутробной жизни, в которой начинает превалировать левый желудочек.

У плода имеется ряд анатомо-физиологических особенностей, обеспечивающих сердечную деятельность в условиях гипоксии. Кардиомиоциты плода и новорожденного состоят из тонких миофибрилл, в которых отсутствует поперечная исчерченность, в них мало ядер, снижена активность митохондриальных ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот, что приводит к недостаточности L-карнитина. В миофибриллах преобладает бета-изомер мизина с низкой АТФ-азной активностью и недостаточной функцией кальциевых каналов. Существует отличительная особенность кардиомиоцитов, заключающаяся в том, что клетки в биохимических процессах, связанных с синтезом энергии, более эффективно используют углеводы и такие метаболиты, как жирные кислоты. Коронарное кровообращение плодов и новорожденных отличается большим количеством анастомозов между сосудами. В нервной регуляции деятельности сердца преобладают симпатические влияния [1].

Поражение миокарда гипоксически-ишемического генеза встречается у 40-70% детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде [2,16]. Результатом гипоксического повреждения миокарда является очаговая дистрофия, которая в дальнейшем завершается либо полным восстановлением ткани, либо формированием очагового кардиосклероза. Вегетативная дисфункция в дальнейшем может приводить к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений, одним из проявлений которых является функциональная кардиопатия [23].

Перинатальные повреждения сократительного миокарда, его проводящей системы и коронарных артерий могут оставаться на долгие годы в виде дефектов, расположенных на микроструктурном уровне. В оценке постгипоксических изменений в сердце одно из ведущих мест занимает морфо-функциональный подход [1]. Острая гипоксия плода приводит к нарушениям кардиореспираторной системы, проявляющимся асфиксией, выраженной дыхательной недостаточностью, формированием малых аномалий развития сердца и постгипоксическойкардиопатией. Отсутствие малых аномалий развития сердца на фоне хронической гипоксии свидетельствует о морфофункциональной целостности миокарда. Кардиореспираторная система плода проявляет долговременные адаптивные механизмы, следствием которых является удовлетворительное функциональное состояние новорожденных при рождении [12].

При морфологическом исследовании сердца отмечаются значительные изменения сосудов различного калибра: неравномерность кровенаполнения, полнокровие с явлениями стаза и вторичный парез артериальных сосудов. Выявляются многочисленные кровоизлияния. Эти расстройства кровообращения имеют диффузный характер, но чаще обнаруживаются субэндокардиально и превалируют у детей с электрокардиографическими признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости по ножкам пучка Гиса при преимущественной локализации в субэндокардиальных отделах правого желудочка. Имевшие место у всех детей периваскулярный отек, набухание эндотелиальных клеток и их слущивание свидетельствуют о глубоких повреждениях сосудистой стенки [15].

А.Г. Сидоровым у новорожденных детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию с наличием признаков электрической нестабильности миокарда, отмечено увеличение числа цитоплазматических отростков эндотелиальных клеток и поверхности соприкосновение их цитоплазмы с внутренней выстилкой сосудов [19]. При этом нарастает и число пиноцитозных пузырьков закрытого, открытого и смешанного типов. Внутриклеточные изменения в эндотелии капилляров

проявляются в виде разрыхления ядерной мембраны и очагового распределения рибонуклеопротеидов. Базальная мембрана обменных сосудов представляется местами разволокненной, а периваскулярное пространство - расширенным, содержащим белковые массы. В сократительных кардиомиоцитах наблюдается снижение количества гранул гликогена. Митохондрии претерпевают довольно стереотипные изменения в виде просветления матрикса, фрагментации и гомогенизации крист, образования электронно-плотных включений. Отмечается нарушение целостности митохондриальных мембран. Изменения миофибрилл носят характер миоцитолизиса и/или контрактурных повреждений. Ядра клеток деформированы. В кариолемме местами выявляются остроконечные инвагинаты, что рассматривается как патогномоничный признак развития внутриклеточного отека. В клетках проводящей системы имеет место расширение перинуклеарного пространства со снижением количества гранул гликогена. В митохондриях определяется фрагментация крист и появление мелких осмиофильных включений, содержащих, по всей видимости, липиды. Митохондрии располагаются по всему объему саркоплазмы с некоторой тенденцией к субсарколеммальному. Отмечается фрагментация и везикуляризация клеточных мембран. Наибольший интерес представляют изменения сарколеммы. Обнаруживаются её разрывы и локальные субсарколеммальныевпячивания. Расстояние между плазмолеммами соседних клеток в нексусе несколько увеличено. Рядом с наиболее поврежденными кардиомиоцитами проводящей системы выявлены фибробласты и единичные коллагеновые волокна.

При субкомпенсированной форме фетоплацентарной недостаточности выявлены признаки хронической недостаточности сердечной деятельности плода, которая развивается в связи с сосудистой плацентарной гипертензией. Необходимость преодоления повышенного интраплацентарного давления вызывает компенсаторную тоногенную гипертрофию стенки правого желудочка сердца плода. По мере реализации сократительного потенциала миокарда данное состояние переходит в миогенную дилатацию, которая сопровождается значительным расширением полости и снижением эффективности сократительной деятельности правого желудочка. В условиях нарастающей хронической гипоксии нередко возникают метаболические повреждения миокарда, которые могут повлечь за собой острую сердечную недостаточность, асистолию и внутриутробную гибель плода [20,25].

При хронической плацентарной недостаточности происходят ранние нарушения эмбрионального моделирования атриовентрикулярных отверстий и конусов выносящих артерий, что ведет к формированию сложных пороков, которые имеют выраженную анатомическую манифестацию, также сохраняется опасность изменения нормальных соотношений клапанных отверстий в результате дополнительных функциональных нагрузок [1,8] В большинстве случаев открытое овальное окно наблюдается без гемодинамического функционирования, что позволяет отнести данное анатомическое образование в группу малых аномалий развития [9].

Малые аномалии сердца (МАС) — это большая и гетерогенная группа аномалий развития сердечно-сосудистой системы, характеризующихся наличием различных анатомических и морфологических отклонений от нормы структур сердца и магистральных сосудов, но не сопровождающихся клинически и гемодинамически значимыми нарушениями. Эти аномалии часто являются инцидентными находками, поскольку их клиническая симптоматика минимальна или вовсе отсутствует. Однако, подобные малые аномалии могут с годами сами становиться причиной самых разнообразных осложнений или усугублять другие патологические состояния или заболевания [6,22]. Значение МАС доказывается тем фактом, что в 1987 г. в классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были внесены два этиологических класса соединительно-тканных дисплазий сердца:

1. соединительно-тканные дисплазии сердца, ассоциированные с распознаваемыми синдромами, т.е. с наследственными заболеваниями соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.), в том числе и различные мукополисахаридозы;

2. «изолированные» аномалии соединительнотканного каркаса сердца, к которым отнесли такие МАС как изолированный и комбинированный клапанный пролапс, изолированная аортальная регургитация, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии. В дальнейшем перечень МАС, связанных с ДСТ, значительно увеличился, и в него стали включать такие аномалии, как аневризма синусов Вальсальвы, аневризма межпредсердной перегородки, ложные хорды левого желудочка и др. Единой классификации и номенклатуры МАС в настоящее время нет. В рабочей классификации с учетом критериев ЭХОКГ-диагностики выделяют 29 видов МАС, в том числе: открытое овальное окно, небольшая аневризма межпредсердной перегородки, аномальные трабекулы в правом предсердии, пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии, дилатация правого атриовентрикулярного отверстия, ствола легочной артерии, синусов Вальсальвы, а также двустворчатый аортальный клапан, асимметрия створок аортального клапана добавочные трабекулы в полости левого желудочка, эктопическое крепление хорд передней и задней створок аортального клапана, пролапс митрального клапана и другие [1,26]. Диагностика малых аномалий сердца как и *кардиомиопатий* (КМП), у детей остаётся малоразработанной и неизученной проблемой.

Кардиомиопатии включают гетерогенную группу заболеваний сердечной мышцы у детей, связанной с систолической и диастолической дисфункцией и нарушением структуры миокарда. Частота КМП остаётся неизвестной, так как заболевание практически не диагностируется ни при жизни, ни после смерти не только у новорождённых, грудных, но и детей более старшего возраста. Установлена связь КМП с внутриутробной гибелью ребёнка. Современная классификация КМП рассматривает эту патологию преимущественно с клинических позиций, однако современные подходы к диагностике КМП, включая молекулярно-биологические аспекты, позволяют более углублённо решать вопросы этиологии и патогенеза заболевания [7]. Среди первичных КМП выделяют дилятационную КМП, гипертрофическую КМП, рестриктивную КМП, аритмогенную дисплазию правого желудочка и неклассифицируемые КМП. У детей важное место в развитии КМП принад-

лежит генетическим нарушениям, хотя и не исключается неблагоприятная роль влияния факторов окружающей среды. В литературе описаны морфологические критерии и генетические маркёры дилятационной, гипертрофической КМП у новорождённых детей. Крайне редкой формой является аритмогенная дисплазия правого желудочка, которая характеризуется бессимптомным течением, отсутствием специфических клинических проявлений, манифестацией внезапной сердечной смертью, особенно, мальчиков, занимающихся спортом. Некомпактный миокард желудочков сердца, как одна из редких форм КМП, характеризуется персистенцией структур, типичных для раннего периода кардиогенеза. Морфологически миокард имеет губчатый вид, при гистологическом исследовании сохраняет большое количество трабекул и межтрабекулярных углублений, выстланных эндотелием. К крайне редким заболеваниям, встречающихся у плодов, детей грудного и раннего возраста, относится гистиоцитарная КМП. Это тяжёлая форма патологии миокарда, характеризующаяся высокой смертностью, относится к митохондриальным КМП. Макроскопически отмечается кардиомегалия в результате гипертрофии миокарда и дилятации полости левого желудочка, в сочетании с обилием субэндокардиальных мелких округлых желтовато-белых узелков. Гистологически характеризуется гамартоподобной пролиферацией больших пенистых клеток. Нередко эти узелки локализуются внутри проводящей системы, существует мнение о гистогенетической связи этих образований с клетками Пуркинье. Изучение указанной редкой и крайне тяжёлой патологии сердечно-сосудистой системы, малоизвестной в отечественном здравоохранении, должно начинаться с внутриутробного периода. Остро встаёт вопрос о повышении качества их диагностики, включая и патологоанатомическое исследование, при использовании медико-генетического консультирования [7].

По данным В.В. Гаргина, М.С. Мирошниченко у плодов и новорожденных 25-37 недель гестационного срока с *синдромом задержки внутриутробного развития* (СЗВУР) отмечается дефицит массы сердца со структурной перестройкой миокарда, что позволило авторам выделить симметричный и асимметричный варианты СЗВУР [3]. Дефицит массы тела при рождении может сочетаться со сниженным количеством кардиомиоцитов. Это связано с нарушением выработки тканевых ферментов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеиновой структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку [5,23]. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях плода возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении. Патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших ростовых факторов у плодов. Тканевые факторы роста играют существенную роль в регуляции процессов дифференцировки кардиомиоцитов [23]. Компенсация дефицита массы миокарда у детей с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка, что определяет детерминированность этих структурных единиц [11,12]. Компенсаторный наверстывающий рост сердца, реализующийся преимущественно за счет гипертрофии в условиях дефицита структурных элементов, может приводить к формированию его диспропорций.

Мышечная оболочка сердца образована специализированными мышечными клетками, которые, контактируя между собой, образуют функциональные симпласты, залегающие послойно. В условиях СЗВУР кардиомиоциты приобретают удлиненную форму. При различных вариантах СЗВУР в правом желудочке у плодов и в левом желудочке у живорожденных детей обнаруживают очаговую гипертрофию кардиомиоцитов с крупными гиперхромными ядрами. Выявляется очаговая волнообразная деформация кардиомиоцитов, распространенность которой различна — от единичных клеточных структур и отдельных их групп при симметричной форме СЗВУР до вовлечения в процесс обширных участков миокарда при ассимметричном типе, что принято расценивать как признак гипоксического повреждения [8,9]. Нередко кардиомиоциты приобретают извитой вид. Отмечено, что при всех вариантах СЗВУР волнообразная деформация кардиомиоцитов наиболее выражена в правом желудочке у плодов и в левом желудочке у живорожденных детей. В цитоплазме кардиомиоцитов с максимальной выраженностью описанных изменений обнаруживаются признаки глыбчатого распада, что можно рассматривать как начало миоцитолиза [18].

Рождение ребенка с малой массой тела является антенатальным стрессом, который не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы [4,9]. По данным литературы, стресс-реакция характеризуется особыми гормональными и структурно-функциональными изменениями основных тканевых систем и органов. Катехоламины и кортикоиды играют важную роль в развитии стресс-реакции и оказывают влияние на функционирование кардиомиоцитов. Высокая концентрация катехоламинов в крови способствует увеличению числа контрактурно поврежденных кардиомиоцитов [4,16].

По данным Марковского В.Д. с соавторами [12] у плодов и новорожденных при сроке гестации 21-26 недель преобладают контрактурно измененные кардиомиоциты II степени тяжести; в 27-35 недель — контрактурные изменения I и II степени тяжести, представленные в равных пропорциях, и в единичных случаях — III степени тяжести; в 36-41 неделю — многочисленные миоциты с контрактурно-литическими изменениями, при этом контрактурные изменения II и III степени тяжести представлены в равных пропорциях. При микроскопическом исследовании определяются участки с нарушением ориентации групп миоцитов и признаками фрагментации. Степень выраженности фрагментации миокарда при *симметричном типе СЗВУР* (сСЗВУР) и *асимметричном* (асСЗВУР) различна — от наличия единичных очагов, имеющих вид поперечных трещин кардиомиоцитов при сСЗВУР, до полного разделения групп мышечных волокон с признаками пересокращения или расслабления при асСЗВУР. При асСЗВУР в сроке гестации 36-41 неделя в единичных очагах фрагментация цитоплазмы кардиомиоцитов сочетается с признаками начинающегося некроза миокарда. В сроке

гестации 27-35 недель у плодов и новорожденных с СЗВУР выявляются признаки внутриклеточного миоцитолиза, степень выраженности и глубина которого максимальна у детей с асСЗВУР. По данным литературы внутриклеточный миоцитолиз, контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл составляют морфологический субстрат альтеративной недостаточности сердца, определяющей нередко ведущую роль в танатогенезе плода и новорожденного [4,9].

При асимметричном СЗВУР субэндокардиально определяется жировая дистрофия кардиомиоцитов в виде очаговых скоплений мелких пылевидных капелек по ходу миофибрилл, преимущественно в правом желудочке у плодов и в левом желудочке у живорожденных детей. Выявленная жировая дистрофия кардиомиоцитов у детей с ассимметричным СЗВУР может быть обусловлена недостаточной утилизацией липидов, поступающих в клетку в связи с нарушением окислительных процессов, возникающих на фоне хронической гипоксии [16]. Ядра кардиомиоцитов увеличиваются в размерах, гиперхромные, форма ядер изменяется с продольной на овальную, местами округлую. Иногда отмечаются клетки с двумя ядрами. Конденсированный хроматин располагается как в центре ядра, так и на периферии [4]. При электронно-микроскопическом исследовании миокарда левого желудочка в ответ на длительное стрессорное воздействие в условиях эксперимента отмечаются изменение ядерного аппарата кардиомиоцитов: ядерные оболочки формируют складки, инвагинации. Отмечается дезорганизация вставочных дисков с нарушением чередования специализированных контактов. Часто выявляются миофибриллярные структуры кардиомиоцитов с признаками значительного пересокращения, чаще контрактуры II степени, участки разрыхления и разволокнения миофибрилл. Увеличивается число митохондрий с конденсированным матриксом, нарастает интерстициальный отек, повышается содержание коллагеновых волокон и соединительнотканных клеток, отмечается рост числа спазмированных сосудов [21].

У новорожденных, испытавших перинатальную гипоксию, расстройства микроциркуляции играют важную роль в патогенезе различных заболеваний и могут рассматриваться как отдельный тип ишемии — микрососудистая ишемия. Расстройства кровообращения встречаются в субэндокардиальных, субэпикардиальных отделах и в толще миокарда. Реакция сосудов МЦР неоднотипна — отмечается как их спазм, так и парез [14]. Сосудистая сеть микроциркуляторного русла миокарда распределена равномерно и развита удовлетворительно. Отмечается удлинение и извилистость сосудов с формированием петлистых структур. Определяются сосуды со щелевидным деформированным просветом и растянутой стенкой, с фрагментацией внутренней эластической мембраны, сближением эластических мембран, истончением и уплощением мышечного слоя, что характерно для пареза сосудов [9]. В некоторых сосудах определяются признаки, характерные для спазма: относительное и неравномерное уменьшение просвета интрамуральных артерий за счет внутреннего и средних слоев, складчатость интимы с выбуханием в просвет эндотелия, иногда неравномерность в извитости внутренней эластической мембраны с увеличением расстояния между эластическими мембранами. В просвете сосудов, находящихся как в состоянии спазма, так и пареза, обнаруживаются плазма и форменные элементы крови. В субэпикардиально проходящих сосудах отмечается их парез, полнокровие, в периваскулярном пространстве — от единичных эритроцитов при симметричной форме СЗВУР до обширных кровоизлияний при асимметричной ЗВУР на фоне умеренного периваскулярного отека [12].

Таким образом, внутриутробное развитие ребенка в условиях плацентарной недостаточности и антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка, особенно, с малой массой тела, отражаются на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы, претерпевающей интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза, прежде всего в ходе внутриутробного развития. Нарушается формирование кардиомиоцитов, изменяется активность митохондриальных ферментов, отмечаются внутриклеточные изменения в эндотелии капилляров, что сопровождается развитием малых аномалий развития сердца, нарушением выработки тканевых ферментов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеиновой структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку.

Литература

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология /Ю.М. Белозеров.– М., 2004.– 600 с.

2. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей в 2 т. / Н.А.Белоконь, М.Б. Кубергер.– М., 1987.– 918 с.

3. Гаргин, В.В. Морфофункциональные особенности сердец у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 27-35 недель / В.В. Гаргин, М.С. Мирошниченко // Перинатология и педиатрия.– 2010.– № 2.– С. 130–132.

