

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 3



*Одни вечно
больны только
потому, что
очень
заботятся
быть
здоровыми, а
другие здоровы
только потому,
что не боятся
быть больными.*

В. Ключевский

Тематический выпуск:

***“Актуальные вопросы
теории и практики
медицины”***



ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

Сентябрь, 2015

September, 2015

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ © 2015

Том 22, № 3, 2015

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); 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.).

Редакционный совет, редакционная коллегия:

Биологические науки:

Воронцова З.А. – д.б.н., проф. (Воронеж);

Наумова Э.М. – д.б.н., (Тула); Подлубная З.А. – д.б.н., проф.

(Пушино); Фудин Н.А. – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва).

Технические науки:

Голованов В.Н. – д.физ.-мат.н., проф. (Ульяновск); Гуляев Ю.В.

– акад. 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:

Агасаров Л.Г. – д.м.н., проф. (Москва); Айламазян Э.К. –

акад. РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург); Атлас Е.Е. –

д.м.н., доцент (Тула); Беличенко О.И. – д.м.н., проф. (Москва);

Брин В.Б. – д.м.н., проф. (Владикавказ); Гонгарев С.Н. –

д.м.н., проф. (Белгород); Гусейнов А.З. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко И.Э. – д.м.н., проф. (Воронеж);

Зарубина Т.В. – д.м.н., проф. (Москва); Зилов В.Г. – акад.

РАН, 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); Лед-

ванов М.Ю. – д.м.н., проф. (Москва); Мидленко В.И. – д.м.н.,

проф. (Ульяновск); Несмеянов А.А. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Никитин М.В. – д.м.н. (Геленджик); Пальцев

М.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Смоленский А.В. –

д.м.н., проф. (Москва); Тутьельян В.А. – акад. РАН, д.м.н.,

проф. (Москва); Хетагурова А.К. – д.м.н., проф. (Москва);

Чамсутдинов Н.У. – д.м.н., проф. (Махачкала); Чучалин

А.Г. – акад. РАН, 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); E. Fitzgerald (США);

Ph. Naska (США); C. Whittaker (США);

V.G. Tyminsky (Германия); G.V. Tyminsky (Германия);

Weidong Pan (Китай); T. Khuchinsky (Польша);

W. Kofler (Австрия); M. Taborsky (Чехия);

M. Bachmaier (Чехия).

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

Volume 22, № 3, 2015
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency - PI FS77-50121 from 04.06.2012 and proved 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); 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); Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences, (Tula); Podlubnaia Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Pushchino); Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow).

Technical Sciences:

Golovanov V.N. – PhD in Physics and Mathematics, Professor (Ulyanovsk); 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); Khрупachev A.G. – Doctor of Technical Sciences (Tula).

Medical Sciences:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Atlas E.E. – Doctor of Medical Science (Tula); Belichenko O.I. – 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); Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Zilov V.G. – acad. RAS, 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); Midlenko V.I. – PhD in Medecine, Professor (Ulyanovsk); Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Nikitin M.V. – Doctor of Medical Science (Gelendzhik); Pal'tsev M.A. – acad. RAS, 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); Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); N.U. Chamsutdinov – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala); Chuchalin A.G. – acad. RAS, 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	Стр.		
КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	7	Ю.А.Тюков, Т.Н. Воронцов, В.В. Теринова, А.Е. Манойлов, А.А. Котов. Управление организацией выявления артериальной гипертензии высокого риска и решение вопросов профилактики	52
РАЗДЕЛ I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ		Х.Н. Тамазаева, Н.С.-М. Омаров. Влияние артериальной гипертензии на течение беременности женщин с резус отрицательной принадлежностью крови	56
К.Ю. Китанина, В.А. Хромушин, Д.А. Аверьянова. Совершенствование методов исследования здоровья населения с использованием алгебраической модели конструктивной логики	8	Т.А.Перепелова, А.И. Бежин, М.Г. Газазян, М.А. Затолокина. Реакция миометрии на имплантацию сетчатых полипропиленовых эндопротезов в эксперименте	62
В.М. Еськов, В.В. Еськов, О.Е. Филатова, Д.Ю. Филатова. Сравнительная характеристика возрастных изменений сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ	15	Е.П. Сидоров. Активные рефлексогенные зоны на коже, ответственные за повышение артериального давления у женщин	66
Д.Ю. Филатова, И.В. Буров, Т.Ю. Поскина, Д.А. Сидоренко. Термодинамическая оценка влияния акустических воздействий на психофизиологические показатели	20	Н.Е. Митин, Д.Н. Мишин, Л.А. Власова. Динамика уровня тревожности у стоматологических больных в периоде постоперационной реабилитации	70
В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова, М.А. Филатов. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса-самоорганизации	25	М.С. Шпаковский, К.С. Казанин, А.В. Басов, Н.И. Грибанов, И.П. Ардашев, Е.В. Никитенко. Применение препарата «перфторан» и биоактивных имплантатов с кальцийфосфатным покрытием при хирургическом лечении переломов шейки бедренной кости в эксперименте	73
В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова, Д.Ю. Филатова. Гомеостаз и эволюция с позиций третьей парадигмы	33	А.С. Дзасохов, К.Ю. Китанина, В.А. Хромушин, Д.В. Пацукова. Способ выявления ограничений анализируемого метода лечения с помощью алгебраической модели конструктивной логики на примере гипербарической оксигенотерапии при онкогинекологической патологии	79
РАЗДЕЛ II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		А.Б. Матанцев, В.Х. Ясовеев, Ю.О. Уразбахтина. Методы повышения точности уреазной дыхательной диагностики helicobacter pylori	86
Д.С. Блинов, А.И. Мелешкин, Ю.Н. Елизарова, Е.А. Иванова, А.В. Уткина, М.Х.С. Яхья. Антиаритмическая активность п-ацетильного производного l-глутаминовой кислоты при острой ишемии миокарда и стрептозотоциновом сахарном диабете	40	Л.В. Васильева, Д.И. Лахин. Клиническая эффективность совместного применения метформина и аторвастатина у пациентов остеопорозом с метаболическим синдромом	93
Т. Гвазава. Техника выполнения атипичных ампутаций на стопе у больных с осложнённым течением синдрома диабетической стопы	43	М.Ю. Ростовцева, В.Р. Орел, А.В. Смоленский, А.Г. Щесюль. Локальные гипертонические эффекты сосудистой нагрузки сердца при выполнении упражнений гимнастики «Пилатес»	99
И.А. Вышлова, С.М. Карпов, А.Э. Апагуни. Динамика когнитивных нарушений в различные периоды травматической болезни головного мозга в зависимости от метода лечения	49	В.Р. Орел, Р.В. Тамбовцева, А.А. Шитя, А.Н. Гацунаев. Изменения показателей центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у лучников при моделировании натяжения лука	102

В.А. Одинцов, С.В. Одинцова, А.З. Гусейнов. Вакуумная аспирационно-резекционная биопсия в диагностике и лечении очаговых образований молочных желез 107

А.А. Пермяков, Е.В. Елисеева, А.Д. Юдицкий, Л.С. Исакова. Вейвлет-анализ электрической активности дорсального гиппокампа крыс при хронических аудиогенных воздействиях 111

Н.С. Чиликина, А.Ш. Хасаев, С.А. Абусуев. Микроциркуляторные нарушения и их коррекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа 116

С.Я. Классина, Н.А. Фудин. Состояние центральной и вегетативной нервной систем человека в восстановительный период после отказа от интенсивной физической нагрузки 122

А.Г. Курманбаев. Применение миниинвазивных методов лечения механической желтухи калькулезной этиологии 127

Е.С. Макарова, О.Г. Павлов, Е.В. Сурвилло, Д.В. Евдокимова. Подготовка шейки матки к родам мифепристоном в разных дозах 133

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

Е.В. Найдёнов. Апгрейд микробиологического микроскопа ММБ-1А NZL-M1 139

К.А. Енин, В.В. Матвеева, В.О. Никольский. Психофизиологические подходы к оценке эффективности программы комплексной психологической коррекции на основе телесно-ориентированной психотерапии 143

А.П. Ястремский, А.И. Извин, А.Г.Санников, Н.С. Соколовский. Разработка экспертной системы диагностики острых заболеваний глотки портретным методом 147

О.В. Градов. Графмометрические лаборатории на чипе и синхронизация графмометрии на чипе на изолированном мышечном волокне с рентгеноструктурным анализом ткани *in situ* и MEMS-опосредованной спектроскопией времен возбуждения 153

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

РАЗДЕЛ V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.

Раздел VI. ИСТОРИЯ И ФИЛОСОФИЯ НАУКИ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ, НАУКОВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИКИ НАУКИ И БИОЭТИКИ

РАЗДЕЛ VII. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

С.А. Лосенок, Л.Л. Квачахия, Д.С. Наседкин, П.И. Лосенок, Э.Н. Худойназаров. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие селективного ингибитора аргиназы Pparg-NOHA и антигипоксантов при некоторых экстрамальных состояниях 161

РАЗДЕЛ VIII. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.И. Козель, Е.С. Головнева, Т.Г. Кравченко, В.Р. Рейдман. Новые аспекты клеточной терапии ишемических заболеваний сердца (обзор литературы) 165

И.Г. Герасимов, А.А. Яшин. Ионно-молекулярная модель памяти. Извлечение информации и временная память 171

О.Ю. Калиниченко. Использование тестов, современных компьютерных технологий и обработки информации в системе диагностики и профилактики аддиктивного поведения (краткий обзор литературы) 177

М.А. Строганова, Н.А. Шнайдер, Г.П. Мартынова, А.В. Дюжакова. Роль полиморфизма гена IL-1 β в развитии фебрильных приступов у детей (обзор) 183

На 1-й странице обложки: Дзодзикова Маргарита Эльбрусовна «Летнее утро в горах Осетии» 2008

На 2-3-й странице обложки: Авторам

На 4-й странице обложки: Юбиляру

CONTENTS

EDITOR'S NOTE	7	H.N. Tamazaeva, N.S.-M. Omarov. Influence of Arterial Hypertension on the Pregnancy in Women with RH-Negative Blood	56
I. BIOLOGY OF COMPOUND SYSTEMS. MATHEMATIC BIOLOGY AND BIOINFORMATION IN MEDICOBIOLOGICAL SYSTEMS		T.A Perepelova, A.I. Bezhin, M.G Gazazyan, M.A Zatulokina. Myometrium reaction on implantation of polypropylene mesh protheses in experiment	62
K.YU. Kitanina, V.A. Khromushin, D.A. Averianova. Improvement of Methods for the Study of Population Health Using Algebraic Models of Constructive Logic	8	E.P. Sidorov. Active Reflexogenic Zones on the Skin, Which are Responsible for Increased Blood Pressure in Women	66
V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova, D.U. Filatova. Comparative Description of Age-Related Changes in Cardio-Vascular System of the Population of the Russian North	15	N.E. Mitin, L.A. Vlasov, D.N. Mishin. Dynamics of the Anxiety Level in Dental Patients in the Postoperative Rehabilitation	70
D.YU. Filatova, I.V. Burov, T.YU. Poskina, D.A. Sidorenko. Thermodynamic Assessment of Acoustic Effects on Psycho-Physiological Parameters	20	M.S. Shpakovskiy, K.S. Kazanin, A.V. Basov, N.I. Gribov, I.P. Ardashev, E.V. Nikitenko. Use of the Drug "Perphoran" and Bioactive Implants with Calcium Phosphate Coating in Surgical Treatment of Femoral Neck Fractures at the Experiment	73
V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, O.E. Filatova, M.A. Filatov. Living Systems (Complexity) From the Point of Chaos and Self-Organization Theory	25	A.S. Dzasohov, K.YU. Kitanina, V.A. Khromushin, D.V. Pacukova. Identification Method of Restrictions of Treatment Method Using Algebraic Model of Constructive Logic on the Example of Hyperbaric Oxygen Therapy in Oncological Pathology	79
V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, O.E. Filatova, D.YU. Filatova. Homeostasis and Evolution From the Standpoint of the Third Paradigm	33	A.B. Matantsev, V.KH. Yasoveev, YU.O. Urazbakhtina. Methods to Improve the Accuracy of Urease Respiratory Diagnosis of Helicobacter Pylori	86
II. CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS		L.V. Vasiyeva, D.I. Lakhin. The Clinical Efficacy of Combined Use of the Metformin and the Atorvastatin in Patients with Osteoarthritis and Metabolic Syndrome	93
D.S. Blinov, A.I. Meleshkin, J.N. Elizarova, E.A. Ivanova, A.V. Utkina, M.H.S. Yahja. Anti-arrhythmic Activity of N-Acetic Derivative of L-Glutamic Acid in Case of Acute Myocardium Ischemia and Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus	40	M.YU. Rostovtseva, V.R. Orel, A.V. Smolensky, A.G. Schesyul. Local Hypertensive Vascular Effects of Load of the Heart During Pilates Exercises	99
T. Gvazava. Technique of Atypical Amputation of the Foot in Patients with a Complicated Course of Diabetic Foot Syndrome	43	V.R. Orel, R.V. Tambovtseva, A.A. Shiya, A.N. Gatsunaev. Central Hemodynamic and Vascular Resistances in the Archers in the Simulation of the Draw	102
I.A. Vyshlova, S.M. Karpov, A.E. Apaguni. Dynamics of Cognitive Disorders in Different Periods of Traumatic Brain Disease Depending on the Treatment	49	V.A. Odintsov, S.V. Odintsova, A.Z. Guseinov. Vacuum Aspiration-Resection Biopsy in the dIAGNOSIS and Treatment of Focal Formations Mammmary Glands	107
Yu. A. Tyukov, T.N. Vorontsov, V.V. Terinova, A.E. Manoiliy, A.A. Kotov. Management Control of Identification of Hypertension in High-Risk and Question Decision of Prevention	52		

A.A. Permyakov, E.V. Eliseeva, A.D. Yuditskiy, L.S. Isakova. The Wavelet-Analysis of Electric Activity Dorsal Hippocampus in Rats at Chronic Audiogenic Effects 111

N.S. Chilikina, A.SH. Hasaev, S.A. Abusuev. Microcirculatory Disturbances and Their Correction by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Lisinopril in Patients with Coronary Heart Disease Combined with Diabetes Mellitus Type 2 116

S.YA. Klassina, N.A. Fudin. The Condition of Central and Autonomic Nervous Systems in the Recovery Period After the Refusal of Intensive Physical Load 122

A.G. Kurmanbaev. The Use of Minimally Invasive Methods of Treatment of Obstructive Jaundice with Calculous Etiology 127

E.S. Makarova, O.G. Pavlov, E.V. Survillo, D.V. Evdokimova. Cervix of Uterus Preparation for Childbirth by Mifepristone in Different Doses 133

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC EQUIPMENT

E.V. Naidyonov. Upgrade of Microbiological Microscope MMB-1A NZL-M1 139

K.A. Enin, V.V. Matveeva, V.O. Nikolskii. Psycho-Physiological Approaches to Assessing the Effectiveness of a Comprehensive Program of Psychological Correction on the Basis of Body-Oriented Psychotherapy 143

A.P. Yastremsky, A.I. Izvin, A.G. Sannikov, N.S. Sokolovsky. The Development of the Expert System According to the Portrait Method for Diagnosis of Acute Pharyngeal Diseases 147

O.V. Gradov. Grammometric Labs on a Chip and Synchronization of the On-Chip Isolated Muscle Fiber Grammometry with the in Situ Tissue X-Ray Analysis and MEMS-Assisted Excitation Time Spectroscopy 153

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

V. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF

VI. HISTORY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE, HISTORY OF MEDICINE, SCIENCE OF SCIENCE, URGENT QUESTIONS OF SCIENCE ETHICS AND BIOETHICS

VII. EDITORIAL PORTFOLIO

S.A. Losenok, L.L. Kvachakhiia, D.S. Nasedkin, P.I. Losenok, E.N. Khudoinazarov. Immunomodulatory and Antioxidant Action of Selective Inhibitor of Arginase II nor-NOHA and Antihypoxants in Some Extreme Conditions 161

VIII. LITERATURE REVIEWS

A.I. Kozel, E.S. Golovneva, T.G. Kravchenko, V.R. Reydman. New Aspects of Cell Therapy for Ischemic Heart Disease (Review) 165

I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-Molecular Memory Model. Retrieving Information and the Temporary Memory 171

O.YU. Kalinichenko. Using Tests, Modern Computer Technologies and Information Processing in Systems Diagnostics and Prevention of Addictive Behavior (short review) 177

M.A. Stroganova, N.A. Shnayder, G.P. Martynova, A.V. Diuzhakova. Role of Polymorphism IL-1 β Gene in Development of Febrile Seizures in Children (Review) 183

On the 1st page of the cover: Dzodzikova Margarita Elbrusovna "Summer morning in mountains Ossetia" 2008

On the 2-3rd page of the cover: To Our Authors

On the 4th page of the cover: the Editors' congratulations

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Глубокоуважаемые читатели,
друзья и коллеги!

Быстротечность научных событий, растущие требования к их скорейшему доведению до сведения каждого из Вас – обуславливают насущную необходимость в координации деятельности редакции журнала и авторов. Мы заинтересованы в публикации статей, содержащих новые знания, оформленных по современным международным требованиям, поскольку одной из задач нашей совместной деятельности является – вхождение журнала «Вестник новых медицинских технологий» (ВНМТ) в статус международного, индексация его в Scopus и/или в Web of Science, других международных научных базах цитирования.

На сегодняшний день ВНМТ включен в РИНЦ, E-Library (Россия), Ulrich's Periodical Directory, Google Scholar (США), имеет DOI: 10.12737/issn.1609-2163, ISSN – 1609-2163.

В редакции журнала, редакционной коллегии и редакционном совете – академиков РАН – 5, чл. Корр. РАН – 1, президентов общественных академий – 4, заслуженных деятелей науки РФ – 12. Представителей г. Москвы – 12, г. Санкт-Петербург – 4, г. Сургута – 3, г. Воронежа – 3, г. г. Ульяновска, Владикавказа, Смоленска – по 2, г.г. Пущино, Махачкала, Геленджик, Сочи, Белгород – по 1, г. Тулы – 13. Иностранных членов – 10 (США – 3, Германия – 2, Чехия – 2, Китай – 1, Польша – 1, Австрия – 1).

Журнал содержит рецензируемый контент (*content* – содержание), публикуется регулярно – 4 раза в год. Контент имеет ссылки в латинской транскрипции, аннотации и названия статей – на английском языке. Публикуется периодически заявление об издательской этике и недобросовестной издательской практике, журнал издается в течение 21 года (с 1994 г.). Начата практика публикации отдельных статей на 2-х языках (русском и английском).

Название журнала – уникально, не используются другими журналами. Все статьи имеются в pdf формате. Имеется веб-ссылка на информацию о главном редакторе.

В журнале опубликованы 4046 статьи ученых из 346 вузов и научно-исследовательских институтов, зарегистрированных в РИНЦ. Например, из Воронежской государственной медицинской академии – 423 статей, из Сургутского государственного университета – 168, из Курского государственного университета – 127, из Первого Медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова – 124 и др. География публикаций охватывает 45 регионов России, Украину, Узбекистан, США, Польшу, Азербайджан, Киргизию, Грузию, Белоруссию.

Надеемся на взаимное конструктивное сотрудничество редакции журнала, авторов и читателей!

Главный редактор журнала
«Вестник новых медицинских технологий»

А.А. Хадарцев

СПРАВКА

На 24.09.2015 г. из 1200 журналов, издающихся по тематике «Медицина и здравоохранения», наш журнал «Вестник новых медицинских технологий» имеет следующие показатели:

- по количеству опубликованных статей – 7 место (из 1199), а «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» – 276 место.
- по числу цитирований за 2014 г. – 31 место, опережая такие журналы, как «Пульмонология», «Сахарный диабет», «Проблемы эндокринологии»
- по числу цитирований без самоцитирования за 2014 г. – 32 место (при 5-летнем коэффициенте самоцитирования – 18,5)
- двухлетний импакт-фактор за 2014 г. – составляет 0,306, что соответствует 145 месту.

Именно поэтому проводится оптимизирующая редакционная политика сокращения количества публикаций за счет повышения их качества, а также наращивания коллегиальных связей с зарубежными и отечественными журналами с высоким импакт-фактором.

Раздел I

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

УДК: 510.635

DOI: 10.12737/13291

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ

К.Ю. КИТАНИНА*, В.А. ХРОМУШИН*, Д.А. АВЕРЬЯНОВА**

**Тульский государственный университет, пр-т Ленина, 92, Тула, Россия, 300012, e-mail: vik@khromushin.com*

***Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №1»,
Сивцев Вражек переулок, 35, Москва, 119002*

Аннотация. Алгебраическая модель конструктивной логики создана в России и много лет используется в медицине и биологии для многофакторного анализа и построения экспертных систем. В процессе совершенствования алгоритма алгебраической модели конструктивной логики и программного обеспечения совершенствуются методы исследования здоровья населения с ее использованием. Решены задачи обеспечения компактности представления математической модели, созданы версии алгоритмов и программ с различной реакцией на неполноту исходных данных, разработано методическое обеспечение аналитических исследований. Изложенные в статье результаты практической работы по совершенствованию методов исследования здоровья населения касаются вопросов верификации исходных данных, получения компактных математических моделей, оценки и обеспечения полноты исходных данных, выделения главных результирующих составляющих, исключения противоречий в исходных данных, поглощения анализируемых факторов, принципов анализа факторов по построенной математической модели и принципы построения экспертных систем. Показано, что классический и модернизированный варианты алгебраической модели конструктивной логики имеют свои области применения и не исключают друг друга. В статье также изложены рекомендации и разъяснения, облегчающие проведение аналитических исследований с использованием алгебраической модели конструктивной логики.

Ключевые слова: логика, математическая модель, анализ, методы исследования.

IMPROVEMENT OF METHODS FOR THE STUDY OF POPULATION HEALTH USING ALGEBRAIC MODELS OF CONSTRUCTIVE LOGIC

K.YU. KITANINA*, V.A. KHROMUSHIN*, D.A. AVERIYANOVA**

**Tula State University, Lenin Prospect, 92, Tula, Russia, 300012, e-mail: vik@khromushin.com*

***Federal state budgetary institution "Polyclinic 1", Sivtsev Vrazhek lane, 35, Moscow, 119002*

Abstract. Algebraic model of constructive logic is developed in Russia and is used for many years in medicine and biology for multivariate analysis and for building expert systems. In the process of improving the algorithm of the algebraic model of constructive logic and software, the methods of the study of population health with the use of these models are improved. The tasks of providing a compact representation of the mathematical model are solved, the version of algorithms and programs with different reaction to incomplete source data is created, an analytical and methodological support of research is developed. The article presents the results of practical work to improve the working methods of the study of population health. It covers the issues of verification of source data, an obtainment a compact mathematical models, the valuation and completeness of the source data, the main highlight of the resulting components, the exclusion of inconsistencies in the source data, the absorption of the analyzed factors, the principles of the analysis of the factors in mathematical models and principles of construction of expert systems. The authors showed that the classical and modernized versions of the algebraic model of constructive logic have their applications and are not exclusive of each other. This article also provides recommendations and explanations that facilitate the realization of analytical studies using algebraic models of constructive logic.

Key words: logic, mathematical model, analysis, methods of study.

Алгебраическая модель конструктивной логики (АМКЛ) создана в России в 1983 году и предназначена для построения многофакторной нелинейной математической модели [1,2]. На протяжении многих лет она используется для анализа в медицине и биологии [3-19,24]. Наряду с этим АМКЛ используется для построения экспертных систем [28,29].

Исходными данными для построения математической 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 математическая 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 суммой чисел строк в таблице, которые соответствуют указанному пределу определения факторов при их совместном действии.

АМКЛ можно характеризовать следующим образом.

По назначению:

1. Многофакторный анализ:
 - на основе классического алгоритма;
 - на основе модернизированного алгоритма.
2. Экспертная система:
 - на основе классического алгоритма;
 - на основе модернизированного алгоритма.

Многофакторный анализ:

1. Выявление и количественная оценка отличий исследуемого процесса.
2. Количественная оценка влияния факторов на результат при их сочетанном воздействии.
3. Выявление ограничений и условий, при которых анализируемый метод лечения показан пациенту.
4. Оптимизация действий медицинского работника.

Экспертная система:

1. Прогнозирование.
2. Долевая оценка условий, при которых анализируемый метод лечения показан пациенту.

Задачи совершенствования методов исследования:

1. Обеспечение компактности представления математической модели (стремление довести до «тупикового» вида, т.е. не допускающего преобразования к еще более компактному виду).
2. Создание версий алгоритмов с различной реакцией на неполноту исходных данных.
3. Методическое обеспечение методов исследований.
4. Создание быстродействующего программного обеспечения, реализующего различные алгоритмы АМКЛ.

Необходимо отметить, что поставленные задачи во многом пересекаются друг с другом.

Пути решения поставленных задач по совершенствованию методов исследований на основе АМКЛ:

1. Компактность представления математической модели можно добиваться двумя путями:

- за счет дополнительной процедуры оптимизации математической модели;
- за счет использования различных алгоритмов построения АМКЛ.

При этом надо учитывать, что достижение компактности представления математической модели не должно быть первостепенной задачей. В ряде случаев менее компактная модель может быть предпочтительной для оценки результата или иных целей. Такие модели различной компактностью не являются ошибочными. Их следует воспринимать как различные варианты представления математической модели и выбирать тот, который лучше подходит в задаче интерпретации результата или построения экспертной системы.

2. Различные алгоритмы построения АМКЛ будут отличаться реакцией на неполноту исходных данных. Эти различия следует учитывать при выборе версии программы для проведения аналитического исследования. Так, например, если исходные данные достаточно хорошо верифицированы и при этом ограничены по своему объему, то целесообразно выбрать классический вариант, который обладает наибольшими интеллектуальными возможностями в выборе интервалов определения факторов в результирующих составляющих математической модели. Если нет достаточной уверенности в достоверности исходных данных, то лучше использовать иную (модифицированную) версию программы.

3. АМКЛ в отличие от нейронных сетей не требует предварительного обучения. Достаточно загрузить данные и запустить процесс построения модели, что не вызывает трудностей даже у не подготовленных пользователей. Трудности в основном носят методический характер. Нужно правильно выбрать версию программы, выбрать факторы для анализа, выбрать наилучший вариант построенной математической модели, провести анализ влияния каждого фактора на результат, выявить ограничения исследуемого процесса и сделать выводы. Многолетний опыт аналитических исследований указывает на эффективность тех методических разработок, где указана не только последовательность действий, но и в качестве примера выполнен конкретный аналитический расчет.

4. Версии программы резко отличаются по своему быстродействию (при их реализации на языке Visual C++). Особенно это важно для задач с большим числом факторов и(или) большим числом случаев (много десятков тысяч случаев). В силу этого не все алгоритмы, несмотря на их привлекательность, пригодны для реализации.

Результаты практической работы по совершенствованию методов исследований здоровья населения с использованием АМКЛ:

1. Классический вариант алгоритма АМКЛ, также как и модернизированный, выдают «тупиковую» модель только тогда, когда исходные данные представлены всеми сочетаниями значений факторов. В этом можно убедиться на примерах, приведенных в литературе [16,27]. В них показаны факторы, которые могут принимать значения 0 или 1 со всеми сочета-

ниями значений. Это позволяет сравнить результаты АМКЛ с синтезом цифровых автоматов. Сравнительный анализ показал на необходимость иметь версии программы или режимы в них, позволяющие строить математическую модель при просмотре данных сверху вниз или наоборот. В указанной литературе показано, что одна из двух математических моделей имеет наименьшее число результирующих составляющих и полностью совпадает с результатом синтеза цифрового автомата, что говорит о возможности получить идеальный вариант математической модели при полноте исходных данных.

В практической работе на полноту данных можно рассчитывать, но не всегда, при сплошном наблюдении (например, при ведении регистра по проблемным направлениям здравоохранения) [31-33]. Наряду с этим важным аспектом анализа является достоверность исходных данных. Показательным примером этому является региональный регистр смертности [31,33]. В нем встроенными средствами обеспечивается автоматическое определение первоначальной причины смерти [32]. Дополнительно к этому используются специальные методы аналитического тестирования [23].

Совокупность полноты данных и их достоверности являются решающим в выборе версии программы.

Другим заманчивым подходом в совершенствовании алгоритма АМКЛ является создание точечного пространства с последующим «склеиванием» в пределы определения факторов результирующих составляющих математической модели [10,25]. Однако его практическая реализация на языке *Visual C++* не позволила обеспечить приемлемое быстродействие с требуемым числом факторов. В тоже время этот подход достаточно интересен для будущих работ с позиций получения «тупиковой» формы без использования различных версий программы.

2. Оценка полноты исходного массива данных является важным для исследователя в части выбора версии программы и оценки результата. Для такой оценки предлагается следующий подход:

- Подсчитываем минимальное число анализируемых случаев по формуле $k = k_1 \cdot k_2 \cdot k_3 \dots k_n$, где k_1 – градации цели, $k_2 \cdot k_3 \dots k_n$ – градации факторов. Учитывая, что нецелевые случаи должны как минимум быть в два раза больше целевых случаев, k_1 будет равным 3 для варианта значений: цель достигается, и цель не достигается.

- Подсчитываем в исходном массиве данных число не повторяющихся случаев, что можно сделать средствами *Access*. Для этого необходимо сделать запрос к базе данных с установленным режимом группировки отдельно для целевых и нецелевых случаев.

- Путем сравнения результатов подсчета оцениваем степень полноты.

Такую оценку необходимо выполнять на этапе предварительного анализа [26,27]. Идеология алгоритма АМКЛ позволяет отсутствующие комбинации значений факторов компенсировать. Однако большое количество отсутствующих комбинаций значений факторов должно настораживать исследователя, заставляя его использовать модернизированный вариант АМКЛ или искать иные пути в аналитическом исследовании.

3. В практике аналитических исследований с использованием АМКЛ встречаются случаи, когда число нецелевых случаев примерно равно числу целевых случаев. В этом случае приходится строить две математические модели в режимах достижения и не достижения цели. Сравнивая полученные модели можно выявить отличия и в некоторой степени компенсировать возможные при этом перекрытия интервалов определения отдельных факторов [10,11]. При этом графическое представление результирующих составляющих облегчает интерпретацию результата. Последние версии программ, реализующих классический вариант алгоритма, позволяют частично устранить эти перекрытия.

4. В медицине часто встречаются процессы, носящие вероятностный характер. По этой причине в исходном массиве данных можно встретить случаи, когда цель достигается и не достигается при одних и тех же значениях факторов.

Программа, реализующая классический вариант АМКЛ, удаляет такие совпадения из исходного массива данных [4]. При этом могут встретиться совпадающие единичные целевые случаи с множеством нецелевых случаев и наоборот. Чтобы не исключать полезную информацию единичные случаи удаляют тогда, когда пропорция превышает заданный исследователем порог [34]. Эту операцию следует делать перед использованием, как классического алгоритма, так и модернизированного варианта АМКЛ [27].

5. В итоговой математической модели присутствуют результирующие составляющие различной мощности. Обычно с большой мощностью результирующие составляющие представляют для исследователя больший интерес, чем маломощные (в том числе единичные) результирующие составляющие. Выделить мощные результирующие составляющие можно двумя разработанными способами:

- по наименьшей разности накопленной суммы мощностей результирующих составляющих при их просмотре сверху вниз и наоборот [20];
- по точке перегиба графика убывающих мощностей результирующих составляющих [21].

Для облегчения выполнения этой процедуры создано программное обеспечение [22].

Если имеется уверенность в высокой достоверности исходных данных, то можно главные результирующие составляющие не выделять и использовать математическую модель в полном виде для анализа факторов или построения экспертной системы.

6. В процессе построения математической модели алгоритм АМКЛ может исключить (поглотить) отдельные факторы. Однако это не означает, что исследователь может предъявлять для построения математической модели избыточное число факторов. Чаще всего такой подход приводит к множеству маломощных результирующих составляющих в математической модели, что будет затруднять ее интерпретацию. В связи с этим на этапе предварительного анализа целесообразно исключать те факторы, которые явно не полно представлены.

7. Следующим шагом после построения математической модели в многофакторном анализе является анализ отдельных факторов. Для этого необходимо изменять значение анализируемого фактора от

минимальной до максимальной величины при фиксированных значениях всех остальных факторов. При этом суммируются мощности тех результирующих составляющих математической модели, которые откликаются (находятся в пределах определения факторов результирующей составляющей). Для наглядности строят график изменения суммарной мощности при изменении анализируемого фактора от минимального до максимального значения [5].

В реализации указанного анализа возникает вопрос, с каким шагом изменять значения анализируемого фактора. Возможны два варианта:

- шаг изменения значения фактора не задавать, используя тот, который присутствует в исходных данных (он может быть неравномерным) [5,26];
- задавать фиксированный шаг изменения значения фактора (в универсальном варианте пока не реализован).

Второй вариант следует считать предпочтительным, однако он более сложен в реализации.

8. Математический аппарат АМКЛ позволяет достаточно просто оценивать вероятность исхода анализируемого события (строить экспертную систему) путем суммирования мощностей тех результирующих составляющих математической модели, которые удовлетворяют пределам определения входящих в них факторов. Чтобы получить вероятность достаточно разделить полученную сумму на максимально возможную величину. При этом точность экспертной системы зависит от точности подсчета максимально возможной суммарной мощности, которую можно подсчитать двумя способами:

– Математическая модель используется в качестве фильтра, через который необходимо пропустить все случаи. При этом способе суммируются мощности тех результирующих составляющих, которые удовлетворяют условиям определения входящих в них факторов [28].

– Путем сравнения пределов определения факторов.

Второй способ позволяет повысить точность экспертной системы, если имеются ограничения по количеству случаев исходного массива данных, но он более сложен в реализации.

При построении экспертной системы важно также обеспечить тщательную верификацию исходных данных и их полноту.

Выводы:

1. Классический и модернизированный варианты АМКЛ имеют свои области применения и не исключают друг друга.
2. Поставленные задачи по практическому использованию АМКЛ в многофакторном анализе и построению экспертных систем в основном решены и подтверждены многолетним опытом аналитических исследований.
3. Изложенные рекомендации облегчают выполнение аналитических исследований.

Литература

1. Щеглов В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем: автореферат кан-

дидата технических наук. Л.: Технологический институт им. Ленсовета. 1983. 20 с.

2. Щеглов В.Н., Хромушин В.А. Интеллектуальная система на базе алгоритма построения алгебраических моделей конструктивной (интуиционистской) логики // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С.131–132.

3. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: Автореферат диссертации доктора биологических наук. Тула: ТулГУ, 2006. 44 с.

4. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Жеребцова В.А., Честнова Т.В. Программа построения алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике, биологии и медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С.173–174.

5. Хромушин В.А., Хромушин О.В., Минаков Е.И. Алгоритм и программа анализа результирующих импликант алгебраической модели конструктивной логики // XXXXVI научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»: Сборник статей. Тула, 2010. С. 138–148.

6. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №4. С. 7–11.

7. Хромушин В.А., Хадарцев А.А. Особенности и функциональные возможности алгебраической модели конструктивной логики // Известия Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова. Юбилейный том, посвященный 20-летию Академии инженерных наук РФ / Под ред. Ю.В. Гуляева. Москва – Н.Новгород: НГТУ, 2011. С. 196–205.

8. Хромушин В.А. Использование алгебраических моделей конструктивной логики в медицине и биологии // XXXXV научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»: Сборник статей. Тула, 2009. С. 147–154.

9. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2011. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf> (дата обращения: 16.08.2011).