4. Герасимова, Н.Г. Морфофункциональные изменения миокарда при адаптации к стрессу / Н.Г. Герасимова, П.П. Кругляков, В.П. Балашов // Морфология.– 2009.– Т. 136.– № 4.– С. 38–42.

5. Глуховец, Н.Г. Антропометрические показатели и масса органов плода при позднем прерывании беременности: методическое пособие / Н.Г. Глуховец.– Санкт-Петербург, 1995.– 35 с.

6. Гнусаев, С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии. / С.Ф. Гнусаев // Российский сборник научных трудов с международным участием.– М.-Тверь-СПб: ООО №ПРЕ100, 2010.– С. 109–115.

7. Кардиомиопатии у детей. / Н.И. Бубнова [и др.]. // Архив патологии.– 2010.– Т. 72.– № 6.– С. 11–16.

8. Кельмансон, И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с малой массой тела при рождении / И.А. Кельмансон // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.– 1999.– № 2.– С. 12–18.

9. Коркушко, О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз.– 2003.– № 1.– С. 8–17.

10. Лук'янова, І.С. Впливгострої та хронічноївнутрішньоутробноїгіпоксії на центральнугемодинаміку та фун-кціональнуактивністьміокарда у новонароджених / І.С. Лук'янова, О.В. Головченко // Перинатологія та педіатрія.– 2003.– № 2.– С. 9–11.

11. Марковский, В.Д. Патологическая анатомия сердца при задержке внутриутробного развития. / В.Д. Марковский, В.В. Гаргин, М.С. Мирошниченко.– Х.: Финарт, 2010.– 158 с.

12. Марковский, В.Д. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития / М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень // Перинатология и педиатрия.– 2012.– № 2.– С. 75–77.

13. Морфогенетические особенности развития сердца в эмбриогенезе / Л.В. Абдул-Оглы [и др.] //Материалы III Всеукраинской научной морфологической конференции.– Днепропетровск: Пороги, 2006.– 86 с.

14. Морфологические проявления патологии системы микрогемоциркуляции у недоношенных детей / Н.Е. Ярыгин [и др.]. //Архив патологии.– 1996.– № 1.– С. 47–51.

15. Острополец, С.С. Современные аспекты патологии миокарда у детей / С.С. Острополец // Врачебная практика.– 2007.– № 1.– С. 34–41.

16. Прахов, А.В. Клинико-кардиографические особенности транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию / А.В. Прахов, Е.В. Мурашко // Педиатрия.– 1996.– № 1.– С. 38–41.

17. Петренко, В.М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека / В.М. Петренко.– Санкт-Петербург: Издательство ДЕАН, 2004.– 400 с.

18. Рыбакова, М.Г. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда / М.Г. Рыбакова, И.А. Кузнецова.– // Архив патологии.– 2005.– № 5.– С. 23–25.

19. Сидоров, А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / А.Г. Сидоров //Вестник аритмологии.– 2000.– № 18.– С. 57–60.

20. Филиппов, Е.С. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы / Е.С. Филиппов, Н.А Перфильева // Сибирский медицинский журнал.– 2007.– № 2.– С. 56–61

21. Хомич, М.М. Неонатальное поражение миокарда. / М.М. Хомич, И.А. Леонова, Т.П. Дубова // Архив патологии.– 2010.– Т. 72.– № 6.– С. 91–94.

22. Шаторна, В.Ф. Впливтератогеннихчинників на хідранньогокардіогенезузародка щура /В.Ф. Шаторна// Таврический медико-биологический вестник.– 2008.– № 3.– С. 96–98.

23. Cecconi, M. What role does the right side of the heart play in circulation / M. Cecconi, E. Johnston, A. Rhodes // Critical care.– 2006.– Vol. 10.– №3.– P. 5–9.

24. Jouk, P.S. Three-dimensional cartography of the pattern of the myofibres in the second trimester fetal human heart / P.S. Jouk, Y. Usson // Anatomy and embryology.– 2000.– Vol. 202.– № 4.– P. 103–118.

25. Sudden infant death syndrome (SIDS): a study of cardiac conduction system / L. Matturri [et al.] // Cardiovascular pathology.– 2000.– T. 9.– № 3.– P. 137–145.

26. Septal geometry in the unloaded living human heart / J.A.C. Lima [et al.] // Circulation.– 1986.– Vol. 74.– № 3.– P. 463–465.

References

1. Belozerov YuM. Detskaya kardiologiya. Moscow; 2004. Russian.

2. Belokon' NA, Kuberger MB. Bolezni serdtsa i sosudov u detey: rukovodstvo dlya vrachey v 2 t. Moscow; 1987. Russian.

3. Gargin VV, Miroshnichenko MS. Morfofunktsional'nye osobennosti serdets u plodov i novorozhdennykh s zaderzhkoy vnutriutrobnogo razvitiya v sroke gestatsii 27-35 nedel'. Perinatologiya i pediatriya. 2010;2:130-2. Russian.

4. Gerasimova NG, Kruglyakov PP, Balashov VP. Morfofunktsional'nye izmeneniya miokarda pri adaptatsii k stressu. Morfologiya. 2009; 136(4):38-42. Russian.

5. Glukhovets NG. Antropometricheskie pokazateli i massa organov ploda pri pozdnem preryvanii beremennosti: metodicheskoe posobie. Sankt-Peterburg; 1995. Russian.

6. Gnusaev SF. Sindrom soedinitel'notkannoy displazii. Rossiyskiy sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow-Tver'-Sankt-Peterburg: OOO №PRE100; 2010. Russian.

7. Bubnova NI, Zhakota DA, Kask LN, Parsegova TS, Prolygina EA. Kardiomiopatii u detey. Arkhiv patolo-gii. 2010;72(6):11-6. Russian.

8. Kel'manson IA. Otsrochennyy risk kardiovaskulyarnoy patologii, assotsiirovannoy s maloy massoy tela pri rozhdenii. Ros. vestn. perinatol. i pediatrii. 1999;2:12-8. Russian.

9. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu. Sovremennye predstavleniya o sindrome miokardial'noy ishemii. Krovoobig ta gemostaz. 2003;1:8-17. Russian.

10. Luk'yanova IS, Golovchenko OV. Vplivgostroï ta khronichnoïvnutrishn'outrobnoïgipoksiï na tsentral'nugemodinamiku ta funktsional'nuaktivnist'miokarda u novonarodzhenikh. Perinatologiya ta pediatriya. 2003;2:9-11. Russian.

11. Markovskiy VD, Gargin VV, Miroshnichenko MS. Patologicheskaya anatomiya serdtsa pri zaderzhke vnutriutrobnogo razvitiya. Khar'kov: Finart; 2010. Russian.

12. Markovskiy VD, Miroshnichenko MS, Pliten' ON. Patomorfologiya serdtsa plodov i novorozhdennykh pri razlichnykh variantakh zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya. Perinatologiya i pediatriya. 2012;2:75-7. Russian.

13. Abdul-Ogly LV, Indzhikulyan AA, Kagramanyan AK, Strizhel'chik TV. Morfogeneticheskie osobennosti razvitiya serdtsa v embriogeneze. Materialy III Vseukrainskoy nauchnoy morfologicheskoy konferentsii. Dnepropetrovsk: Porogi; 2006. Russian.

14. Yarygin NE, Korablev AV, Nikolaeva TN Myagkova MA. Morfologicheskie proyavleniya patologii sistemy mikrogemotsirkulyatsii u nedonoshennykh detey. Arkhiv patologii. 1996;58(1):47-51. Russian.

15. Ostropolets SS. Sovremennye aspekty patolo-gii miokarda u detey. Vrachebnaya praktika. 2007;55(1):34-41. Russian.

16. Prakhov AV, Murashko EV. Kliniko-kardiograficheskie osobennosti tranzitornoy ishemii miokarda u novorozhdennykh, perenesshikh gipoksiyu. Pediatriya. 1996;1:38-41. Russian.

17. Petrenko VM. Osnovy embriologii. Voprosy razvitiya v anatomii cheloveka. Sankt-Peterburg: SPbGMA, Izdatel'stvo DEAN; 2004. Russian.

18. Rybakova MG, Kuznetsova IA. Rol' apoptoza v ishemicheskom povrezhdenii miokarda. Arkhiv patologii. 2005;67(5):23-5. Russian.

19. Sidorov AG. Morfologicheskie osnovy elektricheskoy nestabil'nosti miokarda u novorozhdennykh, perenesshikh perinatal'nuyu gipoksiyu. Vestnik aritmologii. 2000;18:57-60. Russian.

20. Filippov ES, Perfil'eva NA. Zaderzhka vnutriutrobnogo razvitiya ploda: sovremennye aspekty problemy. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2007;69(2):56-61. Russian.

21. Khomich MM, Leonova IA, Dubova TP. Neonatal'noe porazhenie miokarda. Arkhiv patologii. 2010;72(60):91-4. Russian.

22. Shatorna VF. Vplivteratogennikhchinnikiv na khidrann'ogokardiogenezuzarodka shchura. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2008;3:96-8. Russian.

23. Cecconi M, Johnston E, Rhodes A. What role does the right side of the heart play in circulation. Critical care. 2006;10(3):5-9.

24. Jouk PS, Usson Y. Three-dimensional cartography of the pattern of the myofibres in the second trimester fetal human heart. Anatomy and embryology. 2000;202(4):103-18.

25. Matturri L, Ottaviani G, Ramos SG, Rossi L. Sudden infant death syndrome (SIDS): a study of cardiac conduction system. Cardiovascular pathology. 2000;9(3):137-145.

26. Lima JA, Guzman PA, Yin FC, Brawley RK, Humphrey L, Traill T A, Lima SD, Marino P, Weisfeldt ML, Weiss JL. Septal geometry in the unloaded living human heart. Circulation. 1986;74(3):463-8.

УДК 628.473.62

К МЕХАНИЗМАМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАНО- И МИКРОЧАСТИЦ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. СЕРГИЕВИЧ*, В.В. ЧАЙКА**, К.С. ГОЛОХВАСТ**, П.П. ХОРОШИХ***

**Амурский институт развития образования, ул. Пушкина, 44, г. Благовещенск, Россия, 675002*
***Дальневосточный федеральный университет, ул. Суханова, 8, г. Владивосток, Россия, 690950*
****Благовещенский государственный педагогический университет, ул. Горького, 231, г. Благовещенск, Россия, 675000*

Аннотация. Как в отечественной, так и мировой науке, ведется дискуссия о биологической активности твердых водонерастворимых микрочастиц: техногенных и природных. Эти взаимодействия исследуются в рамках профессиональной патологии, гигиены и нанотоксикологии. Целью настоящего исследования явилось изучение механизмов воздействия частиц природных минералов различных размеров на биологические системы. В работе отражены используемые современные методы, позволяющие судить о степени взаимодействия микроэлементов с функциональными системами организма. Анализ полученных результатов показал, что применение данных методов имеет ряд недостатков в экспериментах in vivo и in vitro, связанных с физико-химическими особенностями цеолитов. Выяснилось, что при культивировании в 6- и 24-луночных планшетах, цеолит в дозировке 50 мг/мл покрывает собой все клетки, прикрепленные к стеклу. В полях зрения клетки практически не видны. В итоге оценить токсическое действие или функциональное состояние клеток не представляется возможным. Цеолит, являясь водонерастворимым соединением, не подвергается пипетированию. Также при его удалении из культуры происходит практически полная элиминация клеток из лунки. Накопление первичной информации о биологических эффектах нано- и микрочастиц крайне важно. Это позволяет делать некоторые заключения, но решение вопроса о механизме биологической активности, и, тем более о предсказании тех или иных свойств у частиц без исследований физико-химических свойств частиц не представляется возможным.

Ключевые слова: микрочастицы, наночастицы, биологическая активность, природные минералы

ABOUT MECHANISMS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE NANO- AND MICROPARTICLES OF NATURAL MINERALS IN THE EXPERIMENT

A.A. SERGIEVICH*, V.V. CHAYKA**, K.S. GOLOKHVAST**, P.P. KHOROSHIKH***

** Amur Institute of Education Development, 675002, Russia, Blagoveshchensk, Pushkin Street, 44*
*** Far East Federal University, 690950, Russia, Moscow, street Sukhanov, 8*
**** Blagoveshchenst State Teachers' Training University, 675000, Russia, Blagoveshchensk, Gorky Street, 231*

Abstract. There are both in the domestic and the world science a discussion about the biological activity of water-insoluble solid microparticles technogenous and natural. These interactions are studied in the context of the professional pathology, hygiene and nanotoxicology. The purpose of this research was to study the mechanisms of action of particles of natural minerals of various sizes on biological systems. The paper is based on the applied modern methods which allow to determine the degree of interaction of microelements with the functional systems of the organism. Analysis of the results showed that the application of these methods has a number of shortcomings in the experiments in vivo and in vitro, associated with the physical and chemical features of zeolites. It is established that under cultivation in 6- and 24-hole tablets, the zeolite in a dose of 50 mg/ml covers all the cells attached to the glass. In the fields of view of the cells are practically invisible. Thus, an assessment of toxic effects or functional condition of the cells is not possible. Zeolite being water-insoluble compound wich is not subjected to the pipetting. At the delete zeolite of culture, there is practically full elimination of cells from the hole. Accumulation of the primary information about the biological effects of nano - and microparticles is extremely important. This allows the authors to make some conclusions, but the decision of a question on the mechanism of biological activity, especially the prediction of some properties of particles without the study of physical-chemical properties of the particles isn't possible.

Key words: microparticles, nanoparticles, biological activity, natural minerals.

Принято считать, что биологической активность обладают чаще всего водорастворимые соединения. На этой основе, и вытекающих из неё механизмов, строится вся современная биохимия и фармакология.

Не смотря на это, как в отечественной, так и мировой науке, ведется дискуссия о биологической активности твердых водонерастворимых микрочастиц, как техногенных, так и природных. Эти взаимодействия исследуются в рамках профессиональной патологии, гигиены и нанотоксикологии.

Нанотоксикология – крайне молодая наука и изучает как наноматериалы (наночастицы, наночастицы металлов, нанотрубки, наношарики, и т.д.) влияют на организмы и какие биологические эффекты оказывают [4,16,20].

Накоплен огромный фактический объем биомедицинской информации, подтверждающих выраженные эффекты нано- и микрочастиц при взаимодействии с организмами, но какие же параметры могут определять биологическую активность точно не установлено [18,23].

Область исследований в наиболее динамично развивающейся науке по данной теме – нанотоксикологии непрерывно растет. Изучаются биологические аспекты взаимодействия организмов как с природными нано- и микрочастицами, так и техногенными [3]. Так, наночастицы обнаруживаются в среде обитания человека – в водопроводной воде, в чернилах для татуировок [11] и выхлопе дизельных двигателей [24].

Опасность от наночастиц, безусловно, очень серьёзная, учитывая, что наночастицы свободно преодолевают тканевые барьеры, в том числе, и плацентарный [21,25].

Считается общепризнанным, что мир минералов и мир биологических систем в условиях Земли развивались в постоянном взаимодействии, взаимно влияя друг на друга. Такие представления косвенно подтверждаются тем, что на безжизненной Луне количество минеральных видов измеряется лишь сотнями, на Земле же минералов около четырех с половиной тысяч видов, при этом большинство из них, по мнению исследователей, имеет биогенное происхождение [9].

Глубинная связь живого мира с миром минералов просматривается из истории медицины. Практика применения минералов в качестве лечебных средств в истории человеческой цивилизации начинает отсчет тысячи лет назад. В числе первых научных публикаций на данную тему были статьи, посвященные попытке разгадать смысл давно замеченного у людей и животных пристрастия к поеданию землистых минерально-кристаллических веществ. Среди них статья А.Д. Гебеля «О землистых веществах, употребляемых в пищу в Персии», опубликованная в «Записках Императорской Академии наук» в 1862 г. Другой знаменательной работой представителей русской научной школы по данной теме была статья «О литофагии» геолога и поэта Петра Людовиковича Драверта, опубликованная в 1922 г. в журнале «Сибирская природа». Введенный П.Л. Дравертом термин «литофагия» дословно означает «камнеедение» (с греч.). В зарубежной научной литературе публикации, посвященные теме взаимодействия живых организмов с минералами, появись позже и были изначально ограничены исключительно медицинскими и этнографическими аспектами. Следует отметить, что в англоязычной литературе термин «литофагия» не используется, там принят аналогичный по смыслу термин «geophagy» [17].

Первые рассуждения о механизмах взаимоотношений между клетками и соизмеримыми по размерам частицами минералов, мы находим у С. Дуглас, который еще в 1917 г., изучая влияние «инертных» веществ на микроорганизмы, обнаружил, что присутствие таких минеральных веществ, как стекло, асбест или мел, в бульонной питательной среде активизирует рост анаэробных бацилл [12].

На сегодняшний день предлагаются механизмы взаимодействия нано- и микрочастиц с организмами на клеточном уровне и запускаемые ими сигнальные пути [6,22]. Так, например, считается, что взаимодействие наночастицы с клеткой может происходить через белковую «корону» [6,15], что не удивительно, учитывая, что некоторые белки (силикатеины, силаффины, силиказы, силацидины и др.) могут переносить, «сшивать» и «разрезать» нанометровые куски неорганической, в данном случае кремниевой, матрицы.

Немаловажное свойство нано- и микрочастиц – влияние на процессы оксидации и биологического окисления, в силу чего и проявляются биологические и токсические свойства [19].

Безусловно, нано- и микрочастицы, соизмеримые с размерами клеток, при этом обладая рядом уникальных реакционных способностей, меняющих вокруг себя физико-химические характеристики среды, не могут не влиять на биохимические процессы [10].

Для выяснения корреляции между физико-химическими свойствами частиц и их биологическими эффектами, необходимо использовать новейшие методы: атомно-абсорбционная спектрометрия; рентгенофлуоресцентный анализ; нейтронно-активационный анализ; гамма-спектрометрический анализ; ИК- и ЯМР-спектроскопию; ртутной порометрии; дзета-потенциометрию; электронную и атомно-силовую микроскопию; рамановскую спектроскопию и т.д.

Данные методы позволяют выделить основные пути для изучения механизма влияния собственно кристаллической решетки на течение биохимических процессов, а также влияние фагоцитированных нано- и микрочастиц на внутриклеточные процессы.

Опираясь на литературные данные [23] и собственные результаты физико-химического исследования [3,7], позволили нам выделить основные характеристики наночастиц, влияющие на их биологическую активность: тип кристаллической решетки и макроструктуры; гранулометрические характеристики (диаметр, длина, отклонение, мода, форм-фактор и т.д.); количество и соотношение фракций частиц; текстурные свойства (площадь удельной поверхности, число нано-, микро- и мезопор, сорбционная активность, концентрация кислотных центров); поверхностный потенциал (дзета-потенциал); ион-селективные и ион-донорные свойства.

Стоит также отдельно рассматривать «экологические эффекты» нано- и микрочастиц, которые реализуются при попадании последних в биоценозы, и, несомненно, связаны с поведением частиц в различных средах (водной, воздушной, а также на их границе): агрега-

ционные свойства в разных средах; обратимость/необратимость накопления в осадочных слоях.

Для синтетических наноматериалов необходимо добавить: условия синтеза (температура, среда и т.д.); отмывка токсических предшественников и прекурсоров.

К важнейшим абиотическим экологическим факторам относятся свет, температура, влага, радиация, давление, состав атмосферы.

Загрязнение атмосферного воздуха является одним из ведущих факторов риска для здоровья населения. К настоящему времени установлена статистически достоверная зависимость от загрязнения атмосферного воздуха заболеваемостью бронхитом, пневмонией, эмфиземой легких, а также другими респираторными заболеваниями. Показано, что атмосферное загрязнение, снижая сопротивляемость организма, сопровождается ростом инфекционных и респираторных заболеваний, а также увеличением продолжительности других болезней [2,5]. Более того, за перенапряжением и срывом защитных функций и снижении адаптационных резервов организма человека следует развитие острых и хронических процессов [8,14]. Проведенные в конце 1990 годов в городах и регионах России специальные исследования по оценке риска здоровью от воздействия вредных факторов окружающей среды показали, что главным фактором риска является загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами, что обусловливает наибольшее число дополнительных смертей среди населения [7].

Считается, что мелкие частицы воздушных взвесей с диаметром менее 10 мкм (они могут составлять 40-70% взвешенных частиц), легко проникающие в организм человека, наиболее опасны [5,14]. Кроме того, взвешенные частицы адсорбируют большое количество токсичных веществ, которые также могут попадать во внутреннюю среду организма.

На сегодняшний день взвешенные в атмосферном воздухе частицы, за которыми ведется мониторинг, согласно Международной организации по стандартизации и Европейского комитета по стандартизации, классифицируются как PM10, PM4, PM2,5 и PM1 (т.е. частицы с диаметром до 10; 4; 2,5 и 1 мкм соответственно) [8].

Известно, что состав фоновых атмосферных взвесей на юге Дальнего Востока, и, в частности, во Владивостоке, зависит от циркуляции и интенсивности континентального и океанического переноса воздушных масс. Мощные континентальные переносы пыли (прежде всего, лёсса) из районов центральной Азии, Корейского полуострова и Японских островов на территорию Приморского края наблюдаются в 4 раза чаще океанических [2]. В последние годы во Владивостоке прекратили работу крупные промышленные предприятия, и, таким образом, главную роль в атмосферных взвесях играют частицы природных минералов.

Изучение влияния взвешенных частиц на живые организмы из-за неоднородности состава и многочисленности компонентов затруднено. Считается, что основными источниками природных атмосферных взвесей на нашей планете являются извержения вулканов, пылевые почвенные аэрозоли, смог и пыль лесных пожаров и торфяников, микрометеоритное воздействие [11,13]. В воздушной пыли преобладают кварц, алюмосиликаты, частицы углерода, сульфаты, сульфиды, галит, оксиды железа и их общая масса в атмосфере Земли, по одним оценкам, достигает 20 млн. тонн, а по другим – 0,6-1,6 млрд тонн [6,14].

В современной литературе имеется ряд работ, посвященных изучению токсичности некоторых компонентов естественных взвесей – кварца, эрионита и некоторых других [12,23]. В то же время есть ряд сообщений, показывающих наличие у некоторых минералов (цеолиты, глины) биологически полезных свойств [8,15,21]. К сожалению, в этих работах не рассматриваются системные вопросы влияния нано- и микрочастиц минералов как компонентов атмосферных взвесей на организмы на клеточном и организменном уровне и не разработаны адекватные экспериментальные модели оценки влияния.

Иммунная система, наряду с другими регуляторными системами – нервной и эндокринной, играет важную роль при адаптации организма к изменяющимся условиям внешней среды [5,22]. Система местного иммунитета дыхательных путей легких первой встречается с повреждающими и инфекционными агентами атмосферного воздуха, поэтому изучение ее функциональной активности крайне важно для понимания общих закономерностей влияния микрочастиц атмосферных взвесей на живые организмы [2,10]. Несомненно, что качество и состав атмосферных взвесей влияют и на нормальную и патогенную микрофлору дыхательных путей.

На организменном уровне влияние минералов атмосферных взвесей проявляется в увеличении адаптационных возможностей: стимулировании иммунной системы, повышении антиоксидантной защиты. Так, цеолиты разных месторождений при ингаляции поразному влияют на систему местного иммунитета дыхательных путей крыс, что проявляется в достоверном изменении жизнеспособности клеток, количества и соотношения основных клеточных типов (альвеолярных макрофагов и лимфоцитов). В зависимости от типа минералов влияние может быть нейтральным (Вангинское месторождение) или слабо повреждающим (Куликовское месторождение).

При воздействии низкой температуры как повреждающего фактора выявлен протекторный эффект ингаляторно введенных цеолитов (1-10 мкм) на систему местного иммунитета дыхательных путей у крыс, который, по-видимому, обусловлен антиоксидантными свойствами минералов. Антиоксидантные свойства in vitro обнаружены у частиц кварца, полевого шпата и вулканического стекла при размере от 0,1 до 1 мкм.

На клеточном уровне влияние минералов атмосферных взвесей проявляется в многогранных и иногда во взаимоисключающих механизмах: стимуляции или подавления роста, изменении межклеточных взаимодействий. Так, усиленное индуцирование цитокинов (интерлейкин 1β (IL-1β), интерлейкин 10 (IL-10) и гамма-интерферон (IFN-γ)) клетками крови при их контакте с частицами цеолитов (1-10 мкм) свидетельствует об иммуностимулирующем действии цеолитов как антигенов, которое проявляется в повышении клеточной кооперации.

При изучении действия на микроорганизмы цеолитов ряда месторождений, а также вулканического стекла, полевого шпата и кварца Дальнего Востока выявлено, что частицы цеолитов размером от 1 до 10 мкм проявляют либо бактериостатические (Вангинское, Лю-

тогское) либо, напротив, бактериостимулирующие свойства (Куликовское).

Частицы цеолитов менее 1 мкм теряют эффект действия на бактерии. Частицы кварца, полевого шпата и вулканического стекла размером от 0,1 до 1 мкм также нейтральны по отношению к *E. coli* и *S. aureus*.

Основными источниками природных атмосферных взвесей являются пылевые почвенные аэрозоли, вулканические извержения, смог и пыль лесных пожаров и торфяников, микрометеоритное воздействие [8,19].

Оценка атмосферного переноса вещества и общей массы взвесей, произведенные разными авторами, расходятся в десятки и сотни раз, что связано с несовершенством применяемых методик [6]. Так, по одним оценкам в атмосфере Земли постоянно находится взвесь минералов массой около 20 млн. т, а по другим – 0,6-1,6 млрд т [14,23]. Рассчитана и величина общего переноса атмосферного аэрозоля (5-10 млрд т в год) [17].

В ходе циклического обмена между системами «суша – атмосфера» и «океан – атмосфера» взвеси поступают в атмосферу и удаляются из неё вместе с осадками и в форме сухих выпадений [10,15]. Частицы размером 10-100 мкм переносятся в нижних слоях тропосферы на сотни – первые тысячи километров, а взвеси с диаметром частиц 1-10 мкм – до 10 тыс. км [9]. В среднем, взвеси держатся в атмосфере около 5 сут [4]. Концентрация частиц взвеси в атмосфере различна, и даже в одном конкретном месте она сильно меняется во времени [21,24].

Очевидно, что организмы на Земле с момента возникновения жизни и по настоящее время находятся в контакте с частицами атмосферных взвесей, к которой должны были адаптироваться. В процессе эволюции у животных и человека появился довольно эффективный механизм очистки вдыхаемого воздуха: грубые частицы оседают в каналах носоглотки, до 90% мелких частиц задерживается в верхних дыхательных путях и бронхах, удаляясь вместе со слизью при отхаркивании [13,19]. Механизм очистки дыхательной системы животных и человека, позволяет выводить из организма самую опасную наиболее мелкую фракцию взвеси. Во многом это обусловлено турбулентным потоком вдыхаемого воздуха, возникающим из-за винтового гофрированного рельефа трахеи и бронхов, а также из-за противотока газов при вдохе-выдохе [12]. Альвеолярные макрофаги и некоторые другие клетки в норме могут фагоцитировать твердые водонерастворимые частицы размером до 5-10 мкм (частицы минералов, пыли, сажи), оседающие в дыхательных путях.

Поверхностный слой литосферы образован рыхлым слоем горных пород (корой выветривания), поэтому именно минералы, входящие в её состав (силикаты, оксиды кремния и металлов) являются основным источником частиц атмосферных взвесей [4,9]. Учитывая длительную коэволюцию минерального и живого мира, можно предсказать обнаружение в живых системах «рецепторов» к неорганическим кристаллам [1].

К настоящему времени в литературе появилось большое количество сообщений, посвященных действию микро- и наночастиц на организмы [7,9]. В токсикологии даже выделено направление – нанотоксикология. В подавляющем большинстве этих работах изучается механизм действия и токсичность наночастиц не природного происхождения (металлы и оксиды металлов, квантовые точки, нанотрубки, нановолокна и т.д.).

В то же время, работы по изучению влияния природных минеральных нано- и микрочастиц как компонентов атмосферных взвесей на живые организмы практически отсутствуют.

Конечно, учитывая нерастворимость нано- и микрочастиц минералов, экспериментальные исследования сопряжены с рядом методических трудностей. Ранее нами [1,3] была предпринята попытка исследования взаимодействия цеолититовых туфов и клеток гипокамппа мыши in vitro. Удалось выяснить, что при культивировании в 6- и 24-луночных планшетах, цеолит в дозировке 50 мг/мл покрывает собой все клетки, прикрепленные к стеклу. В полях зрения клетки практически не видны. Недифференцированные плавающие клетки при пассажах просто вымываются. В итоге оценить токсическое действие или функциональное состояние клеток не представляется возможным. Кроме того, учитывая, что цеолит является водонерастворимым соединением возникает проблема с пипетированием – забиваются носики дозаторов. Третья проблема связана с тем, что при удалении цеолита из культуры происходит практически полная элиминация клеток из лунки – цеолит адсорбирует их на себя. Несмотря на возникшие трудности, некоторые выводы все же сделать можно. Цеолит Лютогского, Ванчинского, Куликовского, Чугуевского, Холинского, Шивертуйского и Вангинского месторождений не проявляет выраженных токсических свойств в дозировке 50 мг/мл, так как во всех экспериментальных группах были отмечены жизнеспособные клетки. С экспериментами in vivo также имеются ряд трудностей, связанных со специфической нерастворимостью (например, при поении крыс суспензией минералов забивается носик внутрижелудочного зонда).

Выводы. Безусловно, накопление первичной информации о биологических эффектах нано- и микрочастиц крайне важно. Это позволяет делать некоторые выводы, но решение вопроса о механизме биологической активности, и, тем более о предсказании тех или иных свойств у частиц без исследований физико-химических свойств частиц не представляется возможным.

Литература

1. Голохваст, К.С. Методические трудности при культивировании клеток совместно с цеолитами // Материалы Всероссийской научной школы-конференции для молодежи «Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные и клинические исследования», МГУ им. М.В. Ломоносова, 21-26 сентября 2009 г. / К.С. Голохваст, А.А. Анисимова, А.М. Паничев.– Москва, 2009.– С. 19–21.

2. Наночастицы в питьевой воде: гигиенические и экологические аспекты / К.С. Голохваст [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.– 2010.– №9.– С. 112–113.

3. Экотоксикология нано- и микрочастиц минералов / К.С. Голохваст [и др.] // Известия Самарского научного центра РАН.– 2011.– Т.13.– №1.– С. 1256–1259.

4. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц /А.Д. Дурнев // Бюлл. эксперим. биол. и мед.– 2008.– Т. 145.– № 1.– С. 78–80.

5. Ситникова, О.Г. Исследование влияния различных видов наноразмерного диоксида кремния на развитие оксидантного стресса и антиоксидантную актив-

ность in vitro / О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров, Ж.А. Дюжев, М.М. Клычева, И.Г. Попова, О.В. Алексеева, А.В. Агафонов // Вестник новых медицинских технологий.– 2013.– Т. 20.– №3.– С. 17–21.

6. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells / H. Afeseh Ngwa [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology.– 2011.– №256.– P. 227–240.

7. Ashkarran, A.A. Bacterial effects and protein corona evaluations: Crucial ignored factors in the prediction of bio-efficacy of various forms of silver nanoparticles / A.A. Ashkarran, M. Ghavami, H. Aghaverdi // Chemical Research in Toxicology.– 2012.– Vol. 25.– №6.– P. 1231–1242.

8. Nanoparticle microinjection and Raman spectroscopy as tools for nanotoxicology studies / P. Candeloro [et al.] // Analyst.– 2011.– №136.– P. 4402–4408.

9. Dietz, K.-J. Plant nanotoxicology / K.-J. Dietz, S. Herth // Trends in Plant Science.– 2011.– Vol. 16.– №11.– P. 582–589.

10. Mineral evolution / R.M. Hazen [et al.] // American Mineralogist.– 2008.– № 91.– P. 1693–1720.

11. Assessing nanotoxicity in cells in vitro / J.M. Hillegass [et al.] // Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol.– 2010.– Vol. 2.– №3.– P. 219–231.

12. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles / T. Høgsberg [et al.] // British Journal of Dermatology.– 2011.– Vol. 165.– № 6.– P. 1210–1218.

13. Douglas, S.R. On the growth of anaerobic bacilli in fluid media under apparently aerobic condition / S.R. Douglas, A. Flemimg, M.B. Colebrook // Lancet.– 1917.– № 2.– P. 530–532.

14. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // International Journal of Toxicology.– 2003.– № 22.– P. 37–102.

15. Kulvietis, V. Transport of nanoparticles through the placental barrier / V. Kulvietis, V. Zalgeviciene, J. Didziapetriene, R. Rotomskis // Tohoku Journal of Experimental Medicine.– 2011.– Vol. 225.– № 4.– P. 225–234.

16. Lynch, I. Protein-nanoparticle interactions / I. Lynch, K.A. Dawson // Nano Today.– 2008.– Vol. 3.– № 1-2.– P. 40–47.

17. The role of the tumor suppressor p53 pathway in the cellular DNA damage response to zinc oxide nanoparticles / K.W. Ng [et al.] // Biomaterials.– 2011.– Vol. 32.– №32.– P. 8218–8225.

18. Nyström, A.M. Safety assessment of nanomaterials: Implications for nanomedicine (Review) / A.M. Nyström, B. Fadeel // Journal of Controlled Release.– 2012.– Vol. 161.– №2.– P. 403–408.

19. Panichev, A.M. Geophagy and geology of mineral licks (kudurs): a review of russian publications / A.M. Panichev, K.S. Golokhvast, A.N. Gulkov, I.Yu. Chekryzhov // Environmental Geochemistry and Health.– 2013.– №1.– Vol. 35.– P. 133–152.

20. Petersen, E.J. Methodological considerations for testing the ecotoxicity of carbon nanotubes and fullerenes: Review / E.J. Petersen, T.B. Henry // Environmental Toxicology and Chemistry.– 2012.– Vol. 31.– № 1.– P. 60–72.

21. Oxidative stress responses to carboxylic acid functionalized single wall carbon nanotubes on the human intestinal cell line Caco-2 / S. Pichardo [et al.] // Toxicology in Vitro.– 2012.– Vol. 26.– №5.– P. 672–677.

22. Toxicity of nanomaterials (Review) / S. Sharifi [et al.] // Chemical Society Reviews.– 2012.– Vol. 41.– №6.– P. 2323–2343.

23. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice / K. Yamashita [et al.] // Nature Nanotechnology.– 2011.– Vol. 6.– № 5.– P. 321–328.

24. Wang, W.-X. Incorporating exposure into aquatic toxicological studies: An imperative / W.-X. Wang // Aquatic Toxicology.– 2011.– Vol. 105.– № 3-4.– P. 9–15.

25. Warheit, D.B. How meaningful are the results of nanotoxicity studies in the absence of adequate material characterization? / D.B. Warheit // Toxicological Sciences.– 2008.– 101(2).– P. 183–185.

26. Wang, J. Dispersion and filtration of carbon nanotubes (CNTs) and measurement of nanoparticle agglomerates in diesel exhaust / J. Wang, D.Y.H. Pui // Chemical Engineering Science, 2012.

References

1. Golokhvast KS, Anisimova AA, Panichev AM. Metodicheskie trudnosti pri kul'tivirovanii kletok sovmestno s tseolitami. Materialy Vserossiyskoy nauchnoy shkoly-konferentsii dlya molodezhi «Autologichnye stvolovye kletki: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya», MGU im. M.V. Lomonosova; 2009 Sep 21-26. Moscow; 2009. Russian.

2. Golokhvast KS, Nikiforov PA, Ryzhakov DS, Galimov OD, Khotulev KP, Mikulenko NS, Korenev DF, Kiku PF, Solomennik SF, Samko NA, Gul'kov AN. Nanochastitsy v pit'evoy vode: gigienicheskie i ekologicheskie aspekty. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;9:112-3. Russian.

3. Golokhvast KS, Panichev AM, Mishakov IV, Vedyagin AA, Mel'gunov MS, Danilova IG, et al. Ekotoksikologiya nano- i mikrochastits mineralov. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2011;13(1-5):1256-9. Russian.