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

11. Хадарцева К.А. Системный анализ параметров вектора состояния организма женщин репродуктивного возраста при акушерско-гинекологической патологии: автореферат диссертации доктора медицинских наук. Тула: ТулГУ, 2009. 43 с.
12. Серегина Н.В. Системный анализ изменений вирулентных свойств условно-патогенных бактерий при взаимодействии их с природными биологически активными веществами: автореферат диссертации кандидата биологических наук. Тула: ТулГУ, 2008. 27 с.
13. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ первичной инвалидности взрослого населения Тульской области: автореферат кандидата медицинских наук. Тула: ТулГУ, 2012. 27 с.
14. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Литвяк О.И., Овсянникова Е.Н. Разработка методики углубленного многофакторного анализа первичной инвалидности, с использованием усовершенствованной методики обобщенной оценки показателей здравоохранения и алгебраической модели конструктивной логики // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2012. №4. С. 40–45.
15. Хромушин В.А., Китанина К.Ю. Анализ инвалидности населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2012. №1. Публикация №1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>. (Дата публикации: 21.02.2012)
16. Хромушин В.А. Сравнительный анализ алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация №1-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf>. (Дата публикации: 12.08.2013)
17. Щеглов В.Н., Бучель В.Ф., Хромушин В.А. 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 // Радиация и риск. 2002. Вып. 13. С. 56–59.
18. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Хромушин В.А. Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №1. С. 210–211.
19. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Дзасохов А.С., Хромушин О.В. Оптимизация алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4710.pdf> (дата обращения: 20.01.2014). DOI: 10.12737/2691
20. Хромушин В.А., Махалкина В.В. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №3. С. 39–40.
21. Хромушин О.В. Способ выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2012. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3966.pdf> (Дата обращения: 15.05.2012).
22. Хромушин В.А., Хромушин О.В. Программа для выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация №7-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. (Дата обращения: 26.08.2014). DOI: 10.12737/5612.
23. Хромушин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.Ю., Хромушин О.В. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 252–253.
24. Хромушин В.А., Копырин И.Ю., Хромушин О.В., Наумова Э.М. Особенности интерпретации алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 272–273.
25. Хромушин В.А., Хромушин О.В., Бучель В.Ф. Алгоритм «склеивания» точечных составляющих при построении алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. №1. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4078.pdf>. (Дата публикации: 06.09.2012)
26. Аверьянова Д.А., Лебедев М.В., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитические исследования с использованием алгебраической модели конструктивной логики. Учебное пособие. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 120 с.
27. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В., Федоров С.Ю. Совершенствование алгебраической модели конструктивной логики: монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2015. 100 с.
28. Хромушин В.А., Панышина М.В., Дайльнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация №1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>. (Дата публикации: 03.01.2012).
29. Махалкина В.В. Обработка слабоструктурированной информации при построении базы знаний экспертной системы микроэлементных нарушений у человека: автореферат кандидата биологических наук. Тула: ТулГУ, 2009. 23 с.
30. Хромушин В.А., Дайльнев В.И., Китанина К.Ю. Анализ смертности населения Тульской области от болезней системы кровообращения // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. №1. Публикация 2-15. URL:

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4210.pdf>. (Дата публикации: 18.02.2013).

31. Хромушин В.А., Хадартцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронный издание. 2014. №1. Публикация 7-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. (Дата публикации: 26.08.2014).

32. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти: Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.

33. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Регистр смертности MedSS // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010612611. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010 по заявке №2010610801 от 25.04.2010.

34. Хромушин В.А., Фадеева Т.С., Хромушин О.В., Пацукова Д.В. Оптимизация базы данных для многофакторного анализа с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4786.pdf>. (Дата публикации: 20.01.2014). DOI: 10.12737/3863.

References

1. Shcheglov VN. Algebraicheskie modeli konstruktivnoy logiki dlya upravleniya i optimizatsii khimiko-tekhnologicheskikh sistem: avtoreferat kandidata tekhnicheskikh nauk. L.: Tekhnologicheskii institut im. Lensovet; 1983. Russian.

2. Shcheglov VN, Khromushin VA. Intellektual'naya sistema na baze algoritma postroeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy (intuitsionnoy) logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:131-2. Russian.

3. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [dissertation]. Tula: TulGU; 2006. Russian.

4. Khromushin VA, Buchel' VF, Zherebtsova VA, Chestnova TV. Programma postroeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v biofizike, biologii i meditsine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;4:173-4. Russian.

5. Khromushin VA, Khromushin OV, Minakov EI. Algoritmy i programma analiza rezul'tiruyushchikh implikantov algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. XXXVI nauchno-prakticheskaya konferentsiya professorsko-prepodavatel'skogo sostava TulGU «OBShchestvennoye zdorov'ye i zdorookhraneniye: profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina»: Sbornik statey. Tula; 2010. Russian.

6. Khromushin VA, Lastovetskiy AG, Kitanina KYu, Khromushin OV. Opyt vypolneniya analiti-

cheskikh raschetov s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;4:7-11. Russian.

7. Khromushin VA, Khadartsev AA. Osobennosti i funktsional'nye vozmozhnosti algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Izvestiya Akademii inzhenernykh nauk im. A.M. Prokhorova. Yubileynyy tom, posvyashchennyy 20-letiyu Akademii inzhenernykh nauk RF / Pod red. Yu.V. Gulyaeva. Moscow – N.Novgorod: NGTU; 2011. Russian.

8. Khromushin VA. Ispol'zovanie algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii. XXXV nauchno-prakticheskaya konferentsiya professorsko-prepodavatel'skogo sostava TulGU «OBShchestvennoye zdorov'ye i zdorookhraneniye: profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina»: Sbornik statey. Tula; 2009. Russian.

9. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie. 2011 [cited 2011 Aug 16];1:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf>.

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

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

12. Seregina NV. Sistemnyy analiz izmeneniy virulentnykh svoystv uslovno-patogennykh bakteriy pri vzaimodeystvii ikh s prirodnymi biologicheskimi veshchestvami [dissertation]. Tula: TulGU; 2008. Russian.

13. Kitanina KYu. Mnogofaktornyy analiz pervichnoy invalidnosti vzoslogo naseleniya Tul'skoy oblasti [dissertation]. Tula: TulGU; 2012. Russian.

14. Kitanina KYu, Khromushin VA, Litvyak OI, Ovsyannikova EN. Razrabotka metodiki uglublennogo mnogofaktornogo analiza pervichnoy invalidnosti, s ispol'zovaniem usovershenstvovannoy metodiki obobshchennoy otsenki pokazateley zdorookhraneniya i algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti. 2012;4:40-5. Russian.

15. Khromushin VA, Kitanina KYu. Analiz invalidnosti naseleniya Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [internet]. 2012[cited 2012 Feb 21];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>.

16. Khromushin VA. Sravnitel'nyy analiz algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie

[internet]. 2013[cited 2013 Aug 12];1[about 4p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf>.

17. Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Logi-cheskie 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. Radiatsiya i risk. 2002;13:56-9. Russian.

18. Martynenko PG, Volkov VG, Khromushin VA. Prognozirovaniye prezhddevremennykh rodov: rezul'taty algebraicheskogo modelirovaniya na osnove konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;1:210-1. Russian.

19. Khromushin VA, Buchel' VF, Dzasokhov AS, Khromushin OV. Optimizatsiya algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jan 20];1[about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4710.pdf>. DOI: 10.12737/2691

20. Khromushin VA, Makhalkina VV. Obobshchennaya otsenka rezul'tiruyushchey algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;3:39-40. Russian.

21. Khromushin OV. Sposob vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostavlyayushchikh v algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [internet]. 2012[cited 2012 May 15];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3966.pdf>.

22. Khromushin VA, Khromushin OV. Programma dlya vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostavlyayushchikh v algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Aug 26];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. DOI: 10.12737/5612.

23. Khromushin VA, Khadartseva KA, Kopyrin IYu, Khromushin OV. Metod analiticheskogo testirovaniya v verifikatsii dannykh meditsinskikh registrov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:252-3. Russian.

24. Khromushin VA, Kopyrin IYu, Khromushin OV, Naumova EM. Osobennosti interpretatsii algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:272-3. Russian.

25. Khromushin VA, Khromushin OV, Buchel' VF. Algoritm «skleivaniya» tochechnykh sostavlyayushchikh pri postroenii algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2012[cited 2012 Sep 06];1[about 4 p.]. Russian. Available from:

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4078.pdf>.

26. Aver'yanova DA, Lebedev MV, Khromushin VA, Lastovetskiy AG. Travmatizm v dorozhno-transportnykh proissheshtviyakh: analiticheskie issledovaniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Uchebnoe posobie. Moscow: RIO TsNIOIZ; 2014. Russian.

27. Khromushin VA, Kitanina KYu, Khromushin OV, Fedorov SYu. Sovershenstvovanie algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki: mono-grafiya. Tula: Izd-vo TulGU; 2015. Russian.

28. Khromushin VA, Pan'shina MV, Dail'nev VI, Kitanina KYu, Khromushin OV. Postroenie ekspertnoy sistemy na osnove algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki na primere gestozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2012 Jan 03];1[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>.

29. Makhalkina VV. Obrabotka slabostrukturirovannoy informatsii pri postroenii bazy znaniy ekspertnoy sistemy mikroelementnykh narusheniy u cheloveka: avtoreferat kandidata biologicheskikh nauk. Tula: TulGU; 2009. Russian.

30. Khromushin VA, Dail'nev VI, Kitanina KYu. Analiz smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Feb 18];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4210.pdf>.

31. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Aug 26];1[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>.

32. Khromushin VA, Kitanina KYu, Dail'nev VI. Kodirovaniye mnozhestvennykh prichin smerti: Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.

33. Vaysman DSh, Nikitin SV, Khromushin VA. Registr smertnosti MedSS. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2010612611. Zaregistrirvano v Reestre programm dlya EVM 15.04.2010 po zayavke №2010610801 ot 25.04.2010. Russian.

34. Khromushin VA, Fadeeva TS, Khromushin OV, Patsukova DV. Optimizatsiya bazy dannykh dlya mnogofaktornogo analiza s pomoshch'yu algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jan 20];1[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4786.pdf>. DOI: 10.12737/3863.

УДК: 611.1

DOI: 10.12737/13292

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА РФ

В.М. ЕСЬКОВ, В.В. ЕСЬКОВ, О.Е. ФИЛАТОВА, Д.Ю.ФИЛАТОВА

ГУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400

Аннотация. Выявление закономерностей поведения параметров сердечно-сосудистой системы человека на Севере имеет не только медицинский, но и социально-экономический аспект. Работа затрагивает возрастные аспекты состояния этой системы у разных возрастных групп женского населения Югры. Показано увеличение активности симпатического статуса нейровегетативной системы с возрастом у аборигенов и пришлого населения, но отдельный компонент – кардиоинтервалы у этих двух групп ведут себя различным образом. Если у ханты с возрастом размеры квазиаттракторов для кардиоинтервалов экспоненциально убывают, то для пришлого населения мы имеем возрастание площади квазиаттракторов по параболическому типу, увеличение которых с возрастом – это неблагоприятный прогноз на долгожительство и трудоспособный возраст.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, кардиоинтервалы, квазиаттрактор, вегетативная нервная система.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF AGE-RELATED CHANGES IN CARDIO-VASCULAR SYSTEM OF THE POPULATION OF THE RUSSIAN NORTH

V.M. ESKOV, V.V. ESKOV, O.E. FILATOVA, D.U. FILATOVA

Surgut State University, ave. Lenina. 1, Surgut, Russia, 628400

Abstract. The identification of parameters of the cardio-vascular system has not only medical but also social and economic aspects. The work affects the age-related aspects of the state of the cardio-vascular system at different age groups of the female population of Ugra. It was demonstrated the increase in aboriginal and migrant populations of sympathetic activity status autonomous nervous system with age, but a separate component – cardiointervals – operates in different ways in these two groups. The volume of the quasi-attractors for the cardiointervals exponentially decreases in Khanty with age. In the immigrant population an increase in the area of quasi-attractors for parabolic type is observed. The increase with age is a poor prognosis for longevity and the age.

Key words: cardio-vascular system, cardiointervals, quasi-attractor, autonomous nervous system.

Введение. Проблема увеличения продолжительности жизни населения Севера РФ, кроме медико-биологических аспектов, имеет еще и социально-экономические аспекты. В частности, в РФ сейчас остро стоит задача расширения базы природно-сырьевых ресурсов за счет северных территорий. В этой связи освоение Севера РФ должно происходить не только за счет миграции, но и увеличения продолжительности жизни и работоспособного возраста у пришлого населения. Проблема увеличения эти двух периодов (жизни и работы) может быть решена с геронтологической точки зрения на основе сравнения особенностей состояния параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС) аборигенов и пришлого населения на примере жителей Югры. Поскольку в РФ жители Севера имеют более ранний возраст выхода на пенсию (а женщины на Севере РФ особенно), то эти геронтологические проблемы (продолгация жизни и работоспособного периода) целесообразно рассматривать в первую очередь именно для женского населения. Следует подчеркнуть, что в действительности продолжительность жизни мужчин существенно ниже, чем у женщин (и особенно на Севере

РФ). Однако социально-экономические льготы имеют все-таки женщины [1-4,9-14].

Очевидно, что в прикладном аспекте именно геронтология может дать существенную информацию и в плане сравнения СССР мужчин и женщин, и в плане сравнения возрастных изменений для аборигенов и пришлого населения. Последний аспект именно для женского населения и составил основу настоящего исследования. При изучении различий по продолжительности жизни между мужским и женским населением Севера РФ особая роль в этой проблеме отводится состоянию СССР жителей Севера РФ, т.к. смертность от этой патологии всегда преобладает (инсульты, инфаркты и сопутствующие патологии) над другими причинами ранней смертности и потери трудоспособности. Поэтому именно на решение этой проблемы с позиций анализа состояния СССР и направлены наши усилия по изучению ранней смертности в сравнительном аспекте (для аборигенов и пришлого населения Югры) параметров кардиорегуляции. Основная задача при этом – установить различие в динамике параметров СССР пришлого и коренного (аборигенов) населения Югры [9-15].

Объекты и методы исследования. Для изучения возрастной динамики параметров вегетативной нервной системы (ВНС) женского населения Югры – жителей Обского Севера России нами использовался метод вариационной пульсоинтервалографии. Было обследовано 228 человек, образующих две группы (1-я группа – пришлое население, 2-я группа – аборигены), а также были сформированы три возрастные подгруппы по 38 человек в каждой: 1-я подгруппа – 18-35 лет; 2-я подгруппа – 35-50 лет; 3-я подгруппа – старше 50 лет. Все наблюдаемые женщины были без патологий и жалоб на здоровье (согласно Хельсинской декларации давали добровольное согласие на обследование). Последняя возрастная подгруппа несколько выходила за границы классификации ВОЗ, т.к. там отсчёт начинается с 55 лет, но на Севере РФ законом определено начало выхода на пенсию по старости с 50 лет и мы решили эту третью возрастную подгруппу сформировать на основе этого порога в возрасте (отнесли их в группу нетрудоспособного населения). Всего было 2 группы и 6 подгрупп по 38 человек, из них 3 подгруппы – аборигены (женщины-ханты) и 3 подгруппы – пришлое население (работницы нефтегазового комплекса г.Сургут и Сургутского района).

Регистрация основных параметров ВНС обследуемых производилась в пятнадцатимерном фазовом пространстве состояний (ФПС) в виде $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, где $m=15$. Эти координаты x_i состояли из: x_1 – SIM – показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, у.е.; x_2 – PAR – показатель активности парасимпатического отдела, у.е.; x_3 – SDNN – стандартное отклонение измеряемых кардиоинтервалов, мс; x_4 – INB – индекс напряжения (по Р.М. Баевскому); x_5 – SSS – число ударов сердца в минуту; x_6 – SPO₂ – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина); x_7 – TINN – триангулярная интерполяция гистограммы NN-интервалов, мс; x_8 – pNN50 – число NN-интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс; x_9 – VLF – спектральная мощность очень низких частот, мс²; x_{10} – LF – спектральная мощность низких частот, мс; x_{11} – HF – спектральная мощность высоких частот, мс²; x_{12} – Total – общая спектральная мощность, мс²; x_{13} – LFnorm – низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах; x_{14} – HFnorm – высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах; x_{15} – LF/HF – отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной [1-4].

Определение всех этих величин производилось автоматически на основе запатентованного устройства «Элокс-1М» (ЗАО ИМЦ «Новые приборы», г. Самара). Обработка данных в рамках статистики всех x_i производилась по программе «Statistica 6.1», и трех новых авторских программ (№2006613212, №2007614714, №2010613309). Первоначально производилась идентификация возможности

нормальных законов распределения (обычно это было 4 или 5 параметров из 15) и одновременно обрабатывались выборки x_i в рамках непараметрических распределений. После их разделения, далее, все выборки переводились в непараметрические распределения, и производилось сравнение всех x_i для всех трёх пар (трёх возрастных групп). Методами теории хаоса-самоорганизации (ТХС) решалась задача системного синтеза (ранжирования признаков x_i) [3-9,16-19].

В целом, для обработки данных применялись новые методы ТХС, разработанные и запатентованные в СурГУ и ТулГУ [1-9]. Они обеспечили расчет параметров квазиаттракторов (КА) поведения вектора состояния системы $x(t)$ в ФПС. Для этих целей динамика кардиоинтервалов быстрым преобразованием Фурье представлялась в виде амплитудно-частотной развертки. Одновременно строились фазовые плоскости, где в качестве функции (первой координаты) $x_1=x_1(t)$ использовались сами кардиоинтервалы (как функции времени t), а вторая фазовая координата $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$ являлась скоростью изменения $x_1(t)$ [2-9,17-19]. Определение параметров КА основано на расчетах вариационных размахов Δx , для каждой координаты вектора $x(t)$. Определение КА введено на ограниченном временном отрезке t , т.к. биосистема постоянно эволюционирует (параметры квазиаттрактора могут существенно отличаться на различных отрезках времени) [5-9].

Результаты и их обсуждение. Исследование параметров CCC как коренного, так и пришлого женского населения Северных территорий РФ показало для младшей возрастной группы доминирование парасимпатического (PAR) отдела ВНС над симпатическим (SIM) отделом вегетативной нервной системы. На рис. 1, 2 даны для сравнения величины SIM и PAR всех трёх возрастных групп женщин, представительниц коренного (аборигены) и пришлого населения Югры.

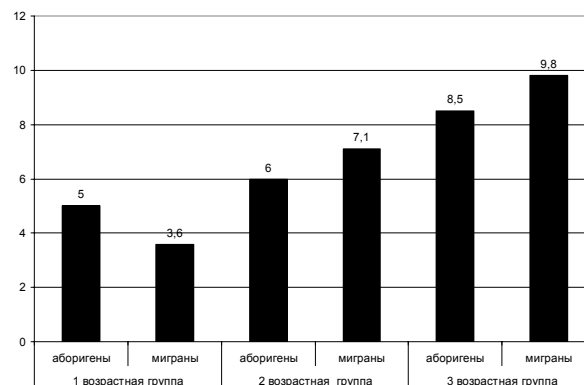


Рис. 1. Усреднённые значения параметра SIM в у.е. для 3-х возрастных групп женщин населения Югры

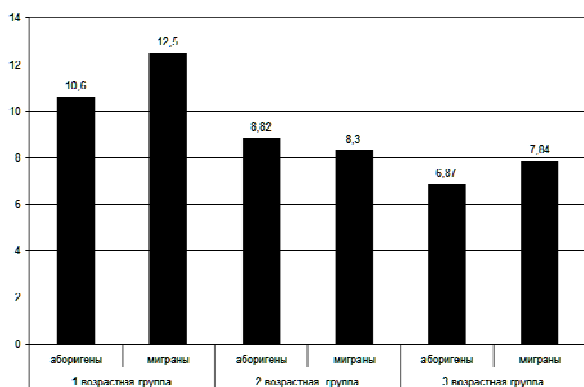


Рис. 2. Усреднённые значения параметра PAR в у.е. для 3-х возрастных групп женщин населения Югры

Очевидно, что непараметрическое распределение показателя *SIM* даёт устойчивое увеличение с возрастом от $Me_1=5$ до $Me_3=8,5$ (для медиан – Me) у женщин коренного населения и от $Me_1=3,6$ до $Me_3=9,8$ у женщин пришлого населения Югры. На рис. 2 представлено устойчивое снижение среднего значения PAR как у аборигенок Севера (от $PAR_1=10,6$ до $PAR_3=6,87$), так и у женщин пришлого населения (от $PAR_1=12,5$ до $PAR_3=7,84$). Обозначения в этих таблицах следующие: $SIM_{1,2,3}$ – индексы активности симпатического отдела ВНС, а $PAR_{1,2,3}$ – парасимпатического отдела ВНС в условных единицах. Очевидно, что динамика несколько сходная у этих двух групп женского населения.

Описание динамики нарастания *SIM* и падения PAR, мы производили в рамках модели Ферхюльста-Пирла:
$$\frac{dx}{dt}=(a-bx)x \quad (1)$$
 что бы иметь дело не с набором таблиц, а с конкретными параметрами конкретной математической модели. С использованием ЭВМ были получены модели для аборигенов и пришлого населения (женщины) ХМАО-Югры. Эти параметры для PAR рассчитывались при условии, что асимптота достигается сверху вниз, т.е. все x^p лежат выше $x^p_{min} = a/b$. Наоборот для параметра *SIM* у нас получается S-образная кривая Ферхюльста-Пирла и асимптота $x^s_{max} = a/b$ достигается снизу при увеличении *SIM* с возрастом.

Отметим, что аборигены и пришлое население имеют разную скорость нарастания *SIM* и падения PAR. У аборигенов (женщины) мы имеем более плавное нарастание *SIM* (от 5 до 8,5 у.е.), а пришлое население более резко изменяет свои значения *SIM* (от 3,6 до 9,8 у.е.) и в этом проявляется специфика возрастных изменений параметров нейро-вегетативной регуляции CCC у этих двух сравниваемых групп. Диаметрально противоположная динамика у PAR этих двух возрастных групп: пришлое население имеет исходно (в молодом возрасте) высокое значение (12,5 у.е.) в сравнении с аборигенами (10,6 у.е. исходно). Однако в старшем возрасте эти различия сохраняются (7,84 и 6,87 у.е. соответственно). Еще более

разительные отличия получаются при анализе параметров кардиоинтервалов в двумерном ФПС x_1 (кардиоинтервалы) и x_2 (скорость их изменения) [9-15].

ССС испытуемых 1-й и 2-й группы (во всех 3-х возрастных подгруппах) демонстрирует довольно высокую вариабельность, что характерно практически для любого здорового (без явных патологий) человека. Подобная картина справедлива для большинства населения нашей планеты. Необходимо отметить, что для коренного населения ХМАО-Югры у подавляющего большинства (> 80%) испытуемых 2-й и, особенно, 3-й подгруппы на амплитудно-частотной характеристике легко зафиксировать, что амплитуды колебаний на низких частотах доминируют, а разброс частот сокращается. Качественно хаотическую динамику работы CCC представителей 1-й и 3-й подгруппы можно увидеть на фазовой плоскости.

Подробное рассмотрение статистических закономерностей параметров хаотической динамики кардиоинтервалов этих трех возрастных групп ханты, т.е. их квазиаттракторы, показало существенное различие по параметрам КА. Площади трех КА (S_1 , S_2 , S_3) демонстрируют резкое снижение их размеров при увеличении возраста, что является важной характеристикой эколого-возрастных закономерностей поведения хаотической динамики кардиоинтервалов у аборигенов Югры. Это нормальная динамика КА с возрастом у людей, которые стареют физиологически нормально. Именно такие люди, обычно, имеют и хорошие перспективы на долгожительство (в частности, мы установили крайне малый КА женщин ханты с возрастом 102 года ($S=3200$)).

Для средних значений площадей квазиаттракторов *S* для всех 3-х подгрупп была выполнена проверка возможности нормального распределения и возможности отнесения этих выборок к одной генеральной совокупности. Эта проверка показала наличие непараметрического распределения для КА и отсутствие возможности их отнесения к одной генеральной совокупности для всех 3-х выборок. В целом, это характерно и для других подобных переменных при анализе многих параметров гомеостаза. Старение аборигенов происходит в рамках естественных и закономерных процессов – монотонного падения площади КА *S* с возрастом. Такая зависимость описывается кривой Ферхюльста-Пирла при начальном условии $x_0 > a/b$ (асимптота снизу).

Для старшей возрастной подгруппы (старше 50 лет) аборигенов (2-я группа) мы имеем закономерность: CCC испытуемых этой 3-й подгруппы обладает очень низкой вариабельностью сердечного ритма. Это является маркером долгожительства (и не только у народов ханты). Фактически, ритмограммы выстраиваются в порядке убывания их площадей КА, поэтому можно говорить о том, что сердце работает у пожилых и долгожителей (особенно) в крайне упорядоченном режиме (временные интервалы между

ударами сердца практически одинаковые). Амплитудно-частотные характеристики старшей подгруппы существенно отличаются от значений амплитуд сигнала других подгрупп (по сравнению с испытуемыми 1-й и 2-й подгруппы) на всем частотном диапазоне. В некоторых случаях наблюдается проявление высокочастотных составляющих сигнала. Фазовый портрет 2-й группы испытуемых 3-й подгруппы как бы сжимается в точку, что в рамках ТХС свидетельствует о крайне низкой вариабельности сердечного ритма [1,3-12]. Наблюдается более жесткое управление (симпатотония) ритмикой со стороны центральных нервных структур [8-12]. Фактически, с возрастом нарастает упорядоченность в работе системы организации сердечных сокращений [2,3,5,8-15].

Средние величины параметров, характеризующих состояние вегетативной нервной системы третьей возрастной подгруппы, отличаются от представителей 1-й и 2-й группы. У испытуемых 3-й подгруппы доминирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, что свидетельствует о высокой напряженности состояния организма, которая с возрастом увеличивается. В свою очередь значение SIM также имеет крайне высокое значение у долгожителей, превышающее показатели хорошо физически тренированных людей (до 10-12 у.е.) [12-15,18,19].

Существенно, что сдвиг параметров ВНС в область симпатотонии характерен для любого человека при физических нагрузках. Поэтому для пожилых женщин ханты преобладание SIM создаёт некоторую иллюзию их особого физического напряжения, что по Н. Амосову способствует долголетию. Можно утверждать и обратное – физическая нагрузка (с возрастом) усиливает симпатотонию и способствует долголетию (уменьшает S для КА).

По нашим данным женщины (аборигены) 3-й подгруппы как бы находятся в условиях непрерывной физической нагрузки. Следовательно, другие люди (не долгожители, парасимпатотоники) должны искусственно создавать для себя выраженную симпатотонию, если у них имеется желание стать долгожителем. Простой способ такой динамики – усиление физической нагрузки, что в условиях урбанизированного Севера РФ почти невозможно. Отметим, что пришлое население (рис. 3) по своим параметрам динамики КА с возрастом резко отличается от аборигенов. Модели для них в виде уравнения Ферхюльста-Пирла (1) уже не применимы, т.к. сама динамика подобна параболической кривой: $(y = ax^2 + bx + c)$ (2)

В целом уравнение (1) и (2) являются важными характеристиками различий аборигенов и пришлого населения. Уравнение (1) для аборигенов мы имеем и для моделей динамики SIM и для моделей динамики КА с возрастом.

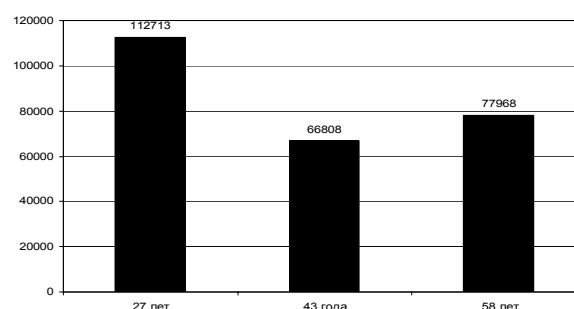


Рис. 3. Усредненные значения площадей квазиаттракторов S (в у.е.) на основе расчета кардиоинтервалов x_1 и их скоростей изменений $x_2 = dx/dt$ для 3-х возрастных подгрупп женщин пришлого населения Югры (средний возраст группы указан на оси t)

В первую очередь особые значения модели вида (2) для 1-й группы населения обусловлены проживанием в урбанизированных экосистемах, что снижает и работоспособный период и продолжительность жизни. У мужчин это выглядит еще хуже, что только усиливает тезис: нормальное старение должно давать динамику КА в виде убывающей кривой Ферхюльста-Пирла (1). Повышение S для КА с возрастом – это плохой прогноз на продолжительность жизни и работоспособного возраста. Любая физическая нагрузка сразу и резко снижает объемы квазиаттракторов и тогда у третьей подгруппы мы бы могли получить аналог (нормального старения) модели (1).

Заключение. Групповой возрастной анализ динамики КА в фазовом пространстве способен определить нормальное старение (без патологий) и спрогнозировать возможность долгожительства как всей группы, так и ее отдельных представителей. Сейчас мы проводим анализ индивидуальный, т.е. выявляем какие пациенты стареют по нормальному – модели (1) закону, а какие попадают в КА модели (2). С этих позиций становится очевидным роль физических нагрузок в геронтологии: они уменьшают с возрастом КА для кардиоинтервалов, а значения площадей S для КА дают прогноз на долгожительство (положительный или отрицательный). Очевидно, что для пришлого населения надо менять образ жизни, приближая их динамику КА к модели (1), при этом мы уйдем от модели (2), которая сейчас доминирует у пришлого населения Югры.

Литература

1. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 30–36.
2. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Химикова О. И. Прогнозирование долгожительства у российской народности ханты по хаотической дина-

мике параметров сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2014. № 11. С. 3–8.

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

4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. № 12. С. 53–57.

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

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

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

8. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Зимин М.И., Филатов М.А. Измерение хаотической динамики двух видов теппинга как произвольных движений // Метрология. 2014. №6. С. 28–35.

9. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Том Часть VII Синергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на Севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза // Еськов В.М., Хадарцев А.А., Аушева Ф.И., Бурыкин Ю.Г. [и др.] / Под редакцией В.М. Еськова и А. А. Хадарцева. Самара, 2008. 204 с.

10. Карпин В.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. № 1 (52). С. 118–128.

11. Карпин В.А., Гудков А.Б., Катюхин В.Н. Мониторинг заболеваемости коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа // Экология человека. 2003. № 3. С. 10–13.

12. Карпин В.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. Т. 52, № 1. С. 118–128.

13. Карпин В.А., Филатова О.Е., Солтыс Т.В., Соколова А.А., Башкатова Ю.В., Гудков А.Б. Сравнительный анализ и синтез показателей сердечно-сосудистой системы у представителей арктического и высокогорного адаптивных типов // Экология человека. 2013. № 7. С. 3–9.

14. Нифонтова О.Л., Гудков А.Б., Щербаков А.Э. Характеристика параметров ритма сердца у детей

коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа // Экология человека. 2007. № 11. С. 6–10.

15. Нифонтова О.Л., Литовченко О.Л., Гудков А.Б. Показатели центральной и периферической гемодинамики детей коренной народности Севера // Экология человека. 2010. № 1. С. 15–19.

16. Русак С.Н., Еськов В.В., Молягов Д.И., Филатова О.Е. Годовая динамика погодно-климатических факторов и здоровье населения ханты-мансийского автономного округа // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24

17. Филатова О.Е., Проворова О.В., Волохова М.А. Оценка вегетативного статуса работников нефтегазодобывающей промышленности с позиции теории хаоса и самоорганизации // Экология человека. 2014. № 6. С. 4–8.

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

19. Eskov V.M., Kulaev S.V., Popov Yu.M., Filatova O.E. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems // Measurement Techniques. 2006. Т. 49, № 1. P. 59–65.

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

21. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development, Emergence // Complexity and Self-organization. 2014. V. 16, №2. P. 107–115.

References

1. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gerontologii v prognozhakh dolgozhitel'stva korennoho naseleniya Yugry. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.

2. Es'kov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Khimikova OI. Prognozirovaniye dolgozhitel'stva u rossiyskoy narodnosti khaty po khaoticheskoy dinamike parametrov serdechno-sosudistoy sistemy. Ekologiya cheloveka. 2014;11:3-8. Russian.

3. Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filatova OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klimato-ekologicheskikh faktorov na zabol'vaemost' naseleniya Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.

4. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.

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

6. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyie svoystva biosistem i ikh modelirovanie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):331-2. Russian.
7. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Neopredelennost' v kvantovoy mekhanike i biofizike slozhnykh sistem. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2014;5:41-6. Russian.
8. Es'kov VM, Gavrilenko TV, Vokhmina YuV, Zimin MI, Filatov MA. Izmerenie khaoticheskoy dinamiki dvukh vidov teppinga kak proizvodnykh dvizheniy. Metrologiya. 2014;6:28-35. Russian.
9. Es'kov VM, Khadartsev AA, Ausheva FI, Burykin YuG, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Tom Chast' VII Sinergeticheskiiy kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na Severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza. Pod redaktsiey V.M. Es'kova i A. A. Khadartseva. Samara; 2008. Russian.
10. Karpin VA, Es'kov VM, Filatov MA, Filatova OE. Filosofskie osnovaniya teorii patologii: problema prichinnosti v meditsine. Filosofiya nauki. 2012;1(52):118-28. Russian.
11. Karpin VA, Gudkov AB, Katyukhin VN. Monitoring zabolevaemosti korennoy naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga. Ekologiya cheloveka. 2003;3:10-3. Russian.
12. Karpin VA, Es'kov VM, Filatov MA, Filatova OE. Filosofskie osnovaniya teorii patologii: problema prichinnosti v meditsine. Filosofiya nauki. 2012;52(1):118-28. Russian.
13. Karpin VA, Filatova OE, Soltys TV, Sokolova AA, Bashkatova YuV, Gudkov AB. Sravnitel'nyy analiz i sintez pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u predstaviteley arkticheskogo i vysokogornogo adaptivnykh tipov. Ekologiya cheloveka. 2013;7:3-9. Russian.
14. Nifontova OL, Gudkov AB, Shcherbakov AE. Kharakteristika parametrov ritma serdtsa u detey korennoy naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga. Ekologiya cheloveka. 2007;11:6-10. Russian.
15. Nifontova OL, Litovchenko OL, Gudkov AB. Pokazateli tsentral'noy i perifericheskoy gemodinamiki detey korennoy narodnosti Severa. Ekologiya cheloveka. 2010;1:15-9. Russian.
16. Rusak SN, Es'kov VV, Molyagov DI, Filatova OE. Godovaya dinamika pogodno-klimaticheskikh faktorov i zdorov'e naseleniya khanty-mansiyskogo avtonomnogo okruga. Ekologiya cheloveka. 2013;11:19-24. Russian.
17. Filatova OE, Provorova OV, Volokhova MA. Otsenka vegetativnogo statusa rabotnikov neftegazodobyvayushchey promyshlennosti s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii. Ekologiya cheloveka. 2014;6:4-8. Russian.
18. Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition. Neurophysiology. 1993;25(6):420.
19. Eskov VM, Kulaev SV, Popov YuM, Filatova OE. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems. Measurement Techniques. 2006;49(1):59-65.
20. Eskov VM, Eskov VV, Braginskii MYa, Pashnin AS. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions of physical effort. Measurement Techniques. 2011;54(8):832-7.
21. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development, Emergence. Complexity and Self-organization. 2014;16(2):107-15.

УДК: 612.821

DOI: 10.12737/13293

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АКУСТИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Д.Ю. ФИЛАТОВА, И.В. БУРОВ, Т.Ю. ПОСКИНА, Д.А. СИДОРЕНКО

ГУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400

Аннотация. С использованием стохастических методов (расчет энтропии Шеннона) и методов традиционной статистики изучалась реакция нервно-мышечной системы человека на различные акустические воздействия (белый шум, ритмическая музыка, классическая музыка, хард-рок). В случае акустического воздействия на слуховой анализатор использовался подход, основанный на анализе энтропии Шеннона параметров нервно-мышечной системы (постуральный тремор) при одновременной регистрации треморограмм левой и правой рук испытуемых (в условиях звукового воздействия). Это воздействие играло роль возмущающего фактора для системы регуляции мышечных движений (и мышечной активности) через изменение психофизиологического состояния испытуемого. Разработанный метод матричного анализа обеспечивает идентификацию систем с хаотической организацией, которая была продемонстрирована в настоящей работе на примере анализа треморограмм левой и правой рук испытуемых в условиях различных акустических воздействий. Предлагается новый метод в оценке функциональной асимметрии двигательных функций человека.

Ключевые слова: энтропия Шеннона, нервно-мышечная система человека, психофизиологическое состояние, акустическое воздействие.

THERMODYNAMIC ASSESSMENT OF ACOUSTIC EFFECTS ON PSYCHO-PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

D.YU. FILATOVA, I.V. BUROV, T.YU. POSKINA, D.A. SIDORENKO

Surgut State University, ave. Lenina. 1, Surgut, Russia, 628400

Abstract. Using stochastic methods (calculation of the Shannon entropy) and methods of traditional statistics the authors have studied the response of the neuromuscular system to different acoustic effects (white noise, rhythmic music, classical music, hard-rock). In the case of acoustic stimulation on the auditory analyzer, the authors used an approach based on the analysis of the Shannon entropy of the parameters of the neuromuscular system (postural tremor) with simultaneous registration of tremorogram left and right hands of the subjects (in terms of sound exposure). This influence played a role of perturbing factor for the system control of muscle movements (and muscle activity) through a change in psycho-physiological state of the subject. The developed method of matrix analysis provides identification of systems with chaotic organization, which has been demonstrated in this article by analyzing tremorogram left and right hands of the subjects under different acoustic effects. The authors propose a new method to assess the functional asymmetry of motor function of a person.