4. Durnev AD. Toksikologiya nanochastits. Byull. eksperim. biol. i med. 2008;145(1):78-80. Russian.

5. Sitnikova OG, Nazarov SB, Dyuzhev ZhA, Klycheva MM, Popova IG, Alekseeva OV, Agafonov AV. Issledovanie vliyaniya razlichnykh vidov nanorazmernogo dioksida kremniya na razvitie oksidantnogo stressa i antioksidantnuyu aktivnost' in vitro. Vestnik novykh meditsi nskikh tekhnologiy. 2012;20(3):17-21. Russian.

6. Afeseh Ngwa H, Kanthasamy A, Gu Y, Fang N, Anantharam V, Kanthasamy AG. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells. Toxicology and Applied Pharmacology. 2011;256(3):227-40.

7. Ashkarran AA, Ghavami M, Aghaverdi H. Bacterial effects and protein corona evaluations: Crucial ignored factors in the prediction of bio-efficacy of various forms of silver nanoparticles. Chemical Research in Toxicology. 2012;25(6):1231-42.

8. Candeloro P, Tirinato L, Malara N, Fregola A, Casals E, Puntes V, et al. Nanoparticle microinjection and Raman spectroscopy as tools for nanotoxicology studies. Analyst. 2011;136(21):4402-8.

9. Dietz K-J, Herth S. Plant nanotoxicology. Trends in Plant Science. 2011;16(11):582-9.

10. Hazen RM, Papineau D, Bleeker W, Downs RT, Ferry JM, McCoy TJ, Sverjensky DA, Yang HX. Mineral evolution. American Mineralogist. 2008;91:1693-720.

11. Hillegass JM, Shukla A, Lathrop SA, MacPherson MB, Fukagawa NK, Mossman BT. Assessing nanotoxicity in cells in vitro. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol. 2010; 2(3):219-31.

12. Høgsberg T, Loeschner K, Löf D. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles. British Journal of Dermatology. 2011;165(6):1210-8.

13. Douglas SR, Flemimg A, Colebrook MB. On the growth of anaerobic bacilli in fluid media under apparently aerobic condition. Lancet. 1917;2:530-2.

14. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. International Journal of Toxicology. 2003;22:37-102.

15. Kulvietis V, Zalgeviciene V, Didziapetriene J, Rotomskis R. Transport of nanoparticles through the placental barrier. Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2011;225(4):225-34.

16. Lynch I, Dawson KA. Protein-nanoparticle interactions. Nano Today. 2008;3(1-2):40-7.

17. Ng KW, Khoo SPK, Heng BC, Setyawati MI, Tan EC, Zhao X, Xiong S, Fang W, Leong DT, Loo JSC. The role of the tumor suppressor p53 pathway in the cellular DNA damage response to zinc oxide nanoparticles. Biomaterials. 2011;32:8218-25.

18. Nyström AM, Fadeel B. Safety assessment of nanomaterials: Implications for nanomedicine (Review). Journal of Controlled Release. 2012;161(2):403-8.

19. Panichev AM, Golokhvast KS, Gulkov AN, Chekryzhov IYu. Geophagy and geology of mineral licks (kudurs): a review of russian publications. Environmental Geochemistry and Health. 2013;35(1):133-52.

20. Petersen EJ, Henry TB. Methodological considerations for testing the ecotoxicity of carbon nanotubes and fullerenes: Review. Environmental Toxicology and Chemistry.2012;31(1):60-72.

21. Pichardo S, Gutiérrez-Praena D, Puerto M, Sánchez E, Grilo A, Cameán AM, Jos Á. Oxidative stress responses to carboxylic acid functionalized single wall carbon nanotubes on the human intestinal cell line Caco-2. Toxicology in Vitro. 2012;26(5):672-7.

22. Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, Laird Forrest M, Stroeve P, Mahmoudi M. Toxicity of nanomaterials (Review). Chemical Society Reviews. 2012;41(6):2323-43.

23. Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Mimura K, Morishita Y, Nozaki M. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. Nature Nanotechnology. 2011;6(5):321-8.

24. Wang W-X. Incorporating exposure into aquatic toxicological studies: An imperative. Aquatic Toxicology. 2011;105(3-4):9-15.

25. Warheit DB. How meaningful are the results of nanotoxicity studies in the absence of adequate material characterization? Toxicological Sciences. 2008;101(2):183-5.

26. Wang J, Pui DYH. Dispersion and filtration of carbon nanotubes (CNTs) and measurement of nanoparticle agglomerates in diesel exhaust. Chemical Engineering Science. 2012.

УДК 612.82.821

ИОННО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ. ВИДЫ ПАМЯТИ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

И. Г. ГЕРАСИМОВ*, А. А. ЯШИН**

** Донецкий национальный технический университет, ул. Артема, 58, г. Донецк, Украина, 83001, e-mail: iggerasim@mail.ru.*
*** Медицинский институт, Тульский государственный университет; ул. Болдина, 128, г. Тула, Россия, 300013, e-mail: priok.zori@mail.ru.*

Аннотация. В обзоре изложена история известных подходов, концепций и теории памяти, прежде всего человеческой, как свойства воспринимать, сохранять, извлекать и воспроизводить определенную, жизненно важную информацию. Обзор написан с конкретным целевым назначением: предваряет разрабатываемую авторскую концепцию ионно-молекулярной модели памяти. Во введении оговорено, что небезосновательно рассматривать память как свойство и живых, и неживых объектов. Дано определение структурной памяти; подчеркнуто, что в обзоре речь идет о памяти человека как биологической (по И.П. Ашмарину) – высшего проявления сущности биообъектов. Даны основные определения элементов памяти как информационного операнда: приемники, анализаторы, аналитические системы, селекторы, передатчики, накопители информации, ее носители и библиотека памяти. Приведена классификация видов памяти как выражено концептуальная, ориентированная на задачи исследования: создание ионно-молекулярной модели памяти. Для примера приведено определение классификации памяти по параметру времени хранения информации. Собственно в аспекте обзора существующих моделей памяти выделено три базовых вида, которые моделируют ассоциативную (распределенную) память, так называемую рабочую память, то есть оперативно-ситуационную, и другие, достаточно разнообразные, модели памяти: от временнóй до сенсорной. В заключении показано, что в моделировании памяти используется разнообразный математический аппарат и физические принципы: нейронные сети, голография, фракталы и многие разделы нелинейной динамики. Содержание обзора базируется на анализе многочисленных литературных источников.

Ключевые слова: модель памяти, ионно-молекулярный механизм, биологическая информация, виды памяти, библиотека памяти, классификация.

ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. BASIC NOTIONS. TYPES Of MEMORY (REVIEW)

I.G.GERASIMOV *, A.A. YASHIN**

*Donetsk National Technical University, str. Artema, 58, Donetsk, Ukraine, 83001, e-mail: iggerasim@mail.ru
**Medical Institute, Tula State University, str. Boldin, 128, Tula, Russia, 300012, phone (4872) 35-06-73; e-mail: priok.zori@mail.ru

Abstract. The review presents the history of the known approaches, concepts and theories of memory, first of all the human, as properties perceive, save, retrieve and reproduce information important for life. The review is written with a specific aim designation: precedes the developed author's concept of ion-molecular memory model. In the introduction, the authors note that it is reasonably consider memory as a property and the living and non-living objects. Definition of structural memory is presented. It is noted that the review is dedicated to the human memory as biological (according to I.P. Amsharin) - the supreme manifestation of the nature of bio-objects. The authors give a basic definition of the memory elements as information operand: receivers, analyzers, analytical systems, selectors, transmitters, storage devices, media, and library memory. Classification of types of memory as conceptual, oriented to the task research: creation of ion-molecular memory model is presented. As an example, the authors present the definition of the classification of memory on the parameter of time storage of the information. In the aspect of the review of the existing models of memory the authors identified three basic types which simulate associative (distributed) memory, the so-called working memory, i.e. operational situational memory, and other, different, memory models: from temporary to sensory memory. In conclusion, it is shown that in the memory modelling the authors used various mathematical and physical principles: neural networks, holography, fractals, and many sections of non-linear dynamics. The content of this review is based on the analysis of numerous literary sources.

Key words: memory model of ion-molecular mechanism, biological information, types of memory, library of memory, classification.

Введение. Живая природа обеспечила свои создания уникальным свойством, которого если и не лишены неживые объекты, то среди них это свойство существенно меньше распространено (далеко не все они им обладают) и куда как менее развито. Речь идет о памяти. О свойстве воспринимать, запоминать (сохранять), извлекать и передавать (воспроизводить) определенную информацию.

Оговорка о том, что небезосновательно рассматривают память и как свойство неживых объектов, не случайна. Действительно, некоторые химические соединения (например, полимеры), растворы (в частности, жидкие кристаллы) и даже обычная вода обладают способностью сохранять и восстанавливать отдельные параметры своей структуры, а ряд веществ (те же полимеры) – и форму, после их изменения при изменении условий внешней среды (температура, давление). Единственное, что для этого требуется – их возвращение в условия среды, в которых исходная структура была сформирована. Несомненно, в подобных случаях можно говорить о структурной, или химической, памяти.

Подобной, структурной, памятью в той или иной мере обладают и вещества, входящие в состав биологических (живых) объектов. Однако, среди последних существуют и такие, которые имеют также способность передавать информацию, что обеспечивает воспроизводство их и всего живого организма. Носителями такой информации являются молекулы *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК) или *рибонуклеиновой кислоты* (РНК, некоторых вирусов), а передается она посредством разнообразных молекул (опять же нуклеиновые кислоты и белки), и такая память – суть биологический код – может быть определена как суперструктурная, или биохимическая. Принципиально, для реализации этого вида памяти живой организм не является необходимым: переписать информацию с молекулы ДНК (РНК) на другую молекулу можно и в модельных системах, что нынче широко распространено, например, для диагностики ряда заболеваний под названием «полимеразная цепная реакция». Поэтому такую память следует определить как «биохимическая память». Еще один вид памяти – физико-химическая память, которая заключается в том, что любые ионы и молекулы в достаточно неразбавленном растворе и даже в газовой фазе в определенных концентрациях оказывают влияние на другие (передают им нечто им известное), вызывая их соответствующие физико-химические и структурные изменения.

В данной же работе речь пойдет о памяти живых организмов, в первую очередь человека. Такая память имеет дело с информацией (о чем подробно далее), полученной из окружающей среды и позволяющей живому организму существовать в изменяющихся условиях среды, добывать пищу, общаться друг с другом, передавать собственный опыт потомству и так далее, то есть о явлении, называемом памятью в быту, в физиологии, психологии, социологии... Определим такую память, следуя за И.П. Ашмариным [1] (см. [2]), биологической, и вовсе не структурной, в отличие от двух предыдущих видов памяти, существующих в природе (не выделяя иммунологической, нейрологической и других специальных проявлений памяти). И дальше будем обсуждать только ее, называя просто «память» (далее без кавычек).

Не стоит и говорить, что память – свойство крайне необходимое для существования живого организма. Реализация жизненно важных задач, таких как добывание пищи, избегание опасности, обеспечение жизнеспособного потомства (обучение) и проч. – совершенно невозможно без памяти. Кроме того, в целом ряде случаев живой организм попадает в нестандартные (не встречавшиеся ранее) ситуации, выход из которых может быть найден двумя способами. Это, во-первых, реализация стандартных программ поведения (память об алгоритмах), применимых к подобным условиям. Во-вторых (и нам такое поведение наиболее интересно), – это нахождение новой программы поведения в нетривиальной ситуации, осуществляемое на основании накопленного (предыдущего) опыта (знаний). Последнее – есть решение задачи, что не достижимо без такого выс-

шего проявления при непременном и ведущем участии памяти, которое называют «мышление». Наибольшего развития подобного рода эксплуатация памяти получила у человека, хотя используется не только, не исключительно им.

Таким образом, память – высшее проявление сущности живых организмов и без нее было бы возможно их существование, развитие, эволюция, деградация. Однако определения термина «память», как и всякого явления, понимаемого на интуитивном уровне (см. капитальные работы от Аристотеля [3] до наших дней [4-6] или популярные книжки [7,8]), на наш взгляд, явно страдает недостаточной конкретностью. Дело в том, что память, как правило, определяется через информацию [2,9-11,14], которая, в свою очередь, нуждается в определении.

Поэтому перейдем к определению памяти и тех понятий, без которых невозможно дать предметное определение этому понятию.

Основные определения. Память – способность хранить (запоминать) один или несколько вариантов состояния внешней и/или внутренней среды, выбранных (принятых) из их множества и кодированных определенным образом анализаторами для последующего предоставления (передачи) по желанию или необходимости выбранного варианта(ов) аналитическим системам.

Замечание 1. Память оперирует с информацией (выбор, хранение, извлечение), по определению [12] (цит. по [13]), но собственно память – это хранение сделанного выбора, как нынешнего, так многих или даже всех предыдущих. То есть, опять же, по определению, память не может реализоваться без приемника, анализатора и передатчика обработанной информации. И это в простейшем случае, поскольку в общем случае, каждого из таких элементов памяти может быть более одного.

Замечание 2. Наличие структур, которые принципиально могут воспринимать информацию – это еще не есть память. Например, вода обладает способностью структурироваться, то есть возможностью записывать (запоминать) информацию. Однако, поскольку извлечь эту информацию мы в настоящее время не в состоянии, и непонятно, каким образом использует ее сама вода, то говорить о памяти не приходится. Следует вести речь о наличии каких-то упорядоченных структур, которые, возможно, несут определенную информацию, но не о памяти. То есть структурирование – необходимое, но недостаточное условие реализации памяти.

Замечание 3. Системы с памятью – информационные системы, биологические системы с памятью – информационные биологические системы.

Приемники – системы захвата (выделение из многочисленного разнообразия) информации из внешней и/или внутренней среды.

Анализаторы – системы выбора и перекодирования информации. Аналитические системы – системы извлечения и обработки информации.

Анализаторы – системы выбора и перекодирования информации.

Аналитические системы – системы извлечения и обработки информации.

Замечание 1. Пожалуй, только живой организм имеет анализаторы и аналитические системы более сложные, чем разного рода простые фильтры (по типу пропустить или не пропускать все выше/ниже или ниже/выше, чем порог) и/или осуществляющие бинарный (принимать из двух только такой-то сигнал) или n-мерный (принимать из нескольких только такие-то сигналы) выбор.

Замечание 2. Обратим внимание, что получение информации из среды определено как захват (выделение), тогда как близкий по сути процесс, происходящий в аналитических системах, будем называть «получение (извлечение) информации».

Селекторы – те же анализаторы; селекция – другая функция анализаторов, посредством которой последние не просто пропускает или не пропускают информацию, но и одновременно (когда пропускают) классифицируют ее. То есть селекторы не только позволяют принимать и фильтровать определенную информацию, но и сортировать, классифицировать ее, определяя, куда именно она должна быть доставлена.

Передатчики – системы доставки выбранной информации в структуры (системы), предназначенные для ее хранения.

Накопители информации – структуры (системы), предназначенные для хранения (накопления) информации.

Носители – материальная основа для операций с информацией.

Замечание. Информация, хранимая в памяти одного субъекта, так называемая «энграмма» [2,11], «след памяти» [11], может быть по желанию этого субъекта передана (предоставлена) другому субъекту, причем эта предоставляемая информация может быть уже аналитически обработана (обучение, которое, несмотря на высказывание [3], присуще не исключительно человеку). Принципиальное отличие этой функции от памяти неживых объектов состоит в том, что информация, хранимая в памяти неживых объектов, может быть предметно и осознанно передана субъекту (живому объекту, извлечена им) только по желанию (мотивации) самого субъекта – получателя информации. Здесь почти в явном виде предусматривается наличие среды, в которой передается информация, и кодировка последней (информации).

Библиотека памяти – совокупность всей информации, когда-либо поступившей и хранимой в памяти, классифицированная определенным образом. Как и любая библиотека, библиотека памяти имеет отделы, рубрики и т. д.

Замечание. В случае человека информация, хранимая в памяти, может быть каким-либо образом перекодирована, например, вербализована или переписана с использованием символов на подходящий носитель. Здесь способ перекодировки и выбор подходящего носителя зависимо от обстоятельств осуществляет сам субъект, возможности чего лишен неживой объект, накопитель информации.

Виды памяти. При обсуждении механизмов памяти, собственно памяти в нашем понимании, ее (память) обычно подразделяют на виды. При этом классификация видов памяти является, естественно, концептуальной и зависит от задач исследования.

Такое деление может быть безусловным, когда классификатором является вид приемника получения первичной информации, проще говоря, органы чувств

[6]. В случае человека можно выделить пять видов сенсорных механизмов (сенсор – приемник – передатчик информации) и соответственно пять видов памяти. Это память зрительная, слуховая (вербальная – по способу передачи сигнала), тактильная, вкусовая, обонятельная. Последовательность перечисления этих видов памяти в определенной мере отражает объем получаемой с их помощью информации человеком же. По поводу последовательности трех последних видов памяти в этом отношении можно дискутировать. Что же касается первых двух видов (зрительной и слуховой) памяти и сенсорных механизмов их реализации, то с помощью зрения и слуха человек получает подавляющее количество информации, причем зрительная информация явно преобладает над слуховой. Разумеется, сказанное, в первую очередь, относится к нормальному человеку в обычных условиях. Кроме того, среди сенсорных видов памяти можно выделить моторную (двигательную) память [6].

Все прочие классификации памяти носят условный характер. Остановимся на одной из таких классификаций, в основу которой положено время хранения информации.

Замечание. Вопрос о том, может ли вся полученная информация целиком и полностью хранится бесконечно долго (здесь под бесконечно долгим хранением информации подразумевается время существования живого организма, как целостной системы), может ли информация хранится сколько угодно долго, этот вопрос обсуждается специально в разделе, посвященном, в частности, накопителям информации.