Key words: Shannon entropy, neuromuscular system, the psycho-physiological state, acoustic effects.

Введение. Любые сложные биологические динамические системы (БДС) в виде организма человека, популяции или биосферы Земли являются уникальными и неповторимыми точно системами. Для исследования таких сложных систем уже недостаточны традиционные методы, применяемые в детерминистском и стохастическом подходах (ДСП), где мы имеем полную определенность начального состояния системы и необязательно полную (в частности, в стохастике) для конечного состояния. Обязательным условием ДСП является неоднократное воспроизведение начального состояния системы x в момент времени t_0 , наличие возможности стационарных режимов и точек покоя. С точки зрения детерминистского подхода многократное повторение процесса обеспечивает идентификацию модели БДС в фазовом пространстве состояний (ФПС), а в стохастике – статистической функции распределения. Стохастика всегда требует повторения процесса, в котором его конечный результат будет флуктуировать около среднего значения. В этом случае мы всегда имеем неравномерное распределение случайной величины в отличие от теории хаоса и самоорганизации (ТХС), где обычно имеется равномерное распределение значений параметров для вектора состояния системы (ВСС), как любой сложной БДС, в ФПС [2-8].

Одним из наиболее распространенных неблагоприятных физических факторов для человека (в частности, на производстве) является шумовое воздействие. Любые звуковые воздействия способны существенно повлиять на параметры различных функциональных систем организма (ФСО) человека. В настоящей работе рассматриваются изменения параметров нервно-мышечной системы (НМС) человека (параметры тремора) левой и правой руки при 5-ти различных видах звукового воздействия. Такой подход обеспечивает анализ функциональной асимметрии в психофизиологии, что весьма актуально [1-5,11-15].

Для всех живых организмов, в том числе и человека, акустическое воздействие является одним из воздействий окружающей среды. Согласно современным представлениям, музыка различного тембра и качества, благодаря ритму и качеству звука, способна оказывать неоднозначное влияние на все живые организмы, в том числе и на человека. Так, классическая музыка оказывает благотворное влияние на человека (успокаивает, снимает мышечное напряжение, тонизирует, способствует снижению тревожности). Во второй половине XX века в 60-70 гг. и начале XXI века зародилось и активно развивалось такое музыкальное направление как рок-музыка, которая оказывает негативное влияние на человека. В частности, вызывает агрессию и агрессивные действия у ряда людей, способствует возникновению депрессивного состояния, ослабляет самоконтроль, формирует социальную отчужденность. Классическая музыка, согласно современным исследованиям, оказывает благоприятное влияние на развитие творческих способностей, концентрирует внимание, снимает мышечное напряжение, способствует повышению активности коры головного мозга, нормализует эмоциональное состояние. В этой связи оценка психофизиологических эффектов разных видов звукового воздействия может обеспечить идентификацию индивидуальных особенностей того или иного человека [15-17].

Управление основными движениями тела человека и его сенсорными функциями распределено между двумя полушариями мозга. Однако, физическая симметрия мозга не означает, что правая и левая стороны равноценны во всех отношениях. Выявление функциональной асимметрии является важным разделом психофизиологии и составляет основную цель настоящих исследований.

Объекты и методы исследования. Объектом для наблюдения стали 15 аспирантов и студентов (девушек и юношей), обучающихся на старших кур-

сах ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет (СурГУ) ХМАО–Югры». Обследование студентов производилось неинвазивными методами и соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.). Критерии включения: возраст студентов 20-27 лет; отсутствие жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований. Наличие информированного согласия на участие в исследовании обязательно. Критерии исключения: болезнь студента в период обследования.

Эксперимент включал в себя 5 этапов исследования. На первом этапе у испытуемых регистрировались параметры постурального тремора в виде координаты пальца по отношению к датчику $x_1=x_1(t)$ в спокойном состоянии (при отсутствии активного акустического воздействия). На втором этапе испытуемому было предложено прослушать запись «белого» шума с одновременной регистрацией параметров *нейро-мышечной системы* (НМС). На третьем этапе к прослушиванию предлагалась ритмичная музыка, на четвертом – классическая музыка, на пятом – агрессивная музыка – *Hard Rock*. Обследование производилось повторно и одновременно для правой и левой рук испытуемых. Между каждым этапом обследования испытуемым предоставлялось время T на восстановление ($T \geq 15$) мин. Также необходимо отметить, что акустическое воздействие осуществлялось на среднем уровне громкости, при котором испытуемые не ощущали дискомфорта, связанного с высокой интенсивностью звукового потока.

Использовались датчики токовых типа в биофизическом измерительном комплексе, разработанном в лаборатории биокибернетики и биофизики сложных систем при СурГУ. Они обеспечивали высокую точность измерений и широкий диапазон частот регистрируемого тремора, а также обработку полученной информации. Принцип их работы заключается в использовании сигналов от двух токовых датчиков, между которыми помещается исследуемый объект для измерения его микроперемещений.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи следующих программных пакетов: «Excel MS Office-2003» и «Statistica 6.1». Исследования зависимостей производились методами непарметрической статистики. Выявление различий между конкретными группами (парное сравнение групп) выполнялось при помощи непарметрического критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони (для оценки справедливости нулевой гипотезы).

Результаты и их обсуждение.

1. *Энтропийный подход в оценке параметров треморограмм.* При квантовании треморограмм мы получали некоторые выборки $x_1=x_1(t)$, которые представляли положение пальца в пространстве по отношению к датчику регистрации координаты x_1 (положение пальца в пространстве) в виде выборок треморограмм x_1 . Далее $x_1(t)$ дифференцировался и получался вектор $x(t)=(x_1, x_2)^T$. Вся установка включала в себя токовых-

вой датчик, усилители сигнала, АЦП и ЭВМ, которая кодировала и сохраняла информацию.

Использовался один из методов стохастики (и термодинамики) в виде расчета значения энтропии Шеннона. Энтропия Шеннона, как мера неопределенности (связанная со случайной величиной), позволяет получить оценку уровня детерминированности или неопределенности в сигнале. Энтропия Шеннона связана с распределением вероятностей амплитуд колебаний (движения) конечности. Фактически, это мера упорядоченности выборок x_i – компонент ВСС $x(t)$ в ФПС. Формально, энтропия для независимых случайных событий x с n возможными состояниями (от 1 до n , p – функция вероятности) рассчитывается по формуле:

$$H(x) = - \sum_{i=1}^n p(i) \log_2 p(i).$$

Эта процедура нами сейчас выполнялась только для одной координаты $x_1(t)$, а вторая координата (скорость) $x_2=dx_1/dt$ входила в вектор $x=(x_1, x_2)^T$. Этот вектор состояния системы $x(t)$, как мы многократно уже доказывали [8-15], совершает непрерывные хаотические движения в таком двухмерном ФПС. Само это движение у нас оценивалось в рамках расчета энтропией H (для трех групп) и параметров *квазиаттракторов* (КА), причем для H мы имеем нормальное распределение (табл. 1) в ряде случаев (но не всегда).

Для выявления различий между показателями энтропии Шеннона треморограмм левой и правой рук (парное сравнение групп) использовался непарметрический критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони (для оценки справедливости нулевой гипотезы). Были выявлены статистически значимые различия при сравнении энтропии Шеннона треморограмм левой и правой руки без и при различных акустических воздействиях. Значения критерия Вилкоксона p в виде матрицы представлены в табл. 2, из которой видно, что критерий Вилкоксона не показал различий между группами выборок энтропии Шеннона (при критическом уровне значимости $p < 0,05$), как для левой, так и для правой руки при различных акустических воздействиях (все группы). Таким образом получается, что различные акустические воздействия оказывают статистически незначимые влияния на параметры энтропии Шеннона. Однако, отмечается как увеличение, так и уменьшение энтропии Шеннона при различных видах акустического воздействия.

На рис. 1 представлена гистограмма динамики средних значений энтропии Шеннона параметров НМС (треморограмм) без акустического воздействия и с различными видами акустических воздействий для левой и правой рук испытуемых. Очевидно, что энтропия H для левой руки всегда выше в сравнении с правой рукой и это важный показатель функциональной асимметрии моторных функций человека. Одновременно из рис. 1 следует и существенное различие между психическими состояниями спокойно-

го человека (влияние классической инструментальной музыки) и параметрами энтропии H испытуемых (для агрессивной музыки и левая, и правая рука дают наибольшие значения энтропии).

Значения энтропии Шеннона для выборки треморограмм левой и правой руки без воздействия и при различных видах звукового воздействия (в качестве возмущений)

	Левая рука					Правая рука				
	Б.В.	Б.Ш.	Р.М.	К.М.	А.М.	Б.В.	Б.Ш.	Р.М.	К.М.	А.М.
1	3,70	3,78	3,86	3,73	3,84	3,81	3,89	3,67	3,59	4,13
2	3,64	3,94	3,91	3,62	3,78	3,86	3,48	3,65	3,81	3,54
3	3,70	3,70	3,62	3,75	3,34	3,73	3,59	3,75	3,59	3,97
4	3,57	3,83	4,02	3,64	3,46	3,62	3,73	3,51	3,75	3,46
5	3,83	4,02	3,62	3,51	3,67	3,57	3,73	3,75	3,70	3,57
6	3,89	4,13	3,59	3,89	4,02	3,70	3,67	3,73	3,97	3,78
7	3,70	3,56	3,78	3,54	3,70	3,38	3,73	4,02	3,70	3,32
8	3,65	3,56	3,78	3,78	3,97	3,81	3,51	3,53	3,57	3,75
9	3,29	3,59	3,84	3,73	3,67	3,13	3,89	3,70	3,67	3,61
10	3,64	3,86	3,83	3,62	3,70	3,51	3,54	3,38	3,49	3,94
11	3,75	3,89	3,70	3,67	3,91	3,97	3,81	3,83	3,62	3,70
12	3,75	3,54	3,46	3,97	3,92	3,62	3,70	3,78	3,73	4,10
13	3,72	3,72	3,68	3,75	3,59	3,76	3,67	3,49	3,75	3,91
14	3,99	3,78	3,70	3,89	3,89	3,86	3,78	4,05	3,83	3,67
15	3,81	3,51	3,73	3,59	3,94	3,89	3,94	3,89	3,23	3,73
Ср. знач.	3,71	3,76	3,74	3,71	3,76	3,68	3,71	3,72	3,67	3,75

Примечание: Б.В. – без воздействия, Б.Ш. – белый шум, Р.М. – ритмичная музыка, К.М. – классическая музыка, А.М. – агрессивная музыка

Матрица расчета критерия Вилкоксона (значимое $p \leq 0,05$) при парных сравнениях выборки энтропии Шеннона треморограмм 15-ти испытуемых для их левой и правой руки без воздействия и при различных звуковых воздействиях

		Левая рука					Правая рука				
		Б.В.	Б.Ш.	Р.М.	К.М.	А.М.	Б.В.	Б.Ш.	Р.М.	К.М.	А.М.
Левая рука	Б.В.		0,33	0,82	0,97	0,23	0,53	0,57	0,89	0,47	0,63
	Б.Ш.	0,33		0,98	0,44	0,95	0,41	0,51	0,50	0,07	0,75
	Р.М.	0,82	0,98		0,47	0,69	0,86	0,89	0,61	0,21	0,97
	К.М.	0,97	0,44	0,47		0,26	0,75	0,95	0,88	0,38	0,61
	А.М.	0,23	0,95	0,69	0,26		0,26	0,43	0,33	0,20	0,83
Правая рука	Б.В.	0,53	0,41	0,86	0,75	0,26		0,95	0,92	0,78	0,47
	Б.Ш.	0,57	0,51	0,89	0,95	0,43	0,95		0,89	0,80	0,67
	Р.М.	0,89	0,50	0,61	0,88	0,33	0,92	0,89		0,61	0,65
	К.М.	0,47	0,07	0,21	0,38	0,20	0,78	0,80	0,61		0,36
	А.М.	0,63	0,75	0,97	0,61	0,83	0,47	0,67	0,65	0,36	

Примечание: Б.В. – без воздействия, Б.Ш. – белый шум, Р.М. – ритмичная музыка, К.М. – классическая музыка, А.М. – агрессивная музыка

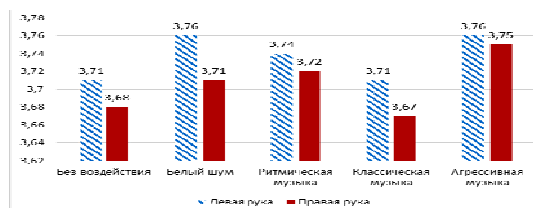


Рис. 1. Динамика средних значений энтропии Шеннона параметров НМС (треморограмм) без акустического воздействия и с различными видами акустических воздействий с координатами $x_1, x_2 = dx_1/dt$, для вектора НМС $x = (x_1, x_2)$ для левой и правой рук испытуемых

Из табл. 1 и рис. 1 можно видеть реакцию моторной асимметрии по значениям энтропии Шеннона для треморограмм. Для левой руки при различных видах звукового воздействия всегда происходит увеличение энтропии Шеннона ($E_{\text{без возд}}=3,71$; $E_{\text{агр}}=3,76$; $E_{\text{бел шум}}=3,76$; $E_{\text{ритм}}=3,74$). Только при прослушивании классической музыки энтропия Шеннона не изменилась ($E_{\text{клас}}=3,71$). Всегда классика и без воздействия показывают приблизительно одинаковый результат и можно говорить о нормализующем влиянии классической музыки на человека. Однако реакция правой руки на акустические воздействия несколько иная. Для правой руки происходит некоторое уменьшение энтропии Шеннона ($E_{\text{без возд}}=3,68$; $E_{\text{агр}}=3,75$; $E_{\text{бел шум}}=3,71$; $E_{\text{ритм}}=3,72$) и только при прослушивании классической музыки произошло почти полное совпадение E (без воздействия) энтропии ($E_{\text{клас}}=3,67$ и $E_{\text{бв}}=3,68$).

Выводы:

1. С позиций статистики энтропия не является значимым параметром в различиях моторной функциональной асимметрии. Матрица сравнений энтропий треморограмм левой и правой руки не показывает статистически достоверных различий.

Таблица 2

2. Любое направленное акустическое воздействие несколько изменяет состояния НМС, об этом свидетельствуют изменения энтропии Шеннона. При воздействии «белого» шума или агрессивной музыки реакция НМС у части испытуемых напоминает реакцию на физические нагрузки, что говорит о значительном стрессе испытуемых. Реакции левой руки при акустическом воздействии испытуемых существенно отличается от реакции на звуковое воздействие для правой руки испытуемых.

3. Попытка сравнения энтропий треморограмм левой и правой руки с позиций статистики демонстрирует неопределенность 1-го типа (различия недостоверны). Однако применение более чувствительных методов (нейрокомпьютинга и теории хаоса-самоорганизации) позволяет установить различия между этими группами данных, т.е. выявить функциональную моторную асимметрию.

Литература

- Брагинский М.Я., Бурыкин Ю.Г., Майстрен-

ко Е.В., Козлова В.В. Состояние показателей непроизвольных движений учащихся в условиях физической нагрузки в разные сезоны года // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 1. С. 61–63.

2. Ватамова С.Н., Вохмина Ю.В., Даянова Д.Д., Филатов М.А. Детерминизм, стохастика и теория хаоса-самоорганизации в описании стационарных режимов сложных биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 4. С. 70–81.

3. Еськов В.М., Ведясова О.А., Зуевская Т.В., Попов Ю.М. Соотношение между детерминистскими и хаотическими подходами в моделировании синергизма и устойчивости работы дыхательного центра млекопитающих // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, №2. С. 23–25.

4. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VII. Синергетический компартментно – кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на Севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза / Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Логинов С.И., Филатов М.А., Филатова О.Е. [и др.] // Под ред. В.М. Еськова. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт» (гриф РАН), 2008. 161 с.

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

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

7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний. // Измерительная техника. 2010. №12. С. 53–57.

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

9. Еськов В.В., Еськов В.М., Карпин В.А., Филатов М.А. Синергетика как третья парадигма, или понятие парадигмы в философии и науке // Философия науки. 2011. №4 (51). С. 88–97.

10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. №8. С. 36–43.

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

12. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В.,

Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.

13. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине / Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В. [и др.] // Том XI. Системный синтез параметров функций организма жителей Югры на базе нейрокомпьютинга и теории хаоса-самоорганизации в биофизике сложных систем. Самара: Офорт, 2014. 192 с.

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

15. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестник Московского ун-та. Серия 3: Физика. Астрономия. 2015. № 2. С. 62–73.

16. Eskov V.M. Cyclic respiratory neuron network with subcycles // Neural network world. 1994. N4. P. 403–416.

17. Eskov V.M., Eskov V.V., Braginskii M.Ya., Pashnin A.S. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions of physical effort // Measurement Techniques. 2011. Vol. 54, No. 7. P. 832–837.

References

1. Braginskiy MYa, Burykin YuG, Maystrenko EV, Kozlova VV. Sostoyanie pokazateley neproizvol'nykh dvizheniy uchashchikhsya v usloviyakh fizicheskoy nagruzki v raznye sezony goda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(1):61-3. Russian.

2. Vatomova SN, Vokhmina YuV, Dayanova DD, Filatov MA. Determinizm, stokhastika i teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisani statsionarnykh rezhimov slozhnykh biosistem. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;4:70-81. Russian.

3. Es'kov VM, Vedyasova OA, Zuevskaya TV, Popov YuM. Sootnoshenie mezhdu deterministskimi i khaoticheskimi podkhodami v modelirovanii sinergizma i ustoychivosti raboty dykhatel'nogo tsentra mleko-pitayushchikh. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):23-5. Russian.

4. Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Loginov SI, Filatov MA, Filatova OE, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VII. Cinergeticheskiy kompartmentno – klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na Severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza. Pod red. V.M. Es'kova. A.A. Khadartseva. Samara: ООО «Офорт» (гриф РАН); 2008. Russian.

5. Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filatova OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klimato-ekologicheskikh faktorov na zabolevaemost' naseleniya Severa RF. Vestnik novykh medit-

sinskih tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.

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

7. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.

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

9. Es'kov VV, Es'kov VM, Karpin VA, Filatov MA. Sinergetika kak tret'ya paradigma, ili ponyatie paradigmy v filosofii i nauke. Filosofiya nauki. 2011;4(51):88-97. Russian.

10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

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

12. Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosa-samoorganizatsii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.

13. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Tom XI. Sistemnyy sintez parametrov funktsiy organizma zhiteley Yugry na baze neyrokomp'yutinga i teorii khaosa-samoorganizatsii v biofizike slozhnykh sistem. Samara: Ofort; 2014. Russian.

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

15. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vokhmina YuV. Kinematika biosistem kak evolyutsiya: stationarnye rezhimy i skorost' dvizheniya slozhnykh sistem – complexity. Vestnik Moskovskogo un-ta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2015;2:62-73. Russian.

16. Eskov VM. Cyclic respiratory neuron network with subcycles. Neural network world. 1994;4:403-16.

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

УДК: 577.3

DOI: 10.12737/13294

ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ (COMPLEXITY) С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ХАОСА-САМООРГАНИЗАЦИИ

В.М. ЕСЬКОВ*, А.А. ХАДАРТЦЕВ**, О.Е. ФИЛАТОВА*, М.А. ФИЛАТОВ*

*ГУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400

**Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300028

Аннотация. Попытки описания сложных биосистем (*complexity*) с позиций современной математики и физики продолжаются. Однако, сейчас становится очевидным, что *complexity* не могут быть объектом современной науки из-за их непрерывного изменения параметров и отсутствия произвольного повторения начальных параметров $x(t_0)$ любой *complexity*. Представлены аргументы отсутствия возможностей моделирования сложных биологических систем в рамках детерминистского и стохастического подходов из-за непрерывности хаотического изменения параметров вектора состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ любой сложной биосистемы. На любом отрезке времени t_i получаемые выборки электромиограмм, нейрограмм, тепшинграмм, кардиоинтервалов, электроэнцефалограмм, треморограмм и любых биохимических показателей гомеостаза демонстрируют хаотическую (неповторимую) динамику всех компонент x_i . На фоне постоянного и хаотического изменения $x(t)$ (т.е. $dx/dt \neq 0$ постоянно) все амплитудно-частотные характеристики, автокорреляционные функции $A(t)$ непрерывно и хаотически изменяются, свойство перемешивания не выполняется, экспоненты Ляпунова могут изменять знаки (хаотически). Хаос этих сложных биосистем отличен от детерминированного хаоса физических систем и в первую очередь из-за невоспроизводимости начального значения $x(t_0)$. Предлагается два способа изучения подобных систем: стохастический, в расчете хаотических выборок на основе построения матриц парного сравнения выборок, и метод расчета параметров квазиаттракторов V_G для $x(t)$ в фазовых пространствах состояний. Показаны примеры таких расчетов в биомеханике и электрофизиологии.

Ключевые слова: *complexity*, самоорганизация, параметр порядка, живые системы, квазиаттрактор.

LIVING SYSTEMS (COMPLEXITY) FROM THE POINT OF CHAOS AND SELF-ORGANIZATION THEORY

V.M. ESKOV, A.A. KHADARTSEV, O.E. FILATOVA, M.A. FILATOV

^{*}*Surgut State University, Khanty-Mansiysk - Ugra, pr. Lenina, d. 1, Surgut, Russia, 628400*^{**}*Tula State University, Medical institut Street. Boldin, 128, Tula, Russia, 300028*

Abstract. Attempts to describe complex biological systems (*complexity*) in terms of modern mathematics and physics continue. However, it is now evident that *complexity* cannot be the object of modern science because of their continuous change in the parameters and the absence of arbitrary repetition of initial parameters $x(t_0)$ of any *complexity*. This article presents the arguments of lack of capacity modeling of complex biophysical systems under deterministic and stochastic approaches due to the constant chaotic change of the state vector parameters $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ of any complex biosystem (*complexity*). At any point of time t_i , the chaotic dynamics of homeostasis in signals, such as tapping, tremors, electromyograms, neurograms, cardiograms, electroencephalograms, and other biochemical recordings, can be observed. During constant and chaotic changes of $x(t)$ (i.e., $dx/dt \neq 0$), the amplitude-frequency characteristics (AFC) and the autocorrelation functions $A(t)$ constantly change. Therefore, the mixing property fails and the Lyapunov exponents can chaotically and randomly change signs. Chaos of complex biosystems differs from chaos of physical systems primarily due to the irreproducible initial value $x(t_0)$. There are two methods for studying such systems: a stochastic method for processing random samples based on a matrix of pairwise comparisons and a computing method that utilizes quasi-attractor parameters, V_C for $x(t)$, in the phase space of states. Here, such calculations are presented for biomechanics and electrophysiology.

Key words: complexity, self-organization, order parameter, living systems, quasi-attractor.

Введение. С позиций современной биофизики при описании физических, технических, химических систем и процессов в рамках детерминизма мы используем функциональные зависимости, что для биосистем эквивалентно заданию вектора состояния этих систем (ВСС) в виде $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в m -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС) [1-4]. В этом случае конкретное состояние системы будет описываться точкой в ФПС, а динамика – линиями и при этом для уравнений (дифференциальных, разностных, интегро-дифференциальных и др. уравнений) необходимо знать (и повторять) начальное значение $x(t_0)$. В этом случае при детерминистском подходе можно решать задачу Коши, т.е. на основе уравнений динамики описывать будущие состояния объекта. Иными словами, любые промежуточные $x_i(t)$ и конечное состояние ВСС в виде $x(t_k)$ должны быть строго определены в рамках детерминистского подхода [1,2,4-9].

В стохастике задание $x(t_0)$ также должно быть определенным (и повторяемым), но конечное состояние определяется с точностью до интегральной функции распределения $F(x)$ (или дифференциальной $f(x)$). В целом, во всём детерминистско-стохастическом подходе (ДСП) опыт должен быть повторяем, а конечное состояние – прогнозируемо. Возникшая последние десятилетия теория хаоса требует также задания $x(t_0)$, но $x(t_k)$ может быть задано на отрезке $[a, b]$ в виде равномерного распределения с соблюдением *mixing property* (свойство перемешивания), сходимости к нулю $A(t)$ – автокорреляционных функций ($A(t) \rightarrow 0$), и наличием неотрицательных экспонент Ляпунова (любые близлежащие фазовые траектории расходятся!) [10-12].

Куда мы можем отнести системы (процессы, объекты), для которых все это не выполняется:

$dx/dt \neq 0$ постоянно и $x_i \neq \text{const}$ (где $i=1, 2, \dots, m$), невозможно повторить начальное состояние $x(t_0)$ таких систем («организованная сложность», *complexity*, живые системы, *системы третьего типа* (СТТ)), системы с хаотической $A(t)$ (автокорреляционная функция не стремится к нулю), с хаотическими, неповторяющимися АЧХ, невыполнением *mixing property*, с отсутствием констант Ляпунова (точнее они непрерывно меняют знак)? Вообще все эти системы – уникальные системы, про которые И.Р. Пригожин говорил, что это не объект науки (в своем предсмертном обращении к потомкам «*The Die is not Cast?*»). Куда относить такие системы и, главное, как их описывать, моделировать и прогнозировать? Ведь без прогноза процессов нет науки! Вообще, возможен ли прогноз особых СТТ, если даже их начальное состояние $x(t_0)$ неповторимо и невоспроизводимо в принципе. Подчеркнём, что прогноз в ДСП сводится или к заданию точки в ФПС для вектора $x(t)$ или его функций распределения $f(x)$. В крайнем случае в некоторой области ФПС с равномерным распределением $x(t)$ в этой области [9-15].

1. Уникальность систем – *complexity*. Выдающийся физик современности Джон Арчибалд Уиллер, подчеркивая особенности и смысл эмерджентности, особым образом выделял момент перехода от физики молекул к физике живых систем. При этом он задавал главный вопрос естествознания: где реально возникает граница между неживой природой и эмерджентной, сложной живой системой и может ли физика (с ее хорошо разработанным математическим аппаратом) изучать *complexity* (СТТ, живые системы)? Вообще можно вопрос поставить и шире: являются ли живые системы объектами физики? Подчеркнем, что впервые термин СТТ ввел в научную дискуссию W. Weaver, а мы

сейчас только производим расширение и наполнение реальными свойствами таких систем, отличных от детерминистских и стохастических объектов (и от детерминированного хаоса) [13-16,18].

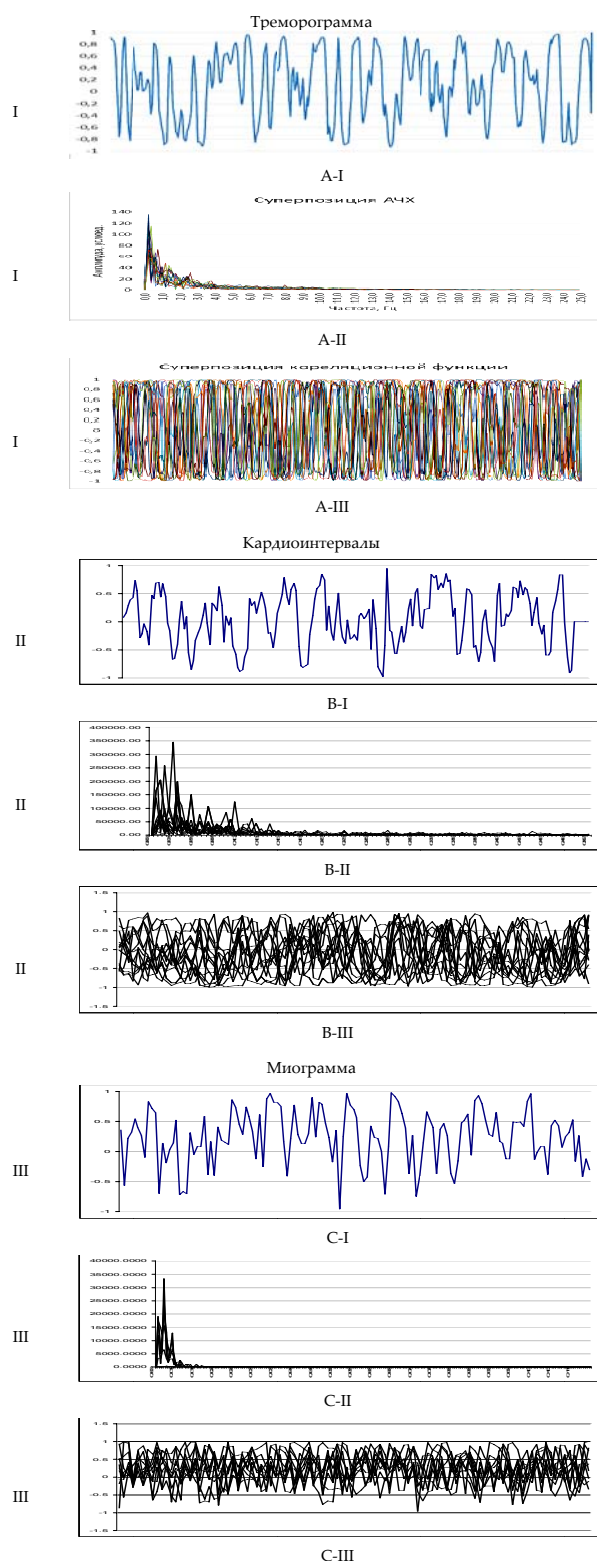


Рис. 1. Примеры треморограммы (А-I), кардиоинтервалограммы (В-I) и электромиограммы (С-I), а также суперпозиция их 15-ти АЧХ в виде А-II, В-II, С-II соответственно и суперпозиции их 15-ти автокорреляционных функций $A(t)$ в виде А-III, В-III, С-III

Строго говоря, *complexity* являются объектами изучения физики, математики, химии, но их описание в рамках ДСП невозможно. Действительно, если произвести 15-ть повторных измерений тремора, теппинга, электромиограмм, нейрограмм, кардиоинтервалов, электроэнцефалограмм и любых биохимических параметров гомеостаза, то мы получим набор разных динамик, которые не могут быть описаны точно (в рамках детерминизма) или даже в рамках стохастики (все $f(x)$ для каждой выборки будут хаотически изменяться). На рис.1 представлены характерные примеры треморограммы (рис. 1-А-I); кардиоинтервалов (рис. 1-В-I), электромиограммы (рис. 1-С-I), которые получаются в одном (общем) эксперименте от одного испытуемого, но используются разные временные масштабы. На рис. 1-I (А, В, С) динамика всех таких процессов изменяется непрерывно, но главное – это непрерывное и хаотическое изменение любых стохастических характеристик этих систем!

Мы выполнили более 20 тысяч обследований испытуемых (около 1 миллиона выборок и измерений) и везде картина однотипна – уникальные системы демонстрируют особую хаотическую динамику, но они не объект ДСП и их нельзя относить к изучаемым сейчас хаотическим системам. Все эти системы (для них характерна самоорганизация) обладают эмерджентными свойствами, о которых говорил Дж. А. Уиллер и они в рамках современных подходов должны базироваться на 5-ти отличительных признаках, отражающих различное толкование эмерджентности [4-9] и учитывать реальность ограничений на спектр научных исследований эмерджентности [3, 5-7]. Среди компонентов этого спектра следует выделить главное: возможность изучения, проверки и включения в теорию соответствующих отраслей знаний тех новых подходов, которые мы уже разработали [10-15] в рамках создания новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [1-4, 10-13]. Подчеркнём ещё раз, что объекты ТХС не могут быть объектами для изучения в ДСП, включая детерминированный хаос.

Принципиально, что *complexity* (живые системы, СТТ, гомеостатические системы) обладает уникальными свойствами, которые мы не можем изучать в рамках современных знаний, т.е., ДСП. В первую очередь речь идет о 2-м принципе [10] организации сложных биосистем, когда их вектор состояния $x(t)$ не имеет стационарных режимов ($dx/dt \neq 0$), при этом не может быть повторено любое начальное значение ВСС в виде $x(t_0)$ и любая траектория развития ВСС в ФПС не может быть описана в рамках функциональных зависимостей $y=y(x)$ или статистических функций распределения $F(x)$. Фактически, эмерджентные биосистемы (*complexity*, СТТ, живые системы) демонстрируют особые свойства, которые не могут показывать другие природные системы (физические, технические, химические), но изучать их все-таки необхо-

димо. Очевидно, что для СТТ необходимо строить другую науку: статику, динамику, аналог квантовой механики и особую термодинамику, отличную от термодинамики *неравновесных систем* (ТНС) И.Р. Пригожина. Выход из этого кризиса один – пытаться изучать возможность повторяемости и воспроизводимости таких систем, но с позиции других подходов, других методов, например, изучать повторения других параметров в виде квазиаттракторов для СТТ [7-9].

2. Стохастическая оценка хаоса биосистем.

Многие эмерджентные системы способные повторить свою динамику многократно и при этом они демонстрируют с позиции ДСП все время разные статистические (динамические) характеристики. На фоне очевидной самоорганизации в работе всех гомеостатических систем организма человека и животных кажется странным наше утверждение, что нет никакой повторяемости основных статистических характеристик для *complexity*, в виде амплитудно-частотных характеристик (АЧХ), $A(t)$, *mixing property*, отсутствия положительных экспонент Ляпунова и т.д.). Если никакие стохастические и хаотические параметры неповторимы, то как изучать *complexity* и тем более моделировать СТТ?

Первый, вопрос, который нами был задан более 30-ти лет назад, был связан с возможностью (или невозможностью) повторений статистических функций распределения $F(x)$ для гомеостатических особей СТТ. Реальные данные якобы говорили о том, что СТТ не могут повторить любое состояние $x(t)$ произвольно и любая выборка для тремора, теппинга, кардиоинтервалов, электромиограмм (нейрограмм) не может быть повторно воспроизведена, а две выборки не могут быть отнесены к одной генеральной совокупности [1,4-10]. Однако, действительность оказалась другой – стохастика все-таки может наблюдаться в хаосе СТТ, если многократно повторять серии экспериментов, и эта повторяемость имеет закономерность (она зависит от функционального состояния организма [11-16]).

Если мы многократно будем повторять динамику (подряд) одного и того же процесса в живой системе, то действительно $F(x)$ и её дифференциальный аналог $f(x)$ не будет дважды повторена при небольшом числе повторов. Такой результат мы получили после многократных исследований тремора, теппинга, патологического тремора (болезнь Паркинсона), значений кардиоинтервалов, электромиограмм, нейрограмм и энцефалограмм, а также для многих динамик поведение биохимических параметров гомеостаза (например, циркадные ритмы) и др. систем. Во всех случаях закономерность неповторения четко просматривается (более миллиона измерений). Однако, если мы будем получать многие наборы выборок ВСС в ФПС, т.е. вместо одной точки или линии в ФПС мы будем работать с «облаками», то при попарном сравнении этих выборок (полученных

от одного человека), мы можем все-таки установить некоторый устойчивый процент «совпадений» $F(x)$. Последнее означает возможность отнесения пары выборок к одной генеральной совокупности с определенной вероятностью P . Обычно мы брали $P \geq 0,95$, что принято в биологии [2-11,16].

Итак, если N раз повторять в виде серии опытов по регистрации любого биопроцесса (например, тремора или регистрации электромиограмм), то в матрице парных сравнений получаемых выборок (серий опытов) мы будем наблюдать определенный процент «совпадений», т.е. некоторые пары можно относить к общей генеральной совокупности. Имеет ли это какое-либо научное и практическое значение? Оказывается, имеет и такой подход дает в руки исследователям *complexity* (живых систем, СТТ) новый инструмент для изучения любых эмерджентных систем с хаотической динамикой [11-18].

Если зарегистрировать одну (пульсограмму за время t_1) от одного испытуемого, то мы получим некоторую выборку переменных $x_1(t)$ в виде набора кардиоинтервалов (рис. 1-В). При этом можно взять производную от $x_1(t)$ и получить вторую фазовую координату $x_2(t)=dx_1(t)/dt$ и далее некоторую ограниченную область фазового пространства состояний V_G – квазиаттрактор (КА) с площадью S . В таком двумерном фазовом пространстве вектора $x(t) = (x_1, x_2)^T$ можно построить фазовые траектории, которые для каждого человека будут демонстрировать свои области фазового пространства $S=\Delta x_1 \cdot \Delta x_2$, где Δx_1 и Δx_2 вариационные размахи по переменным $x_i(t)$. Внутри таких квазиаттракторов эти переменные будут совершать непрерывные движения так, что $dx/dt \neq 0$ постоянно. Одновременно будут хаотически изменяться не только координаты вектора состояния такой системы $x=x(t)=(x_1, x_2)^T$, но и многие стохастические функции, которые общеприняты в традиционной науке. Речь идет в первую очередь о статистических функциях распределения $f_i(x)$. Это означает, что если мы будем получать треморограммы или теппинграммы от одного человека подряд, регистрируя их на равных интервалах времени $t_1=t_2=\dots=t_n$, то наборы статистических функций $f_i(x)$ для каждого такого интервала t_i будут разные. Более того, будут изменяться и все известные другие статистические характеристики. Биологически это означает непрерывную перестройку всей системы регуляции движения (хаос в системах управления) и это реальное свойство *complexity*, о котором постулируется в третьей парадигме [6-9]. На рис. 1 это представлено в виде непрерывно изменяющихся (рис. 1 – II и 1 – III) АЧХ, $A(t)$. Одновременно нарушается и инвариантность мер (нет «*mixing property*»), т.е. СТТ не являются хаотическими системами в современном понимании детерминированного хаоса [12-18].