Итак, память по продолжительности удержания (хранения) информации подразделяют прежде всего на кратковременную (оперативную, динамическую) и долговременную (статическую, стабильную) [2,6,11,15,16], считая, что в последней хранится наиболее значимая информация [2,6]. В общем-то смысл этих двух видов памяти прозрачен, понимается интуитивно и не требует специального разъяснения. Одни авторы считают, что кратковременная и долговременная память – суть самостоятельные процессы [11,15]. С таким мнением можно согласиться лишь с оговорками, поскольку без первой, по-видимому, невозможна вторая, но не наоборот. Кратковременная память имеет место при повреждении структур головного мозга, ответственных за реализацию долговременной памяти, а «плохая» кратковременная память при «хорошей» долговременной [11] вовсе не означает отсутствие механизмов, обеспечивающих первую, но быть всего лишь звеном, передающим информацию, во вторую. Некоторые авторы [10] выделяют память промежуточную, располагая ее «между» кратковременной и долговременной. Другие авторы полагают [2,6], что кратковременной памяти предшествует сенсорная (мгновенная [6,16]) память, суть которой заключается в следующем. После ответа на внешнее воздействие возникают следовые процессы, продолжающиеся некоторое время по окончании действия раздражителя. Эти первичные следовые процессы и есть сенсорная память. Длительность хранения следов в сенсорной памяти не превышает 500 мс, стирание следа осуществляется за 150 мс. И только наступающий за этим период хранения информации называют кратковременной (краткосрочной) памятью (20 мин – несколько суток [16]). Примерно за такое же время осуществляется реакция на стимул: по разным оценкам она составляет 100-225 мс или 250-300 мс [17,18]. Следовательно, память является инерционным процессом и ее срочность (временность) определяется специальными механизмами.

Собственно, кратковременная и долговременная память – альтернативы. В качестве других альтернативных пар видов памяти рассматривают произвольную и непроизвольную память, неосмысленную (механическую) и семантически организованную (семантическую), а также декларативную и процедурную память, очевидно тождественные соответственно активной готовой реализации в данный момент времени, и пассивной (латентной), не готовой к непосредственному воспроизведению памяти [6,11,19]. Оставим подразделение памяти на последние два вида, как специальные, на совести автора этой концепции и его последователей. Здесь же добавим, что выделяют триаду теорий (и соответственно видов) памяти: процедурную, семантическую и эпизодическую память [11,20]. Обсуждение всех встречающихся в литературе видов памяти и способов или вариантов ее классификации не входит в задачу данной работы и мы лишь упоминаем о безграничных (как и самое память) возможностях систематиков памяти.

Далее память может быть классифицирована по механизмам ее реализации, что оказывается еще более условным, нежели классификация по времени хранения, поскольку как раз-то механизмы памяти и не ясны до конца. И все же... Можно выделить осознанную память и, как альтернативу, память неосознанную (ср. произвольная и непроизвольная память [6]). И вновь интуитивно вкладываемый в эти виды памяти смысл вряд ли требует специального обсуждения.

Кроме того выделяют эмоциональную (аффективную) память, обусловленную событиями, имеющими эмоциональную (!) окраску [6]. Говорят также о рабочей (оперативной) памяти в разных ее проявлениях, в частности, о вербальной памяти, а также об ассоциативной памяти. Последняя, – возможно, наиболее интересный вид памяти, основанный на случайном доступе к информации [21]. Ее мы будем обсуждать специально после того, как рассмотрим предлагаемую в данной работе концептуальную модель памяти. Называя эту модель памяти концептуальной, мы имеем в виду, что она строится на не противоречащих экспериментальным данным предположениях, однако подтверждение/опровержение ее в принципе требует специальных исследований. Заметим, по мнению [18], с которым трудно не согласиться, что общая теория памяти должна определять, по меньшей мере, следующее: способ представления информации, тип запоминаемой и воспроизводимой информации, природу операций запоминания и воспроизведения, форму хранения информации.

Краткий обзор существующих моделей памяти. Отмечают, что «нейрофизиологическим механизмам сознания и его моделированию в последнее время посвящается большое число работ» [22]. Обсуждаемые в литературе модели памяти можно условно разделить на три типа, которые моделируют:

1) ассоциативную (распределенную) память (большинство моделей), то есть память по ассоциации, когда субъект вспоминает информацию, совершенно не относящуюся к данной ситуации, но каким-то образом

необходимую ему сейчас или ранее (при этом не отвергается память о конкретных явлениях);

2) рабочую память (не понятно, что вкладывают в это понятие, однако исходя и контекста, нужно думать, что речь идет об оперативной, ситуационной памяти, требующейся для решения данной конкретной задачи);

3) другие виды памяти (и здесь наблюдается большое разнообразие, начиная от различных моделей временной памяти и оканчивая различными вариантами ее сенсоров, причем под чтением информации понимают буквальное ее прочтение [23,24], или рассматривают модели речевой (семантической) памяти [25], выделяя также эмоциональную память [15]).

Отдельно отметим, что рассматривают две не исключающие друг друга концептуальные модели: концепцию уровней, согласно которой существует строгая иерархия в обработке информации и концепцию доменов которые представляют собой отграниченные области памяти, содержащие информацию о характеристиках стимулов и о наборе операций, участвующих в их обработке и запоминании, причем в доменах (и субдоменах) обработка информации может осуществляться параллельно (см. [18]).

В моделях памяти используется разнообразнейший математический аппарат и физические принципы. Например, нейронные сети, принцип голографии, интерференция, стохастичность (статистичность), шум и хаос, бифуркации и аттракторы, марковские цепи и гамильтонианы, голосование (экспертная оценка), векторы и матрицы, а также регрессии и корреляции (в том числе, автокорреляции). И все это в разных сочетаниях. Единственный результат, который отсюда наверняка получен при проверке моделей памяти, – это локализация памяти в соответствующих мозговых структурах – кортекс, или коре (география памяти – не путать с топологией, топологической картой памяти в этих структурах, о чем далее).

Говорят о буферах памяти, называя такой буфер эпизодическим, что предполагает наличие нескольких компонентов памяти и ее буферирование, и о порогах для информации, а также о валентности (буквально – «валенсировании») памяти, о ложной памяти, об ингибиторной памяти, которая исключает ненужную информацию, как будто кто-то или что-то знает, что нужно (даже не памяти – организму), а что нет, и об отсутствии интерференции памяти [21,24-33].

По мнению [34], ключевые особенности модели памяти включают:

1) использование запасных соединений сетей;

2) способность манипулировать очень большими входными паттернами;

3) распределение хранения паттернов входных данных;

4) статистическое перестраивание резервных паттернов памяти в течение операций чтения.

Литература

1. Ашмарин, И.П. Загадки и откровения биохимии памяти / И.П. Ашмарин.– Львов: Изд-во ЛГУ, 1975.

2. Батуев, А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем / А.С. Батуев.– СПб.: Питер, 2005.

3. Аристотель. Метафизика.– М.: Эксмо, 2006.

4. Линдсей, П. Переработка информации у человека / П. Линдсей, Д. Норман.– М.: Мир, 1974.

5. Прибрам, К. Языки мозга / К. Прибрам.– М.: Прогресс, 1975.

6. Хомская, Е.Д. Нейропсихология / Е.Д. Хомская.– СПб.: Питер, 2005.

7. Иванов-Муромский, К.А. Мозг и память / К.А. Иванов-Муромский. Киев: Наук. Думка, 1987.

8. Лурия, А.Р. Маленькая книжка о большой памяти / А.Р. Лурия.– М.: Изд-во Моск. ун-та, 1968.

9. Александровский, Ю.А. Краткий психиатрический словарь / Ю.А. Александровский.– М.: РЛС, 2005.

10. Мартынов, Ю.С. Неврология / Ю.С. Мартынов.– М.: РУДН, 2006.

11. Психофизиология / Под ред. Ю. А. Александрова.– СПб.: Питер, 2007.

12. Кастлер, Г. Возникновени биологической организации / Г. Кастлер.– М.: Мир, 1967.

13. Чернавский, Д.С. Теоретический подход к проблеме происхождения жизни / Д.С. Чернавский // Журн. Всесоюзн. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева.– 1980.– Т. 25.– №4.– С.404–11.

14. Бернштейн, Н.А. Современные искания в физиологии нервного процесса / Н.А. Бернштейн.– М.: Смысл, 2003.

15. Беритов, И.С. Структура и функции коры большого мозга / И.С. Беритов.– М.: Наука, 1969.

16. Чернышева, М.П. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма / М.П. Чернышева, А.Д. Ноздрачев.– СПб.: Наука, 2006.

17. Кирой, В.Н. Физиологические методы в психологии / В.Н. Кирой.– Ростов-на-Дону: ООО «ЦВВР», 2003.

18. Суворов, Н.Ф. Психофизиологические механизмы избирательного внимания / Н.Ф. Суворов, О.П. Таиров.– Л.: Наука, 1985.

19. Умрюхин, Е.А. Информационная модель системной организации деятельности мозга. Мозг: Теоретические и клинические аспекты / Е.А. Умрюхин.– М.: Медицина, 2003.

20. The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. Braz. / A. Baddeley [et al.]// J. Med. Biol. Res.– 2000.– Vol. 33/– №9.– P. 993–1002.

21. Mitchell, D.B. How many memory systems? Evidence from aging / D.B. Mitchell// J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.– 1989.– Vol. 15.– №1.– P. 31–49.

22. Mu, X. A weighted voting model of associative memory / X. Mu, P. Watta, M.H. Hassoun // IEEE Trans. Neural. Netw.– 2007.– Vol. 18.– №3.– P. 756–77.

23. Ans, B. A connectionist multiple-trace memory model for polysyllabic word reading / B. Ans, S. Carbonnel, S. Valdois // Psychol. Rev.– 1998.– Vol. 105.– №4.– P. 678–723.

24. Baddeley, A.D. The phonological loop and the irrelevant speech effect: some comments on Neath (2000). / A.D. Baddeley // Psychon. Bull. Rev.– 2000.– Vol. 7.– №3.– P. 544–9.

25. Feredoes, E. Localization of load sensitivity of working memory storage: quantitatively and qualitatively discrepant results yielded by single-subject and group-averaged approaches to fMRI group analysis / E. Feredoes, B.R. Postle // Neuroimage.– 2007.– Vol. 35.– №2.– P. 881–903.

26. Baddeley, A.D. The episodic buffer: a new component of working memory? / A.D. Baddeley // Trends Cogn. Sci.– 2000.– Vol. 4.– №11.– P. 417–23.

27. Baddeley, A.D. Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? / A.D. Baddeley, G.J. Hitch // J. Exp. Child. Psychol.– 2000.– Vol. 77.– №2.– P. 128–37.

28. Sugase, K. Mechanism of coupled folding and binding of an intrinsically disordered protein / K. Sugase, H.J. Dyson, P.E. Wright // Nature.– 2007.– №447(7147).– 1021-5.

29. Signal-detection, threshold, and dual-process models of recognition memory: ROCs and conscious recollection / A.P. Yonelinas [et al.]// Conscious Cogn.– 1996.– Vol. 5.– №4ю– P. 418–41.

30. Brain mechanisms for mood congruent memory facilitation / P. Lewis [et al.]// Neuroimage.– 2005.– Vol. 25ю– №4.– P. 1214–23.

31. Okada, M. Notions of Associative Memory and Sparse Coding / M. Okada // Neural. Netw.– 1996.– Vol. 9.– №8.– P. 1429–58.

32. Arbuthnott, K. Cognitive inhibition in selection and sequential retrieval / K. Arbuthnott, J.I. Campbell // Mem. Cognit.– 2000.– Vol. 28.– №3.– P. 331-40.

33. Criss, A.H. Context noise and item noise jointly determine recognition memory: a comment on Dennis and Humphreys (2001) / A.H. Criss, R.M. Shiffrin// Psychol. Rev.– 2004.– Vol. 111.– №3.– P. 800–7.

34. Miles, C.F. A biologically motivated associative memory architectur / C.F. Miles, D. Rogers // Int. J. Neural. Syst.– 1993.– Vol. 4.– №2.– P. 109–27.

References

1. Ashmarin IP. Zagadki i otkroveniya biokhimii pamyati. L'vov: Izd-vo LGU; 1975. Russian.

2. Batuev AS. Fiziologiya vysshey nervnoy deyatel'nosti i sensornykh sistem. Sankt-Peterburg: Piter; 2005. Russian.

3. Aristotel'. Metafizika. Moscow: Eksmo; 2006. Russian.

4. Lindsey P, Norman D. Pererabotka informatsii u cheloveka. Moscow: Mir; 1974. Russian.

5. Pribram K. Yazyki mozga. Moscow: Progress; 1975. Russian.

6. Khomskaya ED. Neyropsikhologiya. Sankt-Peterburg.: Piter; 2005. Russian.

7. Ivanov-Muromskiy KA. Mozg i pamyat'. Kiev: Nauk. Dumka; 1987. Russian.

8. Luriya AR. Malen'kaya knizhka o bol'shoy pamyati. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta; 1968. Russian.

9. Aleksandrovskiy YuA. Kratkiy psikhiatricheskiy slovar'. Moscow: RLS; 2005. Russian.

10. Martynov YuS. Nevrologiya. Moscow: RUDN; 2006. Russian.

11. Psikhofiziologiya / Pod red. Yu. A. Aleksandrova. Sankt-Peterburg: Piter; 2007. Russian.

12. Kastler G. Vozniknovenie biologicheskoy organizatsii. Moscow: Mir; 1967. Russian.

13. Chernavskiy DS. Teoreticheskiy podkhod k probleme proiskhozhdeniya zhizni. Zhurn. Vsesoyuzn. khim. ob-va im. D.I. Mendeleeva. 1980;25(4):404-11. Russian.

14. Bernshteyn NA. Sovremennye iskaniya v fiziologii nervnogo protsessa. Moscow: Smysl; 2003. Russian.

15. Beritov IS. Struktura i funktsii kory bol'shogo mozga. Moscow: Nauka; 1969. Russian.

16. Chernysheva MP, Nozdrachev AD. Gormonal'nyy faktor prostranstva i vremeni vnutrenney sredy organizma. Sankt-Peterburg: Nauka; 2006. Russian.

17. Kiroy VN. Fiziologicheskie metody v psikhologii. Rostov-na-Donu: OOO «TsVVR»; 2003. Russian.

18. Suvorov NF, Tairov OP. Psikhofiziologicheskie mekhanizmy izbiratel'nogo vnimaniya. L.: Nauka; 1985. Russian.

19. Umryukhin EA. Informatsionnaya model' sistemnoy organizatsii deyatel'nosti mozga. Mozg: Teoreticheskie i klinicheskie aspekty. Moscow: Meditsina; 2003. Russian.

20. Baddeley A, Bueno O, Cahill L, Fuster JM, Izquierdo I, McGaugh J, et al. The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. Braz. J. Med. Biol. Res. 2000;33(9):993-1002.

21. Mitchell D.B. How many memory systems? Evidence from aging. J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn. 1989;15(1):31-49.

22. Mu X., Watta P., Hassoun M.H. A weighted voting model of associative memory. IEEE Trans. Neural. Netw. 2007; 18(3):756-77.

23. Ans B., Carbonnel S., Valdois S. A connectionist multiple-trace memory model for polysyllabic word reading. Psychol. Rev. 1998;105(4):678-723.

24. Baddeley A.D. The phonological loop and the irrelevant speech effect: some comments on Neath (2000). Psychon. Bull. Rev. 2000;7(3):544-9.

25. Feredoes E., Postle B.R. Localization of load sensitivity of working memory storage: quantitatively and qualitatively discrepant results yielded by single-subject and group-averaged approaches to fMRI group analysis. Neuroimage. 2007;35(2):881-903.

26. Baddeley A.D. The episodic buffer: a new component of working memory?. Trends Cogn. Sci. 2000;4(11):417-23.

27. Baddeley A.D., Hitch G.J. Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged?. J. Exp. Child. Psychol. 2000;77(2):128-37.

28. Sugase K., Dyson H.J., Wright P.E. Mechanism of coupled folding and binding of an intrinsically disordered protein. Nature. 2007;447(7147):1021-5.

29. Yonelinas A.P., Dobbins I., Szymanski M.D., Dhaliwal H.S., King L. Signal-detection, threshold, and dual-process models of recognition memory: ROCs and conscious recollection. Conscious Cogn. 1996;5(4):418-41.

30. Lewis P., Critchley H.D., Smith A.P., Dolan R.J. Brain mechanisms for mood congruent memory facilitation. Neuroimage. 2005;25(4):1214-23.

31. Okada M. Notions of Associative Memory and Sparse Coding. Neural. Netw. 1996;9(8):1429-58.

32. Arbuthnott K., Campbell J.I. Cognitive inhibition in selection and sequential retrieval. Mem. Cognit. 2000;28(3):331-40.

33. Criss A.H., Shiffrin R.M. Context noise and item noise jointly determine recognition memory: a comment on Dennis and Humphreys (2001). Psychol. Rev. 2004;111(3):800-7.

34. Miles C.F., Rogers D. A biologically motivated associative memory architecture. Int. J. Neural. Syst. 1993;4(2):109-27.

УДК 612.82.821

ИОННО- МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. МАТЕРИАЛЬНЫЕ НОСИТЕЛИ ДОСТАВКИ И ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ

И.Г. ГЕРАСИМОВ*, А.А. ЯШИН**

*Донецкий национальный технический университет, ул. Артема, 58, г. Донецк, Украина, 83001, e-mail: iggerasim@mail.ru
**Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Россия, 300012, тел. (4872) 35-06-73;
e-mail: priok.zori@mail.ru

Аннотация. В развитии темы создания ионно-молекулярной модели памяти рассмотрены с позиций биофизико-химии материальные носители доставки и хранения информации, как базового субъекта памяти. Цель статьи – обоснование и определение материальной основы информационных процессов памяти, реализуется в решении поставленных задач, а именно: исследование топологии памяти в головном мозге, клеточной физиологии памяти, молекулярной биохимии памяти, роли элементарных частиц в формировании памяти, включая термодинамическую гипотезу Н.И. Кобозева, принцип Пригожина – Онзагера и другие концепции. Показано, что для мозга складывается топографическая карта памяти, дающая представление о локализации структур, обеспечивающих память. В части клеточной физиологии памяти соответствующие процессы протекают при участии нейронов, электрическая активность которых вариабельна в процессах получения и извлечения информации, то есть нейроны являются приемниками и передатчиками информации; не исключаются функции анализаторов и селекторов. При этом электрические процессы в нейронах являются результатом биофизикохимических реакций, в которых доминируют ДНК-РНК и молекулы белковой формы: ферменты и нейропептиды. Показано, что наиболее перспективно исследование материальных носителей в сфере действенности элементарных частиц, обеспечивающих энергетический (электромагнитный) базис работы памяти.

Ключевые слова: ионно-молекулярная модель, материальные носители, топология памяти, клеточная физиология памяти, молекулярная биохимия памяти, элементарные частицы, теория Н.И. Кобозева, принцип Пригожина – Онзагера.

ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. PHYSICAL MEDIA DELIVERY and STORAGE of INFORMATION

I.G.GERASIMOV*, A.A. YASHIN**

*Donetsk National Technical University, str. Artema, 58, Donetsk, Ukraine, 83001, e-mail: iggerasim@mail.ru
**Medical Institute, Tula State University, str. Boldin, 128, Tula, Russia, 300012, phone (4872) 35-06-73; e-mail: priok.zori@mail.ru

Abstract. To develop the theme of creation of ion-molecular memory model, the physical media delivery and storage of information as a basic subject of memory from the positions of bio-physics-chemistry are considered. The purpose of this paper is to present the rationale and definition of the material basis of information processes memory that are implemented in solving the identified problems, namely: a study of the topology of memory in the brain, cell physiology memory, molecular biochemistry memory, the role of elementary particles in the formation of memory, including thermodynamic hypothesis of N.I. Kobozev, the principle of Prigogine - Onsager and other concepts. It is shown that the brain develops, topographic map of memory, which gives an idea about the localization of the structures of memory. In the part of cellular physiology memory these relevant processes take place with the participation of neurons, their electrical activity is varied in the processes of production and the extraction of information, i.e. the neurons are receivers and transmitters of information; their functions analyzers and selectors are not excluded. The electrical processes in neurons are the result of bio-physical and chemical reactions, in which DNA-RNA and protein molecules form: enzymes and neuro-peptides are dominant. It is shown that research of material media is the most promising in the sphere of the effectiveness of elementary particles, providing energy (electromagnetic) standard memory performance.

Key words: ion-molecular model, material media, topology memory, cell physiology memory, molecular biochemistry memory, elementary particles, the theory of N.I. Kobozev, the principle of Prigogine - Onsager.

Введение. В первой статье серии, посвященной заглавной теме [1], даны основные определения, необходимые для дальнейшего изложения, обсуждаются виды памяти и сделан краткий обзор существующих на данный момент в научной литературе моделей памяти.

Разумеется, память имеет материальную основу, причем у высших животных единственным ответственным за память анатомическим отделом является головной мозг, который, в свою очередь, функционально или анатомически можно подразделять на отделы и более мелкие структуры. Именно о материальных носителях доставки и хранения информации в головном мозге и пойдет речь в данной работе.

Топология памяти в головном мозге. Многочисленными исследованиями установлены отделы головного мозга, которые отвечают за реализацию памяти. Таким образом, складывается топографическая карта памяти, которая, конечно, не является окончательной, однако дает представление о локализации структур, обеспечивающих память. Локализация структур, обеспечивающих память, зависит, в частности, от ее вида [2,3]. В основном функцию памяти приписывают кортексу (коре, серому веществу) префронтальному (примыкающему к предлобной кости) [2-6], темпоральному (примыкающему к височной кости) и фронтальному (примыкающему к лобной кости). Отмечают, что при выполнении заданий, например, для рабочей памяти средний вентролатеральный фронтальный кортекс час-

тично активирован в левой гемисфере, средний дорсолатеральный – в правой [7]. Некоторые виды памяти обеспечиваются преимущественно теменными долями коры, иногда исключительно левой ее областью [2,3]. В формировании других видов памяти участвуют височные доли коры (в которые входят образования от гиппокампа), причем разные отделы гиппокампа ответственны за разные ее виды [2,8]. Наконец, определенные виды памяти обеспечиваются не без участия мозжечка, по-видимому, тоже его коры [3].

Кроме того, считают, что за кратковременную память ответственны структуры гиппокампа, поскольку его синапсы способны быстро изменяться, тогда как синапсы неокортекса изменяются медленнее. Впрочем, источник (коллектив авторов, и не ясно, кто из них ответствен за тот или иной раздел) противоречит самому себе: двумя страницами ранее утверждается, что «след памяти не имеет строгой локализации, а считывается с нейронов разных структур мозга в зависимости от обстоятельств», и этот факт подтвержден экспериментами [9].

Заметим, что в цитированных работах не обсуждаются структуры необходимые для реализации процессов захвата из среды информации и доставки ее в аналитические центры; в них речь идет исключительно о том, какие структуры головного мозга функционируют при извлечении полученной и сохраненной информации [1].

Впрочем, топология памяти интересует нас постольку, поскольку знание структурных образований, в которых реализуется интересующее явление, необходимо для разработки концептуальной модели памяти. В том случае, когда вещество, необходимое для формирования различных видов памяти, существенно зависело бы от ее вида, возникли бы дополнительные трудности в построении общей модели. Однако, как видно из топографии, исключительно в коре (сером веществе, в которой, между прочим, сосредоточены тела нейронов), осуществляются аналитические процессы памяти. Белое вещество, содержащее отростки нейронов, нервные волокна, очевидно служит для захвата (выделения) и передачи информации из внешней и/или внутренней среды [10].

Клеточная физиология памяти. Итак, без сомнения, тканевые структуры, ответственные за память, расположены в коре и белом веществе головного мозга. Следующий уровень структурных элементов памяти, который необходимо рассмотреть, является клеточный. Хорошо известно, что процессы, обеспечивающие память, протекают при участии нейронов. Электрическая активность этих клеток изменяется в процессах получения и извлечения информации, относительно легко измеряется экспериментально и потому широко исследуется. Описание собственно клеточной физиологии нейрона и механизмов передачи нервного импульса даже в обзорном виде заняло бы много места и существенно отвлекло бы от обсуждаемой темы. Поэтому сошлемся на специальные работы (например, [07, 39]) и продолжим обсуждение в интересующем нас аспекте. С этих позиций для нас принципиально то, что нейроны выступают исключительно как приемники и передатчики информации из внешней и внутренней среды, включая, возможно, функции анализаторов и селекторов.

По реакции на возбуждение нейроны сильно неоднородны. Так, в ростральном гипоталамусе кошки описаны нейроны нескольких типов. Результаты приведены в и более детально проанализированы в, где указано на соответствие типов активности нейронов типам реакций, описанных в [11-14]. По фоновому типу *кумулятивной (накопленной) частоты разрядов* (КЧР), помимо молчащих (имеющих низкую фоновую импульсную активность клеток) выделены четыре основных типа нейронов: Т-нейроны (КЧР возрастает линейно), L-нейроны (КЧР имеют форму в виде буквы L, повернутой на 90 градусов по часовой стрелке, и вначале быстро возрастает, после чего скорость ее увеличения существенно снижается); S-нейроны (КЧР имеет S-образную форму); LS-нейроны (КЧР возрастает ступенчато). Нейроны двух последних типов (S, LS) выявляются только в результате стимуляции. Поэтому предполагается, что нейроны типов L и S – частные случаями LS-нейронов (результат определяется числом зафиксированных импульсов, то есть зависит от условий эксперимента и при достаточно продолжительном времени наблюдения все нейроны типов L и S проявили бы себя как LS-нейроны). Таким образом, имеются два (T и LS) или три (T, L и LS) типа невозбужденных нейронов, исключая молчащие.

Вообще молчащий нейрон может быть артефактом, обусловленным несовершенством методики или ее реализации, хотя число их в эксперименте достигало 30%, а по результатам других авторов столько же и более [12,15]. Однако, возможно, что молчащие нейроны представляют собой резерв, который используется в процессах обучения [15-17].

На возбуждение и последующее снятие действия стимула нейроны также реагируют по-разному и по этому критерию выявлены следующие преимущественные типы нейронов [12]: L-L-L, L-L-T, L-S-L, L-S-S, T-T-T, а также единичные T-T-S и T-S-T. Можно предположить, что нейроны разных типов или нейроны, поразному отвечающие на стимуляцию, являются передатчиками разного рода информации, или представляют собой селекторы различных видов, или участвуют в формировании разных видов памяти. Например, два типа нейронов с фоновой активностью T и L (а только такие и наблюдались в эксперименте) могут отвечать за кратковременную и долговременную память, поставляя информацию в разные отделы библиотеки памяти.

Другой аспект проблемы клеточной физиологии памяти заключается в том, в каких клетках накапливается полученная информация, а также какие клетки образуют аналитические системы памяти. Судя по комментариям, например, информация хранится вне нейронов, вероятно, в клетках глии (нейроглии – все не нейрональные клетки нервной ткани, в которые входят астроциты, олигодендроциты и микроглиоциты [13,18]). На такую же возможность указывает интенсификация в глии синтеза белка (возрастание количества РНК), следующим за возбуждением нейрона. Итак, нейрон – приемник и передатчик, а не накопитель, информации. Однако, вопрос о том, какие именно клетки формируют библиотеку памяти, остается открытым. Однажды обсуждали библиотеку памяти матриц нейронных сетей [19-22].

Заметим, что клетки, связанные с передачей информации НЕ делятся!(?) Постмитотические (утратив-

шие способность делиться) клетки: нейроны, клетки мышечных волокон, сперматозоиды, яйцеклетка, эритроциты и некоторые другие. Из этих клеток, пожалуй, лишь эритроциты не участвуют в передаче информации. Но они вообще особые клетки, лишены ядра и делиться в принципе не в состоянии хотя бы по такой причине. Среди оставшихся четко выделяются два вида клеток: 1) клетки, передающие генетическую информацию (сперматозоиды, яйцеклетка) и 2) клетки, передающие информацию в виде электрического импульса (нейроны, миоциты). Если бы информация хранилась в нейронах, то их деление могло бы привести к искажению этой информацию. Однако, скажем, ДНК – носитель генетической информации успешно делится, несмотря на аналогичные трудности. Вероятно, нейроны не делятся не потому, что это привело бы к искажению хранящейся в них информации. Дело в том, что каждый нейрон контактирует определенным образом с другими нейронами и клетками других типов, образуя нейронную сеть (истинную, а не модельную математическую). По такой причине, в результате деления материнской клетки между дочерними клетками неизбежно возникла бы конкуренция за межнейронные связи, налаженные первой. Что бывает при борьбе за наследство, мы знаем из несколькодесятковтысячелетнего опыта человечества. Все сказанное не противоречит тому предположению, что информация сосредоточена в глие: глиальное окружение делает данный нейрон уникальным и деление последнего может повлечь за собой подобные неприятные последствия.

Молекулярная биология (биохимия) памяти. Поскольку электрические процессы, происходящие в нейронах при интересующем нас событии, являются результатом биохимических и биофизических реакций, постольку за ними стоит определенный молекулярный субстрат [9]. Рассматривая вопрос о том, какие молекулы и молекулярные структуры участвуют в формировании памяти, обсуждают два их больших класса: 1) нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и 2) белки, в частности, ферменты и поли(олиго)пептиды (нейропептиды), как молекулы белковой природы.

В качестве альтернативы обсуждают изменение химической и пространственной структуры синапсов нейронов, перекладывая формирование памяти с макромолекул на поверхность нейрона [23]. При этом придают значение конформационным изменениям белковых молекул рецепторов синаптической и постсинаптической мембран [24-26]. Но о нейронах речь шла ранее.

Хорошо известно, что в процессе обучения интенсифицируется синтез РНК. Очевидно, имея в виду классическую схему переноса молекулярной биологической информации ДНК – РНК – белок, что формирование памяти требует участия всех трех перечисленных типов макромолекул (например, [23]). Анализируя такую возможность, учитывали прежде всего следующие факты, полученные и подтвержденные во множестве экспериментов: «стимуляция или ингибирование синтеза РНК отражается в первую очередь на выработке новых навыков, а не на их сохранении» и, «по окончании процесса обучения, концентрация полипептидов, синтезируемых вновь, существенно понижается и вскоре они вообще не фиксируются, тогда как память и новый вид поведения, выработавшийся при обучении, не исчезают» [27]. Таким образом, считают, что «нет ни одного аргумента в пользу признания определяющей роли макромолекул в кодировании индивидуального опыта» [24], поскольку «ДНК слишком стабильна для участия в процессах кодирования памяти, а РНК очень неустойчива для этих целей» [27]. Вообще же есть мнение, что наблюдаемые в мозге при обучении биохимические изменения могут быть следствием различных побочных эффектов самой процедуры обучения [28]. Что же касается возможной роли белков в качестве накопителей информации, то этот аспект данной проблемы остается несколько в стороне, ограничиваясь преимущественно обсуждением роли олигопептидов и белков в процессах получения («научения» [9], но не хранения!) информации.

Вместе с тем, естественно, не отрицают участие РНК и белковых молекул в формировании памяти, рассматривая в этом процессе, в частности, цАМФ [9] и ферменты – цАМФ-зависимую протеинкиназу (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) [9,29,30], внеклеточную сигнальную регуляторную киназу, ядерный фактор к-В (фактор транскрипции), а также синаптические белки (например, предшественник β-амилоидного белка) [29]. Вообще впервые гипотезу об изменении при формировании памяти структуры РНК (под влиянием нервных импульсов и изменения ионного состава) и, соответственно, белка выдвинул Х. А. Хиден [31, 19] (см. также [21,23,32]). Он же показал, что содержание РНК и ДНК возрастает в ядрах нейронов, подвергшихся возбуждению, после чего количество РНК в них уменьшается, но увеличивается в глии. При этом полипептидам отводят роль исключительно как аналоговым молекулы [30,33] (аналоговые – нетождественные структурные элементы, передающие информацию), а в образовании «энергетического ландшафта» аналоговых процессов обсуждают участие неспецифических первичных гидрофобных контактов и внутри- и межмолекулярного взаимодействия [34].

Для нас, может быть, наиболее существенно то, что образующиеся в процессах формирования памяти макромолекулы и полипептиды являются короткоживущими [35]. Если бы это было не так, то вес мозга по мере обучения и/или запоминания увеличивался бы, может быть даже неограниченно. Поскольку этого не происходит, то, с одной стороны, в мозге должны функционировать (не обязательно в готовом виде) элементы, образующие подобие кассы символов, посредством которых возможно кодирование информации (условно – текст) любого объема и сложности. С другой стороны (и это менее очевидно), в мозге должны существовать готовые структурные элементы, на которых реализуется запись полученной информации. Макромолекулы, синтезирующиеся в процессе обучения, при этом могут выступать в качестве «организаторов» информации, структурируя ее определенным образом в библиотеке памяти. Сказанное подразумевает также, что структурные элементы, предназначенные для хранения информации, существуют в анатомически сформированном (завершившем рост и анатомическое же развитие) мозге в достаточном количестве и используются по мере необходимости. Это положение следует запомнить, поскольку оно является одним из ключевых в разрабатываемой концептуальной модели памяти.

Элементарные частицы и формирование памяти. Исследования в области функционирования голов-

ного мозга и процессах формирования памяти привели к единственному не подлежащему сомнения заключению: передача информации осуществляется посредством сигналов в виде электрических импульсов. Основными (а возможно, и единственными) организаторами такого рода сигналов являются нейроны. В общем-то ничего удивительного в том, что организм использует электрические импульсы для передачи информации, нет.

Все виды энергии (работы) в принципе можно преобразовать в электрические (шире – электромагнитные) волны. Человек довольно давно научился преобразовывать, например, тепловую или механическую энергию, в электрическую и передавать ее, производя затем обратное преобразование в тепло, которое может быть использовано для механической работы. Звук (механические волны) и изображение (собственно электромагнитные волны) также могут быть преобразованы в электрические импульсы, которые являются составным элементом электромагнитных волн, в виде каковых переданы и затем декодированы (нейронные коды и их преобразования обсуждаются, например, в [13]). Глаз, между прочим, может воспринимать механическую энергию (удар) в виде света (электромагнитное излучение). Тактильные воздействия для передачи с помощью электричества требуют контакта с телом; возможно, задача бесконтактного тактильного воздействия попросту не ставилась. Передача обонятельных сигналов не была жизненно необходимой и, вероятно, поэтому такая задача пока не решена.

Аналогичный универсальный механизм передачи сигналов должен существовать в организме. Собственно говоря, так оно и есть, поскольку нейрональная активность, отвечающая за любую деятельность головного мозга (и не только его), – является электрической (электромагнитной). Известно, например, что электрические раздражители, действующие на мозг, со своей стороны, способны вызвать зрительные и иные образы. Таким образом, любое внешнее (и внутреннее) воздействие может быть сведено к электромагнитному. При этом реакция структур и субструктур, ответственных за формирование памяти, определяются физико-химическими параметрами среды [13]. Более того, высказывало мнение [27], что существенную пользу может принести рассмотрение явлений памяти с позиций изменения ионной конъюнктуры и состояния электрической поляризации тканей (точнее было бы – клеток и субклеточных образований) без углубления в молекулярные механизмы. Так сообщается, что «при восприятии какого-либо объекта многократное самовозбуждение цепи нервных кругов с возникновением электрических разрядов с характерной модуляцией частоты производит определенное изменение ионного равновесия в цитоплазме ассоциационных нервных клеток» ([36] из [18]).

Тем не менее, анализируя вопрос о возможных передатчиках информации и принятия решения на уровне головного мозга человека Н. Кобозев [51] приходит к выводу, что известные частицы не подчиняются тем законам статистики, которые могли обеспечить результат. Собственно, цитируемая работа является единственной известной нам, где ставится вопрос и детально обсуждается роль элементарных частиц в процессах передачи информации и, в частности, в формировании памяти. На основании детального и подробного анализа, основываясь, в основном, на «безэнергетичности» (далее без кавычек) процессов решения задач, автор делает вывод о том, что нужно искать другие, неизвестные в настоящее время физике, элементарные частицы.