Графически такая суперпозиция АЧХ и $A(t)$ для кардиоинтервалов одного испытуемого представлена на рис. 1-II-В и рис 1-II-С и она соответствует хаосу

всех представленных динамик рис. 1 – I (А,В,С). Эти графики демонстрируют отсутствие возможности повторения не только двух кардиоритмов (на участке t_1), но и двух одинаковых серий таких (якобы независимых) серий кардиоинтервалов. Можно выделить некоторые характерные пики частот на рис. 1-II (А, В, С), но и они не могут быть повторены точно, а воспроизводятся хаотически. Очевидно, что для всех изученных нами серий кардиоинтервалов (в разных физиологических условиях) автокорреляционные функции $A(t)$ не стремятся к нулю при нарастании времени t , а это значит, что мы имеем дело не с детерминированным хаосом в регуляции сердечного ритма. Ритмика сердца – это особый тип хаоса сложных биосистем. Для изученных нами процессов одновременно нет отрицательных констант Ляпунова, свойство перемешивания (*mixing property*) также не выполняется, а автокорреляционные функции не стремятся к нулю!

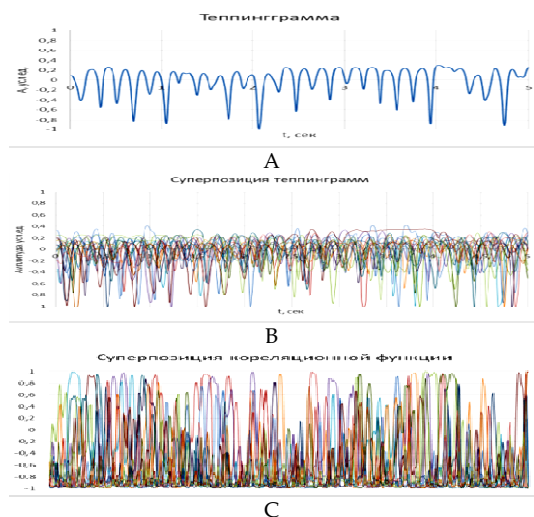


Рис. 2. Пример теппинграммы (2 – А), суперпозиции 15-ти теппинграмм от одного испытуемого (2- В) и суперпозиция 15-ти их автокорреляционных функций (2 – С)

Наши коллеги из университета в Стэнфорде попытались это сказать при изучении различных видов движения, но без модельного, количественного описания. Ими были представлены качественные результаты, а проблема математизации в описании *complexity* (СТТ) остается открытой. Подобная тремору «непроизвольность» (а также – хаотичность) наблюдается и в якобы «произвольном» движении – теппинге. На рис. 2 представлен пример теппинграммы (рис. 2 – А), суперпозиции 15-ти теппинграмм от одного испытуемого (рис. 2 – В) и суперпозиция 15-ти их автокорреляционных функций (рис. 2 – С). Фактически, на рис.1-I (А, В, С) и рис. 2 (А, В, С) демонстрируется хаотическая динамика не только нативных переменных, но и их стохастических характеристик – АЧХ, $A(t)$. Одновременно демонстрируется невозможность использования традиционных сто-

хастических методов в оценке параметров многих сложных биосистем-*complexity*, которые образуют (формируют) гомеостаз и это всё раскрывает смысл гомеостаза W.B. Cannon. Для любых параметров гомеостаза x_i всего вектора $x(t)$ их АЧХ, автокорреляционные функции $A(t)$, экспоненты Ляпунова, статистические функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются. На фоне такой хаотической динамики параметров треморограмм, кардиограмм, теппинграмм, миограмм и др. параметров гомеостаза можно наблюдать некоторую упорядоченность в динамике этих процессов. Эта упорядоченность проявляется в изменениях числа пар совпадений выборок, которые получаются при измерении указанных процессов. Поскольку все стохастические характеристики непрерывно изменяются, то предлагается использовать расчет статистических функций распределения при повторях серий одинаковых экспериментов. В этом случае число совпадений пар выборок (возможности их отнесения к одной генеральной совокупности) будет количественно представлять механизм перехода от хаоса к порядку или изменения доли хаоса в организации движений, биоэлектрической активности мышц, любых биомеханических показателей и т.д. Сейчас нами демонстрируется ряд характерных примеров из области сравнения матриц парного сравнения выборок при различных физиологических состояниях организма обследуемых испытуемых (см. ниже), но очень важно подчеркнуть, что в этом хаосе гомеостаза всегда бывают вкрапления стохастики и это перебрасывает мостик от хаоса к порядку, от полной неопределенности к стохастической неопределенности.

На рис. 1 мы демонстрировали сходную картину для тремора и кардиоинтервалов, но для одного и того же испытуемого. Везде картины сходные: непрерывные изменения АЧХ, $A(t)$ и не выполняются условия для *mixing property* (все $f(x)$ непрерывно изменяются).

Все подобные сигналы, представляющие собой любое физиологическое состояние ССС человека не являются периодическими, т.к. частоты ω_i из набора их АЧХ, постоянно варьируют. Одновременно сигнал (кардиоинтервалограмм) не является и хаотическим процессом, т.к. все традиционно используемые (экспоненты Ляпунова, $A(t)$ и *mixing property*) признаки хаоса отсутствуют. Одновременно сигнал не является ни хаотическим, ни стохастическим. Последнее сейчас нами иллюстрируется расчетом матриц парного сравнения 15-ти кардиоинтервалограмм, полученных подряд от одного испытуемого (всеобщей повторяемости нет).

Таблица 1

Матрица парных сравнений выборок (кардиоинтервалограмм) для одного испытуемого (15 серий опытов) по критерию Вилкоксона (N=19, испытуемый BDK)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,81	0,00	0,01	0,07	0,10	0,01	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00
3	0,81	0,00		0,00	0,11	0,24	0,06	0,06	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,23	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,24	0,23	0,01	0,00	0,00	0,00
5	0,01	0,00	0,11	0,00		0,96	0,00	0,26	0,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,07	0,00	0,24	0,00	0,96		0,00	0,42	0,90	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,10	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,01	0,00	0,06	0,01	0,26	0,42	0,00		0,64	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,04	0,00	0,12	0,00	0,88	0,90	0,00	0,64		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,05	0,00	0,24	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00		0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05		0,11	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,11	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,66	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,66		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

стохастики (совпадений пар выборок) находится в пределах менее 10% (обычно около 5%) от общего числа (90% пар хаотичны, они не принадлежат к одной генеральной совокупности) как для одного человека, так и для разных людей (табл. 2). Предложенный нами метод расчета, фактически, показывает меру хаоса ($\approx 95\%$) или меру стохастического порядка ($\approx 5\%$) отдельно для тремора и отдельно для теппинга в общем наборе генерируемых серий теппинграмм и треморограмм. Отметим, что для обычного постурального тремора (в сравнении с теппингом, где $k \approx 20$) доля «совпадений» пар всегда в 2-2,5 раза ниже (около 5%) и это еще одно отличие произвольности от непроизвольности (но граница различий весьма условна).

Таблица 2

Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалограмм для 15-ти разных испытуемых по критерию Ньюмена-Кейлса, N=19

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	R:2118,3	R:2430,2	R:2924,0	R:3162,6	R:125,91	R:1019,7	R:959,08	R:2135,6	R:1101,7	R:2592,3	R:1688,4	R:2397,1	R:1056,8	R:1056,8	R:3364,2
1		0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	0,00
2	0,13		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00
8	1,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00
10	0,00	1,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,42	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	1,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

В табл. 1 мы демонстрируем результаты парного сравнения (испытуемый BDK) 15-ти выборок (всего 105 разных пар сравнения), которые по критерию Вилкоксона из этих 105 пар дают только около 20% «совпадений» k , т.е. возможность их отнесения к одной генеральной совокупности ($N=19$). Остальные пары ($105-k=86$) получаются из разных генеральных совокупностей, т.е. их источник генерации хаотичен. Возникает иллюзия постоянного изменения в системе управления работы сердца (тогда как можно говорить о произвольности?), тремором и любыми параметрами x_i гомеостаза. Система регуляции любых физиологических функций постоянно (и хаотически) варьирует (без флуктуаций вокруг среднего значения $\langle x(t) \rangle$). Последнее очень важно, т.к. флуктуации в физике наблюдаются под действием некоторых сил, но у СТТ имеются свои внутренние механизмы самоорганизации, это живые системы, и эти механизмы постоянно варьируют в пределах ограниченных объемов ФПС (но не флуктуируют!). Иными словами для кардиоинтервалов (а для теппинграмм, треморограмм, миограмм, нейрограмм и т.д. мы можем иметь несколько другие значения k) доля

Возникает закономерный вопрос: где граница управляемости или неуправляемости, произвольности или непроизвольности? С позиций физики этот вопрос звучит так: где граница между стохастическим порядком и хаосом? С позиций стохастического подхода в оценке хаоса движений всегда для тремора мы будем иметь число «совпадений» в 2-2,5 раза меньше, чем для теппинга или кардиоинтервалов и это будет мера оценки произвольности теппинга или управляемости кардиоритмом в сравнении с тремором. Хотя для патологического тремора (болезнь Паркинсона) такое различие уже не наблюдается. Там оказывается, что нормальный теппинг эквивалентен патологическому тремору и границы произвольности и непроизвольности (управляемости и неуправляемости) стираются полностью (но это чисто внешний эффект).

Заключение. Порядок из хаоса в организации кардиоритма и произвольных движений тоже хаотический, т.к. $dx/dt \neq 0$ и все известные из стохастики характеристики (АЧХ, $A(t)$), константы Ляпунова, $f(x)$, *mixing property*) непрерывно и хаотически изменяют-

ся. Но возникает фундаментальный вопрос для естествознания: как можно измерить хаос биосистем – *complexity*, эмерджентных СТТ? Сейчас Сургутской и Тульской биофизической научной школой [3-10,11-18] разработаны 3 разных подхода для измерения хаоса: на основе теории рисков и полиномов Чебышева, путем расчета параметров квазиаттракторов V_G [14-16] и на основе расчета матриц парного сравнения выборок при повторях измерений. Последний из этого списка мы и представляем в настоящем сообщении. Из наших примеров следует, что существенных различий между выборками от разных испытуемых или от одного испытуемого (при повторных измерениях) нет. Механизм работы хаотически самоорганизующейся системы регуляции кардиоинтервалов и теплинга, а также других параметров гомеостаза у всех людей приблизительно одинаков. Однако, изменение физиологического состояния организма сразу приводит к резким изменениям N и k . Очевидно, что при этом затрагиваются интимные механизмы самоорганизации *complexity* – СТТ [4-7], меняется как бы алгоритм самоорганизации СТТ и это изменяет результат статистической обработки хаотических выборок. Это можно использовать в биологии и медицине [6-18].

Литература

1. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих монография; Российская акад. наук, Науч. совет по проблемам биологической физики. Самара, 2005.
2. Адайкин В.И., Аушева Ф.И., Бурыкин Ю.Г., Вечканов И.Н., Вишневский В.А., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Курзина С.Ю., Лазарев В.В., Логинов С.И., Пашнин А.С., Полухин В.В., Попова Н.Б., Прокопьев М.Н., Филатов М.А., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VII. Синергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза / Под ред. В.М. Еськова и А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2008. 159 с.
3. Еськов В.М., Назин А.Г., Русак С.Н., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 26-29.
4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. № 12. С. 53-57.
5. Еськов В.М., Брагинский М.Я., Козлова В.В., Майстренко Е.В. Диагностика физиологических функций женщин-пловцов Югры методом расчета матриц межкластерных расстояний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 3. С. 500-504.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Филатов М.А. Способ корректировки лечебного или физкультурно-спортивного воздействия на организм человека в фазовом пространстве состояний с помощью матриц расстояний // патент на изобретение RU 2432895 от 09.03.2010 г.
7. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Способ корректировки лечебного или лечебно-оздоровительного воздействия на пациента // патент на изобретение RU 2433788 от 01.02.2010 г.
8. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 331-332.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 25-28.
10. Карпин В.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. № 1 (52). С. 118-128.
11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36-43.
12. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity - особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 1. С. 17-22.
13. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. 2014. № 5. С. 41-46.
14. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. 2015. № 2. С. 62-73.
15. Нифонтова О.Л., Бурыкин Ю.Г., Майстренко Е.В., Хисамова А.В. Системный анализ в сравнительной оценке антропометрических показателей детей школьного возраста Тюменского севера // Информатика и системы управления. 2010. № 2. С. 167-170.
16. Eskov V.M., Eskov V.V., Braginskii M.Ya., Pashnin A.S. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions

of physical effort // Measurement Techniques. 2011. T. 54, № 8. P. 832–837.

17. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development, Emergence // Complexity and Self-organization. 2014. V. 16, №2. P. 107–115.

References

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

2. Adaykin VI, Ausheva FI, Burykin YuG, Vechkanov IN, Vishnevskiy VA, Dobrynin YuV, Es'kov VM, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Kurzina SYu, Lazarev VV, Loginov SI, Pashnin AS, Polukhin VV, Popova NB, Prokop'ev MN, Filatov MA, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khisamova AV, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VII. Sinergeticheskii kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza / Pod red. V.M. Es'kova i A.A. Khadartseva. Samara: OOO «Ofort»; 2008. Russian.

3. Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filatova OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klimato-ekologicheskikh faktorov na zabol'vaemost' naseleniya Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.

4. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.

5. Es'kov VM, Braginskiy MYa, Kozlova VV, Maystrenko EV. Diagnostika fiziologicheskikh funktsiy zhenshchin-plovtsov Yugry metodom rascheta matrits mezhklasternykh rasstoyaniy. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(3):500-4. Russian.

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

7. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, inventors;

Sposob korrektyrovki lechebnogo ili lechenno-ozdorovitel'nogo vozdeystviya na patsienta. Russian Federation patent RU 2433788. 2010. Russian.

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

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

10. Karpin VA, Es'kov VM, Filatov MA, Filatova OE. Filosofskie osnovaniya teorii patologii: problema prichinnosti v meditsine. Filosofiya nauki. 2012;1(52):118-28. Russian.

11. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiopul'monnoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

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

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

14. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vokhmina YuV. Kinematika biosistem kak evolyutsiya: statSIONARNYE REZHIMY I SKOROST' DVIZHENIYA slozhnykh sistem – complexity. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2015;2:62-73. Russian.

15. Nifontova OL, Burykin YuG, Maystrenko EV, Khisamova AV. Sistemnyy analiz v sravnitel'noy otsenke antropometricheskikh pokazateley detey shkol'nogo vozrasta Tyumenskogo severa. Informatika i sistemy upravleniya. 2010;2:167-70. Russian.

16. Eskov VM, Eskov VV, Braginskii MY., Pashnin AS. Determination of the degree of synergism of the human cardiorespiratory system under conditions of physical effort. Measurement Techniques. 2011;54(8):832-7.

17. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development, Emergence. Complexity and Self-organization. 2014;16(2):107-15.

ГОМЕОСТАЗ И ЭВОЛЮЦИЯ С ПОЗИЦИЙ ТРЕТЬЕЙ ПАРАДИГМЫ

В.М. ЕСЬКОВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**, О.Е. ФИЛАТОВА*, Д.Ю. ФИЛАТОВА*

* Сургутский государственный университет, пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400

** Тульский государственный университет, пр-т Ленина, 92, Тула, Россия, 300028

Аннотация. В рамках новой теории хаоса-самоорганизации представлена новая трактовка понятия гомеостаза и эволюции. Многолетние исследования тремора, миограмм, энцефалограмм, кардиоинтервалов и др. биопроцессов показали, что для получаемых выборок невозможно получить стационарное состояние в виде $dx/dt=0$ для вектора состояния системы $x(t)$. Невозможно и получить устойчивые значения статистических функций распределения $f(x)$, они непрерывно изменяются. Поэтому гомеостаз вводится сейчас как стационарные значения параметров квазиаттракторов. Одновременно даётся новая трактовка для гомеостаза и эволюции для социальных систем, динамика поведения их $x(t)$ подобна динамике живых систем (организма). Тогда на первое место выходит управление параметрами $x(t)$ для таких систем третьего типа.

Ключевые слова: гомеостаз, эволюция, тремор, миограмма, энцефалограмма, кардиоинтервал, системы третьего типа, хаос-самоорганизация.

HOMEOSTASIS AND EVOLUTION FROM THE STANDPOINT OF THE THIRD PARADIGM

V.M. ESKOV*, A.A. KHADARTSEV**, O.E. FILATOVA*, D.YU. FILATOVA*

*Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, Russia, 628400

**Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300028

Abstract. According to new theory of chaos – self organization if was presented new paradigm of homeostasis and evolution. Numerical investigation of tremor, miogram, encephalograms, heart-rate, etc. proved the simultaneously changing of experimental results as $dx/dt=0$ for the special human state vector $x(t)$ for different interval of time Δt . The statistical function of $x(t) - f(x)$ present the simultaneously changing of $f(x)$. So the homeostasis seems as a stationary regime when the parameters of quasi-attractor are not change. The authors present the new interpretation of homeostasis and evolution for special systems with special dynamic of living system (hymen lodi special). Then the first place take the $x(t)$ parameters of such special third type of system.

Key words: homeostasis, evolution, tremor, miogram, encephalogram, heart-rate, third type of system, chaos – self organization.

Введение. Традиционно гомеостаз и эволюцию рассматривают как биологические понятия и это имеет вполне определенное историческое обоснование. Усилиями Клода Бернара (середина 19-го века) и У.Б. Кеннона (первая половина 20-го века) понятие гомеостаза было введено как базовое в биологическую и медицинскую науки. Однако этот термин и до настоящего времени остается не формализованным и не определенным точно. Понятие гомеостаза как бы замерло в своем развитии и такую ситуацию мы можем объяснить с позиции новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) и новых представлений об особых, сложных биологических динамических системах, которые мы определяем как системы третьего типа (СТТ) или *complexity* [1-3,9-14].