Однако, на наш взгляд, прежде, чем искать неизвестные физике элементарные частицы, которые претендовали бы на роль уникальных и были бы использованы организмом ни для чего другого, кроме как для процессов мышления, было бы логичным предложить другую статистку, поскольку элементарные частицы даны природой, а статистика придумана человеком. Теми же структурными элементами, которые обеспечивают память, вполне могут быть широко используемые живой материей ионы водорода (протоны), сопряженные с электронами. Подвижные электроны взаимодействуют в паре, прежде всего, с менее подвижными ионами водорода, которые, кроме того, будучи принадлежностью биомолекул, могут быть относительно жестко фиксированы, локализуясь в структурах, ответственных за накопление и обработку информации. Поэтому ионы водорода, обладая, кроме того, возможностью (которая присуща и электронам) безэнергетических переходов (туннельный эффект, о чем далее), вполне могут претендовать на роль искомых частиц. Интересно, что с электронами, помимо протонов, сопряжены также и фононы (элементарные частицы, формирующие звуковые волны) [37]. То есть ионы водорода посредством электронов и фононов могут буквально переговариваться в нашем понимании друг с другом. Но об этом пока говорить (извините, за каламбур) рано. Возможность передача информации посредством ионного поля организма обсуждается [38].

Замечание о другой статистике. Электрон или протон с «никакой» (нулевой) энергией в принципе может участвовать в реакциях переноса по туннельному механизму. Тем самым нарушается принцип Пригожина-Онзагера о взаимном соответствии потоков и сил и производства энтропии, в том числе в сильно нелинейных системах, который предусматривает (в линейных системах) наличие силы для возникновения потока и, наоборот, и минимальное производство энтропии в общем случае [39]. (Здесь и далее речь идет о термодинамической энтропии, которую не следует отождествлять с энтропией информационной.) При туннельном переходе поток – есть, силы – нет. Вероятно, при этом потоки распределены не статистически, а по принципу либо есть, либо нет, «либо-либо» (принцип билибо). При этом производство энтропии вообще не происходит. То есть потоки в отсутствие сил могут обеспечивать мыслительную деятельность, тогда как наличие силы ее не гарантирует. Вот уж действительно, сила есть ума не надо.

Литература

1. Daselaar, S.M. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty / S.M.Daselaar, M.S.Fleck, R.Cabeza // J. Neurophysiol.– 2006.– Vol. 96.– №4.– P. 1902–11.

2. Brain activations associated with shifts in response criterion on a recognition test. Can. / M.B. Miller [et al.]// Exp. Psychol.– 2001.– vol. 55.– №2.– P. 162–73.

3. fMRI evidence of word frequency and strength effects in recognition memory / G.I. De Zubicaray [et al.] //

Brain. Res. Cogn. Brain. Res.– 2005.– Vol. 24. №3.– P. 587–98.

4. Hazy, T.E. Banishing the homunculus: making working memory work / T.E. Hazy, R.C. Frank, R.C. O'Reilly// Neuroscience.– 2006.– Vol. 139.– №1.– P. 105–18.

5. Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex / Y. Sugase [et al.] Nature.– 1999.–400(6747).– P. 869–73.

6. Honig's model of working memory and brain activation: an fMRI study / N.I. Landro [et al.]// Neuroreport.– 2001.–vol. 12.– №18.– P. 4047–54.

7. The temporal context model in spatial navigation and relational learning: toward a common explanation of medial temporal lobe function across domains / M.W. Howard [et al]// Psychol. Rev.– 2005.– vol. 112.– №1.– P. 75–116.

8. Психофизиология / Под ред. Ю. А. Александрова. СПб.: Питер, 2007.

9. Сергеева, Г.Н. Анатомо-физиологический очерк. Нервные болезни / Г.Н. Сергеева.– СПб.: СпецЛит, 2004.

10. Казаков, В.Н. Анализ стационарности фоновой активности нейронов рострального гипоталамуса с применением кумулятивной частоты / В.Н. Казаков, И.Э. Кузнецов, И.Г. Герасимов // Эксперим. клин. мед. 2000;1:42-4.

11. Казаков, В.Н. Информационный подход к анализу низкочастотной импульсной активности нейронов рострального гипоталамуса / В.Н. Казаков, И.Э. Кузнецов, И.Г. Герасимов, Д.Ю. Игнатов // Нейрофизиол.– 2001.– Vol. 33.– №4.– P. 272–8.

12. Прибрам, К. Языки мозга / К. Прибрам.– М.: Прогресс, 1975.

13. Groves, P.M. Haabituation: Adual-process theory / P.M. Groves, R.F. Thompson // Psych. Rev.– 1970.– Vol. 77.– P. 419–50.

14. Александров, Ю.И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении / Ю.И. Александров.– М.: Наука, 1989.

15. Крушинский, Л.В. Биологические основы рассудочной деятельности / Л.В. Крушинский.– М.: Изд-во МГУ, 1977.

16. Швырков, В.Б. Психофизиологическое изучение структуры субъективного отражения / В.Б. Швырков // Психол. журн.– 1985.– Vol. 6.– №3.– С. 22–37.

17. Беритов, И.С. Структура и функции коры большого мозга / И.С. Беритов.– М.: Наука, 1969.

18. Hyden, H.A. RNA and functional characteristic of neuron and glia in learning. RNA and brain functional in learning. Derkly – Los Angeles.– H.A. Hyden, 1964.

19. Hyden, H.A. The question of molecular basis memory trace / H.A. Hyden // Biology memory.– 1970.– P. 101–13.

20. Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия.– М.: Академия, 2003.

21. Wong, A.J. Recognition of general patterns using neural networks / A.J. Wong // Biol. Cybern.– 1988.–58.– №6.– P. 361–72.

22. Громова, Е.А. Эмоциональная память и ее механизмы / Е.А. Громова.– М.: Наука, 1980.

23. Батуев, А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем / А.С. Батуев.– СПб.: Питер, 2005.

24. Бородкин, Ю.С. Нейрохимические основы кодирования и передачи информации на уровне синапса. Память в механизмах нормальных и патологических реакций / Ю.С. Бородкин.– Л.: Медицина, 1976.

25. Matthies. H. Biochemical regulation of synaptic connectivity. Memory and transfer of information / H. Matthies.– N.Y. – L.: Plenum Press, 1973.

26. Иванов-Муромский, К.А. Мозг и память / К.А. Иванов-Муромский.– К.: Наук. Думка, 1987.

27. Хорн, Г. Память, импринтинг и мозг. Исследование механизмов / Г. Хорн.– М.: Мир, 1988.

28. Phosphorylation of extra-nuclear ERK/MAPK is required for long-term memory consolidation in the crab Chasmagnathus / M. Feld [et al.] // Behav. Brain. Res.– 2005.–vol. 158.– №2.– P. 251–61.

29. Lessons from a crab: molecular mechanisms in different memory phases of Chasmagnathus / A. Romano [et al.] // Biol. Bull.– 2006.– Vol. 210.– №3.– P. 280–8.

30. Делякур, Ж. Мозг и разум / Ж. Делякур.– К.: Факт, 1999.

31. Виноградова, О.С. Гиппокамп и память / О.С. Виноградова.– М.: Наука, 1975.

32. Designing analogues of mini atrial natriuretic peptide based on structural analysis by NMR and restrained molecular dynamics / K. Sugase [et al.]// J. Med. Chem.– 2002.– Vol. 45.– №4.– P. 881–7.

33. Sugase, K. Mechanism of coupled folding and binding of an intrinsically disordered protein / K. Sugase, H. J. Dyson, P.E. Wright // Nature.– 2007.– Vol. 447(7147).– P. 1021–25.

34. Акмаев, И.Г. Нейромиммуноэндокринные аспекты деятельности мозга. Мозг. Теоретические и клинические аспекты / И.Г. Акмаев.– М.: Медицина, 2003.

35. Arbuthnott, K. Cognitive inhibition in selection and sequential retrieval / K. Arbuthnott, J.I. Campbell // Mem. Cognit.– 2000.– Vol. 28.– №3.– P. 331–40.

36. Беритов, И.С. Структура и функции коры большого мозга / И.С. Беритов.– М.: Наука, 1969.

37. Кобозев, Н.И. Исследование в области термодинамики процессов информации и мышления / Н.И. Кобозев.– М.: Изд-во Моск. ун-та, 1971.

38. Каганов, М.И. Электроны, фононы, магноны / М.И. Каганов.– М.: Наука, 1979.

39. Герасимов, И.Г. Передача информации электромагнитными полями посредством ионного поля организма / И.Г. Герасимов // Электродинамики и техника СВЧ и КВЧ.– 1999.– Vol. 7.– №3.– P. 119–23.

References

1. Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. J. Neurophysiol. 2006;96(4):1902-11.

2. Miller MB, Handy TC, Cutler J, Inati S, Wolford GL. Brain activations associated with shifts in response criterion on a recognition test. Can. J. Exp. Psychol. 2001;55(2):162-73.

3. De Zubicaray GI, McMahon KL, Eastburn MM, Finnigan S, Humphreys MS. fMRI evidence of word frequency and strength effects in recognition memory. Brain. Res. Cogn. Brain. Res. 2005;24(3):587-98.

4. Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC. Banishing the homunculus: making working memory work. Neuroscience. 2006;139(1):105-18.

5. Sugase Y, Yamane S, Ueno S, Kawano K. Global and fine information coded by single neurons in the temporal

visual cortex. Nature. 1999;400(6747):869-73.

6. Landro NI, Rund BR, Lund A, Sundet K, Mjellem N, Asbjornsen A et al. Honig's model of working memory and brain activation: an fMRI study. Neuroreport. 2001;12(18):4047-54.

7. Howard MW, Fotedar MS, Datey AV, Hasselmo ME. The temporal context model in spatial navigation and relational learning: toward a common explanation of medial temporal lobe function across domains. Psychol. Rev. 2005;112(1):75-116.

8. Psikhofiziologiya / Pod red. Yu. A. Aleksandrova. St Peterburg.: Piter; 2007. Russian.

9. Sergeeva GN. Anatomo-fiziologicheskiy ocherk. Nervnye bolezni. St Peterberg.: SpetsLit; 2004. Russian.

10. Kazakov VN, Kuznetsov IE, Gerasimov IG. Analiz statsionarnosti fonovoy aktivnosti neyronov rostral'nogo gipotalamusa s primeneniem kumulyativnoy chastoty. Eksperim. klin. med. 2000;1:42-4. Russian.

11. Kazakov VN, Kuznetsov IE, Gerasimov IG, Ignatov DYu. Informatsionnyy podkhod k analizu nizkochastotnoy impul'snoy aktivnosti neyronov rostral'nogo gipotalamusa. Neyrofiziol. 2001;33(4):272-8. Russian.

12. Pribram K. Yazyki mozga. Moscow: Progress; 1975. Russian.

13. Groves PM, Thompson RF. Haabituation: Adual-process theory. Psych. Rev. 1970;77:419-50.

14. Aleksandrov YuI. Psikhofiziologicheskoe znachenie aktivnosti tsentral'nykh i perifericheskikh neyronov v povedenii. Moscow: Nauka; 1989. Russian.

15. Krushinskiy LV. Biologicheskie osnovy rassudochnoy deyatel'nosti. Moscow: Izd-vo MGU; 1977. Russian.

16. Shvyrkov VB. Psikhofiziologicheskoe izuchenie struktury sub"ektivnogo otrazheniya. Psikhol. zhurn. 1985;6(3):22-37. Russian.

17. Beritov IS. Struktura i funktsii kory bol'shogo mozga. Moscow: Nauka; 1969. Russian.

18. Hyden HA. RNA and functional characteristic of neuron and glia in learning. RNA and brain functional in learning. Derkly – Los Angeles; 1964.

19. Hyden HA. The question of molecular basis memory trace. Biology memory. 1970:101-13.

20. Luriya AR. Osnovy neyropsikhologii. M.: Akademiya; 2003. Russian.

21. Wong A.J. Recognition of general patterns using neural networks. Biol. Cybern. 1988;58(6):361-72.

22. Gromova EA. Emotsional'naya pamyat' i ee mekhanizmy. Moscow: Nauka; 1980. Russian.

23. Batuev AS. Fiziologiya vysshey nervnoy deyatel'nosti i sensornykh sistem. SPb.: Piter; 2005. Russian.

24. Borodkin YuS. Neyrokhimicheskie osnovy kodirovaniya i peredachi informatsii na urovne sinapsa. Pamyat' v mekhanizmakh normal'nykh i patologicheskikh reaktsiy. L.: Meditsina; 1976. Russian.

25. Matthies H. Biochemical regulation of synaptic connectivity. Memory and transfer of information. N.Y. L.: Plenum Press; 1973.

26. Ivanov-Muromskiy KA. Mozg i pamyat'. K.: Nauk. Dumka; 1987. Russian.

27. Khorn G. Pamyat', imprinting i mozg. Issledovanie mekhanizmov. Moscow: Mir; 1988. Russian.

28. Feld M, Dimant B, Delorenzi A, Coso O, Romano A. Phosphorylation of extra-nuclear ERK/MAPK is required for long-term memory consolidation in the crab Chasmagnathus. Behav. Brain. Res. 2005;158(2):251-61.

29. Romano A, Locatelli F, Freudenthal R, Merlo E, Feld M, Ariel P. Lessons from a crab: molecular mechanisms in different memory phases of Chasmagnathus. Biol. Bull. 2006;210(3)280-8.

30. Delyakur Zh. Mozg i razum. K.: Fakt; 1999.Russian.

31. Vinogradova OS. Gippokamp i pamyat'. Moscow: Nauka; 1975. Rusian.

32. Sugase K, Oyama Y, Kitano K, Iwashita T, Fujiwara T, Akutsu H, Ishiguro M. Designing analogues of mini atrial natriuretic peptide based on structural analysis by NMR and restrained molecular dynamics. J. Med. Chem. 2002;45(4):881-7.

33. Sugase K, Dyson HJ, Wright PE. Mechanism of coupled folding and binding of an intrinsically disordered protein. Nature. 2007;447(7147):1021-25.

34. Akmaev I.G. Neyromimmunoendokrinnye aspekty deyatel'nosti mozga. Mozg. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty. Moscow: Meditsina; 2003. Russian.

35. Arbuthnott K, Campbell JI. Cognitive inhibition in selection and sequential retrieval. Mem. Cognit. 2000;28(3):331-40.

36. Beritov IS. Struktura i funktsii kory bol'shogo mozga. Moscow: Nauka; 1969. Russian.

37. Kobozev NI. Issledovanie v oblasti termodina-miki protsessov informatsii i myshleniya. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta; 1971. Russian.

38. Kaganov MI. Elektrony, fonony, magnony. Moscow: Nauka; 1979. Russian.

39. Gerasimov IG. Peredacha informatsii elektromagnitnymi polyami posredstvom ionnogo polya organizma. Elektrodinamiki i tekhnika SVCh i KVCh. 1999;7(3):119-23. Russian.

УДК 614.23:616.314

РОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПРИКУСА

(краткий литературный обзор)

Ю.В. КУХАРЕНКО, Е.С. ПОПОВА

ГБОУ ВПО ЧГМА, ул. Горького, 39 А, г. Чита, Россия, 672090

Аннотация. В современной стоматологии вопросам патогенеза заболеваний пародонта отводится огромное значение, так как знание механизмов развития указанных патологий во многом облегчило лечение и профилактику данных нарушений. Причиной низкой эффективности лечения патологии пародонта, безусловно, недостаточное знание

механизмов развития заболевания. Несмотря на многочисленные попытки изучения указанной проблемы, многие аспекты патогенеза продолжают оставаться нерешенными. При этом плохая гигиена полости рта, дефекты зубных рядов и аномалия прикуса - не единственные причины, вызывающие возникновение заболеваний тканей пародонта. Проблема все еще далека от окончательного решения в силу многообразия этиологических факторов и неясности патогенетических механизмов развития заболеваний пародонта. Остается неясным, каким образом самые различные по природе местные и общие факторы приводят к однотипным узколокализованным поражениям пародонта. При этом изучению вопросов этиопатогенеза заболеваний пародонта на сегодняшний день посвящено много работ. Многие авторы первостепенное значение в этиопатогенезе заболеваний пародонта отводят микробному фактору, при этом ряд исследователей доказывают второстепенное значение микробного обсеменения полоти рта. С развитием функциональных методов исследования выявляются микроциркуляторные нарушения в сосудах пародонта, что можно рассматривать как пусковым механизмом развития патологии. В данном обзоре литературы приведены исследования этиопатогенеза заболеваний пародонта различными авторами, которые ключевое значение отводят сосудистым изменениям и нарушениям в системе антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: пародонт, этиопатогенез, микроциркуляция.

THE ROLE OF MICROCIRCULATORY DISTURBANCES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH MALOCCLUSION

(brief literature review)

Y.V. KUKHARENKO, E.S.POPOVA

State Budget Educational Institution of High Professional Education Chita State Medical Academy, 672090, Russia, Chita, Gorky st., 39 A

Abstract. In modern dentistry etiology of pathogenesis of periodontal diseases is given great importance, as the knowledge of the mechanisms of these pathologies in many respects facilitated the treatment and prevention of data breaches. The low efficacy of periodontal pathology treatment is caused by lack of knowledge about the mechanisms of their development. Despite numerous studies of the problem many aspects of these disorders pathogenesis are staying unsolved. The poor hygiene of the oral cavity, dental defect and anomaly bite aren't the only reasons that cause the occurrence of diseases of tissues of periodontium. The problem is still far from the final solution because of numerous etiologic factors and indistinctness of pathologic mechanisms of the periodontal disorders development. It remains unclear how different in their origin local and general factors result in the same narrowly localized periodontal disturbances. At the same time a lot of research works are devoted to this issue. Many authors think the primary cause to be the bacterial factor; other researchers consider oral microbe colonization is of the secondary importance. With the development of functional research reveal microcirculatory disturbances in the blood vessels of periodontal disease, which can be considered as the starting mechanism of the development of pathology. This scientific review presents the analysis of different investigations in the field of periodontal disorders etiological pathogenesis where vascular changes and micro-oxidant protection system disorders are of the primarily importance.

Key words: periodontium, etiology and pathogenesis, microcirculation.

В настоящее время одной из основных проблем стоматологии остаются вопросы изучения этиопатогенеза и повышения эффективности профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. Актуальность вопроса обусловлена высокой распространенностью данной патологии, достигающей 80-85% для населения в возрасте от 30 до 50 лет.

Многие авторы инициальным звеном в развитии патологии пародонта считают нарушения со стороны микроциркуляторных нарушений сосудов пародонта [7-9,17].

В патогенезе заболеваний пародонта по данным Сохова С.Т. и соавт., важную роль играют нарушения микроциркуляции, причем инициальным патогенетическим фактором являются не морфологические, а функциональные изменения сосудов пародонта, что приводит к развитию гипоксии. При легкой степени пародонтита газообмен снижен в 2,1 раза, при средней – 2,6, а при тяжелой – 4,3 раза. В условиях гипоксии происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для поддержания функции, метаболизма и структуры клетки. По данным реопародонтографии у больных с хроническим пародонтитом наблюдалось снижение амплитуды, сглаженность вершины реографической кривой, высокое расположение дикротического зубца на катакроте и слабое его проявление, что свидетельствует о затруднении притока и оттока крови, снижении эластических свойств сосудистой стенки. Данные изменения нарастают по мере прогрессирования патологического процесса [11].

В последние годы наблюдается бурный рост информации в области микроциркуляции. Начиная с открытия тончайших сосудов – капилляров, связывающих артериальное и венозное звено, учение о структуре и функциях периферического сосудистого русла постоянно обновляется и обогащается новыми данными. В прошлом веке Маршалл Холл выделил в микрососудистом русле прекапилляры, капилляры и посткапиллярные сосуды. Данная классификация, претерпев некоторые изменения, используется и в настоящее время [2,10].

Проблема структурной организации путей микроциркуляции нашла успешное решение в трудах отечественной школы морфологов. Успехи клинического применения результатов микроциркуляторных исследований связаны с использованием капилляроскопии, оценкой микрокровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии и других. Клиническая важность изучения микроциркуляции определяется возможностью раннего выявления нарушений жизнеспособности тканей [4].

Gleissner C. et.al. считают, что объективная регист-

рация капиллярного кровотока важна как для оценки системных и локальных расстройств микроциркуляции, которые развиваются при хроническом гингивите и сопровождаются спазмом в артериолах, прекакпиллярных сфинктерах, содержащими гладкомышечные клетки и способными к спонтанным изменениям, так и для прогноза течения патологических состояний [14].

Микроциркуляция, особенность тока крови в терминальных артериолах, прекапиллярных сфинктерах, капиллярных венулах кроваток носит в норме ламинарный характер. Прекапиллярным сфинктером называется последний по протяженности участок стенки терминальной артериолы. В капиллярах происходят процессы взаимного обмена газов и других метаболитов между кровью и клетками организма, стенка капилляров образована одним слоем эпителиальных клеток [12,13].

Стенки артериол имеют 2-3 слоя гладкомышечных клеток. Внутренний слой ориентирован циркулярно, а внешний – по спирали. Прилегающие к контактной зоне участки цитоплазмы гладких миоцитов уплотнены, в них имеются тонкие волокнистые структуры, направленные от контактирующих мембран в цитоплазму. Такие связи между гладкомышечными клетками обеспечивают распространение возбуждения с одной клетки на другую, а также обмен между ними. Терминальные артериолы имеют один слой гладкомышечных клеток, в их стенке имеются многочисленные миоэндотелиальные контакты, образуемые за счет цитоплазматических выпячиваний со стороны эндотелио – и гладких миоцитов. В метартериолах слой гладкомышечных клеток прерывистый; в них также встречается множество миоэндотелиальных контактов [3].

Строение сократительного аппарата артериол идеально приспособлено для реализации режима бегущей вдоль сосуда волны мышечного сокращения, позволяющего осуществлять нагнетание крови в капиллярные отделы. Даже минимальная оценка свидетельствует о том, что суммарная масса мышечного слоя артериол сравнима с массой мышцы сердца. Посткапиллярные венулы в своем начале имеют прерывистый слой перицитов, который по мере увеличения диаметра сосудов уплотняется и постепенно замещается слоем гладкомышечных клеток. Строение стенки микрососудов венулярного отдела ориентированно на реализацию режима депонирования и присасывания крови из капиллярного русла, а также последующую ее транспортировку по направлению к сердцу [17].

Нарушения активности физиологической антиоксидантной системы, выявленные у больных с хроническим пародонтитом, определяют условия, при которых прогрессирует снижение эффективности микроциркуляции и тонуса сосудов микроциркуляторного русла.

На фоне антиоксидантной терапии капиллярный кровоток и показатели обмена липидов у больных пародонтитом характеризуется устойчивым ростом индекса эффективности микроциркуляции и сосудистого тонуса, неуклонным снижением в течение года вклада респираторных и кардиальных колебаний в микроциркуляцию до уровня этих показателей в группе контроля.

Результатом антиоксидантной терапии является нормализация концентрации холестерина во фракциях липопротеинов, снижение уровня свободнорадикальных реакций в периферической крови и повышение активности физиологической антиоксидантной системы. Проведение длительного фармакологического лечения препаратами антиоксидантного действия обеспечивает условия для восстановления адаптации сосудов микроциркуляторного русла, измененной в результате длительного функционирования в условиях хронического воспаления.

Осложнения после оперативного лечения хронического пародонтита отмеченные автором, обусловлены расстройствами микроциркуляции, что сопровождается ухудшением пародонтального статуса с повышением кровоточивости десневой борозды и прогрессирующей потерей пародонтального прикрепления. Развитию этих осложнений местного статуса не препятствует высокий уровень индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта [16].

Величина капиллярного кровотока определяется изменениями радиуса прекапиллярных сосудов. Им свойственны колебания миогенного базального тонуса, который зависит от местных физических и химических факторов. Миогенный базальный тонус непрерывно меняется под влиянием местных сосудорасширяющих факторов, к которым относятся кинины, простагландины и другие, биологически активные вещества [6,15].

Так при замедлении кровотока в капиллярах влияние сосудорасширяющих веществ усиливается. Такая базальная миогенная активность проявляется даже при отсутствии внешних, нервных влияний и гуморальных факторов. Большинство тканевых метаболитов связываются со специальными мембранными рецепторами, однако, ионные и осмотические факторы влияют на мембрану мышечных клеток. Определенное влияние на тонус прекапилярных сосудов оказывают симпатические нервные окончания, под воздействием которых происходит сужение этих сосудов [10].

Установлено, что при развитии спастической формы микроциркуляторных расстройств в тканях пародонта даже при клинически здоровой десне, прогрессирует повышение показателей тонуса региональных сосудов, индекса периферического сопротивления, снижение эластичности сосудистой стенки, при этом затрудняется прохождение пульсовой волны в сосудах пародонта, развивается стойкая вазоконстрикция и явления артериолосклероза [1,12].

Ю.Б. Золотарева, И.Е. Гусева, исследовали состояние микроциркуляторного русла пародонта у больных с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести без дефектов зубных рядов, но в сочетании с окклюзионными нарушениями. В результате этого были установлены изменения тонуса микросудов пародонта, проявляющиеся вазоконстрикцией (при функциональной недогрузке) и вазодилятацией (при функциональной перегрузке). В зоне окклюзионных нарушений наблюдалось набухание эластических и коллагеновых волокон с последующей их деструкцией, что в дальнейшем приводило к резорбции межзубных костных перегородок, разрушению связочного аппарата и, в конечном счете, к выпадению зубов [5].

При развитии патологического процесса, связанного с общим дефицитом капиллярного кровотока, по данным Briers J.D. et al., страдают тонкие механизмы, регулирующие ритмические изменения гемодинамики в капиллярах, колебания в них гидростатического давления, от которых зависит транскапиллярный массопе-

ренос, а также те механизмы, которые ответственны за микроциркуляцию и гемореологию. Одним из ранних признаков нарушения микроциркуляции является локальный спазм артериальных сосудов, застойные явления в венулярных отделах, а также снижение интенсивности кровотока в нутритивном звене капиллярного русла. Центральным звеном в развитии микроциркуляторных нарушений является расстройство капиллярного кровотока, обычно начинающееся со снижения его интенсивности, а заканчивающееся развитием капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла [12].

Исследование показателей кровотока у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на разных стадиях наблюдаются различные типы реакции на холодовую пробу. Так у больных с хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом в большинстве случаев регистрировалась сниженная реактивность сосудистой стенки на холодовую пробу, но также выявлялась атипичная реакция сосудов пародонта. Однако, в случаях резорбции костной ткани пародонта более чем на половину длины корня, атипичная реакция сосудов пародонта наблюдалась в 91% случаев [8].

В настоящее время огромное значение необходимо уделять вопросам ранней диагностики и своевременному лечению патологического процесса.

У лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом уровень капиллярного кровотока в тканях десны, по данным Кречиной Е.К. и соавт., был снижен на 60-70%, что свидетельствует о падении перфузии тканей кровью. Интенсивность кровотока, при этом уменьшалась в 2-2,5 раза, а вазомоторная активность на 12-15% от уровня интактного пародонта. Применение у больных с хроническим гингивитом низкоинтенсивного лазерного излучения, по сравнению с традиционной терапией, позволяет добиться улучшения эффективности микроциркуляции на 45%, что свидетельствовало об усилении механизма активной модуляции кровотока в системе микроциркуляции. При этом в группе лиц с традиционным лечением, регистрировалось повышение эффективности микроциркуляции сосудов пародонта, которое не достигало контрольных значений [7].

В работе Кучумовой Е.Д. и соавт., у лиц в возрасте 13-26 лет с воспалительными заболеваниями тканей пародонта (хронический гингивит и хронический пародонтит легкой степени тяжести) зарегистрированы нарушения функционального состояния сосудов пародонта: снижение или повышение тонуса сосудистой стенки, смещение инцизуры к основанию реографической кривой, наличие венозных волн в нисходящей части и уменьшение основной амплитуды реопародонтограммы. Изменения функциональных свойств микрососудов проявлялись спазмом артериол, расширением капилляров и посткапиллярных венул, образованием аневризм, разрывом микрососудов [8].

По данным электронно-микроскопических исследований установлено нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов у лиц молодого возраста при тяжелой степени пародонтита: артериолы, прекапилляры и капилляры стромы десны на всем протяжении неравномерно сужены. Наиболее существенные изменения претерпевают венулярные отделы микроциркуляторного русла десны: в результате длительного замедления кровотока в просвете венулярных микрососудов обнаруживались скопления эритроцитов. Развитие стаза приводит к гидратации и пропитыванию белками плазмы соединительной ткани субэпителиальной зоны, сопровождается диапедезом форменных элементов крови (лейкоцитов, эритроцитов) и повреждением многослойного плоского эпителия. Базальная мембрана сосудов пародонта не в состоянии компенсировать эти нарушения и распадается на мелкие фрагменты, что приводит к выходу крупномолекулярных белков в периваскулярную соединительную ткань [17].

Применение лазерной допплеровской флоуметрии позволило повысить качество диагностики различных заболеваний, обнаруживать их на более ранних стадиях, создать базу для более глубокого понимания патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции, осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств [7,15].

Таким образом, в патогенезе заболеваний пародонта инициальную роль играют микроциркуляторные нарушения, которые в полной мере можно оценить методом лазерной допплеровской флоуметрии.

Литература

1. Белоусов, А.В. Клинико-функциональное обоснование диагностики и фармакологической коррекции ранних проявлений патологии пародонта в регионе Забайкалья: Дис… д-ра мед. наук /А.В. Белоусов.– М.: ЦНИИС, 2001.– 260 с.

2. Козлов, В.И. Гистофизиология капилляров / В.И.Козлов, Е.П. Мельман, Б.В. Шутка, Е.М. Нейко.– М.: Наука, 1994.– 232 с.

3. Долгих, В.Т. Клиническая патофизиология для стоматологов / В.Т. Долгих.– Нижний Новгород: Феникс, 2000.– 196 с.

4. Ефанов, О.И. Лазерная допплеровская флоуметрия в диагностике пародонта. Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы Второго Всероссийского симпозиума / О.И. Ефанов, Ю.С. Суханова.– М., 1998.– С. 44–45.

5. Золотарева, Ю.Б. Влияние окклюзионных нарушений на течение воспалительного процесса в тканях пародонта / Ю.Б. Золотарева, И.Е. Гусева // Стоматология.– 2001.– № 4.– С. 21–23.

6. Козлов, В.И. Патофизиологические механизмы расстройств микроциркуляции и возможности ее коррекции с помощью лазеротерапии. Микроциркуляция и гемореология: Материалы Второй Международной конференции / В.И. Козлов, О.А. Терман.– Ярославль-М., 1999.– С. 4–6.

7. Кречина, Е.К. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта при его заболеваниях и клинико-функциональное обоснование методов их коррекции: Дисс. … д-ра мед. наук / Е.К. Кречина.– М., 1996.– 319 с.

8. Крупаткин, А.И. Нервная регуляция микрососудистого русла и ее клиническая оценка. Материалы II Всероссийского симпозиума: Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике / А.И. Крупаткин.– М., 1998.– С. 28–31.

9. Логинова, Н.К. Оценка динамики кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области (эксперимен-

тально-клиническое обоснование реографических исследований): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Логинова.– М., 1984.– 43 с.

10. Состояние микроциркуляции и реологические свойства крови у больных острым коронарным синдромом. Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы Третьего Всероссийского симпозиума / В.С. Задионченко [и др.].– М., 2000.– 73 с.

11. Сохов, С.Т. Разработка способа лечения воспалительных заболеваний пародонта циклично-фракционным воздействием кислородсодержащей и гиперкапнической газовых смесей под повышенным давлением / С.Т. Сохов, И.А. Шаповалова // Новое в стоматологии.– 2000.– № 4.– С.81–87.

12. Briers, J.D. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a nonscanning, fullfield technique for monitoring capillary bloodflow / J.D.Briers, S.Webster // J. Of Biomed. Optics.– 1999.– V.1. P. 174–179.

13. Davis, M.J. Modulating of bat wing venule contraction by transmural pressure changes / X. Davis, X. Shi, P.J. Sikes // Am. J. Physiol.– 1992.– V. 262.– №3.– P. 625–634.

14. Gingival microcirculation in acute and chronic gingivitis / C.Gleissner [et al.] // J. Dent. Res.– 1998.– V.77.– P. 993.

15. Human gingival blood flow as measured by laser Doppler flowmetry / J.Vag [et al.] // J. Dent. Res.– 1998.– V.77.– P. 766.

16. Matheny, J.L. Aging and microcirculatory dynamics in human gingival/ J.L. Matheny, D.T. Johnson, G.I. Roth // J. Clin. Periodontol.– 1998.– V.20.– № 5.– P. 471–475.

17. Vongsavan, N. Experiments in pigs on the sources of laser Doppler blood-flow signals recorded from teeth / N. Vongsavan, B. Matthews // Arch. Oral. Biol.– 1998.– V. 41.– № 1.– P. 97–101.

References

1. Belousov AV. Kliniko-funktsional'noe obosnovanie diagnostiki i farmakologicheskoy korrektsii ran-nikh proyavleniy patologii parodonta v regione Zabaykal'ya [dissertation]. Moscow (Moscow region): TsNIIS; 2001. Russian.

2. Kozlov VI, Mel'man EP, Shutka BV, Neyko EM. Gistofiziologiya kapillyarov. Moscow: Nauka; 1994. Rus-sian.

3. Dolgikh VT. Klinicheskaya patofiziologiya dlya stomatologov. Nizhniy Novgorod: Feniks; 2000. Russian.

4. Efanov OI, Sukhanova YuS. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v diagnostike parodonta. Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii v meditsinskoy praktike: Materialy Vtorogo Vserossiyskogo simpoziuma. Moscow; 1998. Russian.

5. Zolotareva YuB, Guseva IE. Vliyanie okklyuzionnykh narusheniy na techenie vospalitel'nogo protsessa v tkanyakh parodonta. Stomatologiya. 2001;4:21-3. Russian.

6. Kozlov VI, Terman OA. Patofiziologicheskie mekhanizmy rasstroystv mikrotsirkulyatsii i vozmozhnosti ee korrektsii s pomoshch'yu lazeroterapii. Mikrotsirkulyatsiya i gemoreologiya: Materialy Vtoroy Mezhdunarodnoy konferentsii. Yaroslavl'-Moscow; 1999. Russian.

7. Krechina EK. Narusheniya mikrotsirkulyatsii v tkanyakh parodonta pri ego zabolevaniyakh i kliniko-funktsional'noe obosnovanie metodov ikh korrektsii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1996. Russian.

8. Krupatkin AI. Nervnaya regulyatsiya mikrososudistogo rusla i ee klinicheskaya otsenka. Materialy II Vserossiyskogo simpoziuma: Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii v meditsinskoy praktike. Mosocw; 1998. Russian.

9. Loginova NK. Otsenka dinamiki krovosnabzheniya tkaney chelyustno-litsevoy oblasti (eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie reograficheskikh issledovaniy) [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1984. Russian.

10. Zadionchenko BC, Sidorov VV, Gorbacheva EV, Danilova EV. Sostoyanie mikrotsirkulyatsii i reologicheskie svoystva krovi u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom. Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii v meditsinskoy praktike: Materialy Tret'ego Vserossiyskogo simpoziuma. Moscow; 2000. Russian.

11. Sokhov ST, Shapovalova IA. Razrabotka sposoba lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta tsiklichno-fraktsionnym vozdeystviem kislorodsoderzhashchey i giperkapnicheskoy gazovykh smesey pod povyshennym davleniem. Novoe v stomatologii. 2000;4:81-7. Russian.

12. Briers JD, Webster S. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a nonscanning, fullfield technique for monitoring capillary bloodflow. J. Of Biomed. Optics. 1999;1:174-9.

13. Davis MJ, Shi X, Sikes PJ. Modulating of bat wing venule contraction by transmural pressure changes. Am. J. Physiol. 1992;262(3):625-34.

14. Gleissner C, Glatzel H, Kempski O. Gingival microcirculation in acute and chronic gingivitis. J. Dent. Res. 1998;77:993.

15. Vag J, Scempesz F, Keremi B. Human gingival blood flow as measured by laser Doppler flowmetry. J. Dent. Res. 1998;77:766.

16. Matheny JL, Johnson DT, Roth GI. Aging and microcirculatory dynamics in human gingival. J. Clin. Periodontol. 1998;20(5):471-5.

17. Vongsavan N, Matthews B. Experiments in pigs on the sources of laser Doppler blood-flow signals recorded from teeth. Arch. Oral. Biol. 1998;41(1):97-101.