Еще более сложная ситуация с понятием эволюции. Биологи давно используют этот термин в рамках развития представлений о филогенезе, об эволюции живой природы. Особую популярность этот термин получил в связи с теорией эволюции видов и работами Ч. Дарвина. Однако и это понятие

не обросло формальным аппаратом и сейчас нет точных критериев эволюции не только видов, но и более краткосрочных эволюционных процессов. Причина здесь кроется в ситуации с гомеостазом в том числе, т.к. нет критериев статичности (неизменности) биосистем или их эволюционного изменения. Традиционные представления о стационарности, которые создавались и развивались в детерминистском или стохастическом подходе ДСП, мы будем употреблять термин парадигма, как понятие неизменности (или стационарности) параметров системы трактовались дословно [4-9].

Например, если мы определяем некоторую систему ее вектором состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, ..., x_m)^T$ в фазовом пространстве состояний (ФПС), то изменения этого вектора не регистрируются, если $dx/dt=0$. Мы говорим о неизменности параметров системы, если имеем нулевую скорость изменения всех компонент x_i этого вектора $x(t)$. Это означает неизменность системы во времени с позиций детерминизма.

Однако, для всех сложных биосистем, гомеоста-

тических систем, такое наблюдать невозможно! У сложных биосистем (*complexity*, эмерджентных систем) мы всегда регистрируем $dx/dt \neq 0$ и $x \neq const$ постоянно, для любого времени t . Иными словами, с позиций ДСП все сложные системы постоянно изменяются в духе древнегреческого изречения Гераклита о том, что нельзя в одну реку войти дважды.

1. Противоречивость понятия гомеостаза.

Биосистемы и социальные системы находятся в непрерывном движении, их $x(t)$ неповторим во времени и пространстве. Это глобальная неопределенность всех уникальных, сложных биосистем – *complexity*, т.е. СТТ. Впервые на это обратил внимание в 1948 году W. Weaver в своей знаменитой статье «*Science and Complexity*», где он выделил три типа систем в природе. Однако и по прошествии 66 лет с момента публикации этой работы человечество так и не осознало смысл этого высказывания а СТТ (по W. Weaver – «организованная сложность») так и остались в забвении. Мы продолжаем жить в рамках ДСП-науки и описывать социальные и биологические системы с позиций детерминистской или стохастической парадигмы. Появление детерминированного хаоса в ДСП – ничего не изменило [11-14,18,19].

Продолжено изучение биосистем с позиций *детерминизма* (кинематические уравнения) и *стохастики* (определяем функции распределения $f(x)$). Однако действительность другая, человек, его организм – это СТТ и они не могут быть описаны в рамках ДСП [1-10]. Мы провели многочисленные исследования различных регуляторных систем, формирующих гомеостаз человека, и убедились, что все они: и организация движений (тремор, теппинг), работа сердца, дыхание, мнемические функции, и параметры психофизиологических функций, и многие другие параметры гомеостаза неповторимы. Везде картина одинакова: $dx/dt \neq 0$ постоянно, а $f(x)$ изменяются непрерывно. Все это классифицируется нами как неопределенность 2-го типа, когда ДСП методы имеют весьма условный характер при описании СТТ. Эта условность заключается в невозможности повторения любого состояния СТТ, все непрерывно изменяется, включая и статистические функции $f(x)$ и нет никакой стационарности, которая подразумевается в гомеостазе [9-14,16-19].

Более двадцати тысяч экспериментально и клинически обследованных людей и пациентов в клиниках, для которых было проанализировано более миллиона выборок, доказывают эту неопределенность. Еще раз подчеркнем, что были детально обработаны тысячи выборок треморограмм, теппинграмм, кардиоинтервалограмм, энцефалограмм, электромиограмм и сотни выборок биохимических показателей крови. Везде мы наблюдали сходную картину непрерывного изменения автокорреляционных функций – $A(t)$, их амплитудно-частотных характеристик (АЧХ), статистических функций $f(x)$ и других параметров гомеостаза. Все это означает

только одно – до настоящего времени медицина и биология работали (при изучении организма конкретного пациента) с одним из миллиардов вариантов измеряемых выборок параметров гомеостаза! Если $A(t)$, АЧХ, $f(x)$ непрерывно изменяются, а сам организм не изменяется (находится в гомеостазе), то в рамках ДСП – это не стационарные состояния. Тогда какой смысл вообще имеет понятие гомеостаза с позиций ДСП? Как непрерывно изменяющаяся реальность? И в чем тогда заключена статичность? Любое состояние биосистемы – разовое и случайное.

Такой разовый подход эквивалентен в статистике утверждению, что любая точка из графика функции распределения $f(x)$ может представлять моду, медиану или статистическое среднее для $f(x)$. Это может иногда произойти, с малой вероятностью для дискретных $f(x)$, но в целом это сугубо ошибочное утверждение. Отсюда следует, что разовые измерения любых параметров гомеостаза у любого человека – это очень грубая копия реального процесса гомеостаза. Врач или биолог-исследователь очень сильно загроуляют динамику сложных саморегулируемых биосистем – *complexity*, если они оперируют с единичной выборкой, с разовым измерением $x(t)$. И тем более они ошибаются, если считают полученную статистическую функцию распределения $f(x)$ отображением реального био процесса. Все непрерывно изменяется и $f(x)$ тоже демонстрирует калейдоскоп случайных функций. Выход из этой ситуации заключен в расчетах матриц парных сравнений выборок и в расчетах площадей (S) и объемов (V) для квазиаттракторов (КА), что и делается в ТХС [11-16].

Именно параметры КА демонстрируют различие между нормой и патологией, между одним состоянием нормального организма и его другим состоянием. Параметры КА существенно изменяют наши представления между нормой и патологией, между спокойным состоянием организма и его измененным состоянием (например, под действием внешних факторов среды). Мы многократно получали демонстрации этого на конкретных примерах с электроэнцефалограммами здорового человека и человека, больного эпилепсией, а также на тысячах других примеров из области биологии и медицины. Они и составили основу ТХС, которая перебрала аналитический мост между ДСП и *третьей парадигмой* в естествознании и постнеклассикой в философии. Что особого в ТХС и почему она отличается от ДСП – науки? Как ТХС представляет гомеостаз и эволюцию сложных биосистем – СТТ? Как осмыслить эти новые представления с позиций философии науки? Существенно, что мы сейчас наблюдаем инверсию понятий и законов, которые общеприняты в ДСП-науке [8-12,16-20].

Ответы на эти вопросы как раз и заключаются в принципиальной и особой трактовке понятия эволюции и гомеостаза. ТХС изменяет базовые понятия и законы детерминизма и стохастики. То, что ранее в

ДСП было движением, а гомеостаз – это непрерывное движение $x(t)$ – вектора состояний системы (ВСС) в фазовом пространстве состояний – ФПС, то в ТХС и третьей парадигме становится стационарным состоянием. Наоборот, в ТХС состояния, которые с позиций стохастичности могут рассматриваться как стационарные состояния, нами в рамках нового подхода рассматриваются как нестационарные, эволюционирующие процессы. Мы демонстрируем существенную инверсию понятий и базовых определений, и это все характеризует новые подходы, новую парадигму, третью парадигму естествознания. Отметим, что в постнеклассике тоже может наблюдаться инверсия, когда субъект может стать объектом, когда человек начинает познавать самого себя. Например, социология пытается изучать социумы, а психология – человека. Это все наблюдается на примерах биологических и социальных систем, т.е. СТТ, которые составили основу постнеклассики В.С. Степина, т.к. он своей триадой (наблюдатель – методы – объект) впервые в философии замкнул эту схему, т.е. человек в постнеклассике стал и наблюдателем, и объектом при включении себя в эту схему. Субъект познает объект и наоборот, испытуемый может стать испытателем. Реально может быть такая инверсия в постнеклассике. Грань между объектом и субъектом (исследователем) стирается. Теряются границы и изменяются наши представления о науке и ее возможностях. В итоге возникает главный вопрос философии и естествознания: может ли субъект стать объектом исследования, т.е. может ли субъект познать самого себя? Мы подошли к научному познанию человека как СТТ и социумов как СТТ [13,14].

Это подобно знаменитой схеме со змеей, которая поедает собственный хвост. Мы пытаемся познать человека и человекомерные системы. И в этом познании важно определиться, что это не только биосистемы, но и социальные системы, биосфера Земли, наша Вселенная. Это большинство систем окружающего мира, для которых справедлива стрела времени И.Р. Пригожина (необратимость и уникальность динамики гомеостаза и его $x(t)$). Именно единичные, уникальные объекты и составляют основу понятия гомеостаза (они на коротких интервалах времени находятся в гомеостазе). Тогда понятие эволюции, как движения гомеостатических систем в ФПС, мы можем изучать не с позиций не ДСП, а ТХС, новых понятий и законов, в которых для СТТ тоже все инвертируется (стационарность – движение).

2. Современная и древняя трактовка complexity (СТТ). Мы подошли в рамках третьей парадигмы, постнеклассики, ТХС к фундаментальным понятиям мироздания, о которых еще тысячи лет назад философы древности пытались что-то высказать, балансируя на грани ограниченности своих знаний и бездной научного незнания. Эта бездна сейчас нам медленно раскрывается в базовом понятии «неопределенность». Именно уникальность и необратимость на-

чинается с самого человека, с неповторимости его организма, его сознания и познания. Познавая мир, человек постоянно эволюционирует и уводит свой когнитивный гомеостаз в область эволюции и неведомого. Мы эволюционируем непрерывно, но скорость эволюции очень мала и она тормозится познанием сложности и многогранности понятия «неопределенность» и «необратимость». В ДСП это очень упрощенные понятия, т.к. они ограничены рамками и требованиями определенности. В первую очередь определенности линейного состояния $x(t_0)$ всего ВСС $x(t)$, а в ТХС все это неопределенно.

Следует понимать, что гомеостаз и эволюция дают нам неопределенности 1-го и 2-го типов. Именно эти неопределенности уводят нас из ДСП-науки и переводят естествознание в область третьей парадигмы и ТХС. Все меняется, меняется и наука. В ней появляются другие определения стационарности и движения, вырисовываются контуры новой неустойчивости. Она существенно отлична от неустойчивости, которую изучали как детерминированный хаос три нобелевских лауреата: J.A. Wheeler, I.R. Prigogine, M. Gell-Mann [9,21]. Они своих публикациях об эмерджентных системах (complexity, СТТ в нашем представлении) постоянно подчеркивали возможность применения к complexity понятия детерминированного хаоса. Будем в дальнейшем просто называть (это теорией хаоса) (ТХ). Однако хаос СТТ отличен от объектов ТХ в рамках ДСП. И начинается это существенное отличие с начального состояния СТТ, с невозможности повторения начального состояния ВСС в виде $x(t_0)$. В ТХС доказывается, что для любой СТТ $x(t_0)$ не повторим не только точно, но и в рамках стохастических функций распределения $f(x)$. Именно $f(x)$ непрерывно изменяется и невозможно как-то (в рамках ДСП) задать $x(t_0)$. С позиций ДСП это будет полная неопределенность (уникальность) таких систем и изучать их тогда весьма затруднительно [5-17].

Если $x(t_0)$ неповторим, то и нет задачи Коши, система неопределенна в самом начале, она не определена и в конце своей эволюции, т.е. $x(t_k)$ тоже не определен (ни точно, ни с помощью $f(x)$). Для СТТ нет и равномерного распределения (свойство перемешивания невыполнимо), и нет повторений $f(x)$. Для СТТ мы имеем особый хаос и два типа неопределенности, о которых говорится более подробно [3].

Ряд выдающихся ученых понимают трагизм возникшей ситуации, но дальше понимания (и вопроса) дело не идет. Так выдающийся физик современности Р. Пенроуз задается вопросом, что означает «вычислимость», когда в качестве входных и выходных данных допускаются непрерывно изменяющиеся параметры? Именно такие системы сейчас и изучаются в ТХС, они – объект третьей парадигмы и постнеклассики [5-14,17-21].

В целом, с позиций неопределенности 1-го и 2-го типов мы уходим от методов и теорий ДСП-науки. Возникают другие понятия о стационарности и дви-

жении, другие понятия об эволюции сложных систем – СТТ. Тогда и гомеостаз претерпевает понятийные изменения. Ни о какой статичности в плане $dx/dt=0$ не может быть и речи. Мы вводим понятие особых уникальных систем, которые за счет самоорганизации и саморегуляции не могут сохранить стационарные режимы и даже свои функции распределения $f(x)$ для подряд получаемых выборок. Однако СТТ могут удерживать КА в определенных границах и тогда возникают новые представления о стационарных режимах и о гомеостазе [9,20,21].

Теперь, в рамках ТХС, гомеостаз характеризуется относительным постоянством параметров КА, но при этом $dx/dt \neq 0$ и $f(x)$ изменяются непрерывно для последовательно получаемых выборок любой координаты вектора состояния $x(t)$, который описывает параметры гомеостаза. Одновременно, в рамках ТХС, изменяются и наши представления об эволюции СТТ, *complexity*. Эволюция теперь рассматривается с позиций движения КА (описывающих гомеостаз) в ФПС.

С другой стороны с позиций ДСП (в частности, *стохастики*) никаких изменений параметров $x(t)$ может и не происходить. Статистически выборки $x(t)$ до начала эволюции и после её завершения могут и не совпадать, система как бы находится в стационарном состоянии в рамках стохастики. Однако, в рамках методов ТХС и нейрокомпьютинга мы регистрируем различия между выборками параметров $x(t)$. Состояние гомеостаза СТТ в момент времени t_1 будет отличаться от состояния СТТ в момент t_2 ($t_2 > t_1$) с позиций ТХС. Но эти состояния в рамках *стохастики* будут неизменными (выборки принадлежат одной генеральной совокупности). Это неопределенность 1-го типа, которая активно изучается сейчас в ТХС [5-19].

3. Возможен ли принцип относительности в ТХС? Возникают ситуации, когда эволюция СТТ происходит, но детерминистские и стохастические методы ее не регистрируют. СТТ, в рамках ДСП, находится в стационарном состоянии. В ТХС такая ситуация обозначается как неопределенность 1-го типа и она сразу резко отличает СТТ от других систем, изучаемых в ДСП. Фактически, создаются новый принцип и методы теории относительности движения (эволюции) СТТ в ФПС. С одних позиций система не движется в ФПС, с ней ничего существенного не происходит, а в рамках другого подхода система движется в ФПС, наблюдается ее эволюция. Этот парадокс еще требует научного и философского осмысления, но сейчас мы констатируем его как факт. Более того, разработан формальный аппарат для описания такого гомеостаза и эволюции.

Такая относительность эволюции сложной биосистемы чревата неправильными представлениями в биологии и медицине. Мы можем считать, что с организмом человека ничего не происходит (или с социумом в социальном смысле), а в реальности изменения уже начались, система эволюционирует. Ошибочно можно считать, что с пациентом ничего

не происходит, но болезнь уже развивается, патологический процесс пошел. Это затрагивает важные вопросы ранней диагностики в медицине или объективности в политике и социологии.

Очевидно, что подобные процессы могут происходить и в социумах. С позиций ДСП в стране вроде ничего не происходит, но эволюция социальной системы началась, общество изменяется. Для всех таких СТТ мы сейчас предлагаем новые методы и подходы, которые позволяют регистрировать начало эволюционных процессов, в рамках традиционной науки (ДСП) совершенно не регистрирующихся. И все это мы обозначаем как неопределенность 1-го типа (стохастика показывает стационарность и неизменность, а ТХС регистрирует эволюцию СТТ).

Одновременно в *третьей парадигме*, в постнеклассике, в ТХС вводится понятие неопределенности 2-го типа. В этом случае с позиций ДСП-науки мы будем говорить об изменениях в СТТ, об отсутствии стационарных режимов, но в действительности с системой ничего существенного не происходит. Просто СТТ находится в гомеостазе, когда непрерывно $dx/dt \neq 0$, все $x \neq const$ и все статистические функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются. Для гомеостатических систем мы имеем непрерывный kaleidoscope изменяющихся функций распределения параметров вектора $x(t)$ для СТТ, что с позиций ДСП трактуется как изменение СТТ.

В действительности СТТ (*complexity*) при неопределенности 2-го типа находится в гомеостазе и никаких существенных изменений нет. Параметры КА существенно не изменяются и СТТ находится в стационарном режиме с позиций ТХС и *третьей парадигмы*. Такое состояние биосистемы и является гомеостазом, но в рамках ДСП никакой стационарности нет, что обозначается как неопределенность 2-го типа, когда с позиций ТХС нет движения (эволюции), а с позиций традиционной науки (ДСП) мы наблюдаем непрерывные движения системы [3-14].

Понятие гомеостаза связано с относительностью движения $x(t)$ в ФПС и относительностью понятия эволюции. Когда в рамках ДСП никакой эволюции, т.е. реального движения $x(t)$ в ФПС нет, а с позиций ТХС и третьей парадигмы регистрируем эволюцию системы, СТТ движется в фазовом пространстве состояний. Тогда мы можем говорить об относительности в глобальном смысле. С позиций двух подходов, двух теорий (ДСП и ТХС) мы можем говорить о покое (стационарном состоянии) или движении. При этом и покой, и движение становятся относительными, зависимыми от состояния наблюдателя, т.е. субъекта (исследователя), от его позиций (ДСП или ТХС). Глобальный принцип стационарности связан с позицией субъекта по отношению к объекту, в рамках какого подхода (парадигмы) находится исследователь (субъект).

Появление двойственности в суждении очень похоже на двойственность в постнеклассике

В.С. Степина, когда субъект может стать объектом и наоборот. Любой исследователь в ТХС может стать испытуемым, т.е. перейти из первой категории в третью и наоборот. Когда человек исследует самого себя он вообще становится одновременно и испытуемым, и испытуемым и такая инверсия характерна именно для сложных систем, СТТ, *complexity* [9,21].

4. Аналогия организма человека и социумов – гомеостаз СТТ. Философия и естествознание подошли к главной проблеме науки и человечества, когда человек исследует самого себя, а человечество пытается ставить эксперименты на самом себе. Последнее означает создание и развитие методов управления социально-политическими системами, т.е. к переходу на самоуправление и самоорганизацию. Фактически, будущее *знаниевое, синергетическое, постиндустриальное общество* (ЗСПО) само должно для себя задавать управляющие воздействия, которые уже будут не *внешними управляющими воздействиями* (ВУВ), а будут внутренним управлением (самоуправление в системе, где субъект становится объектом и наоборот).

Пока еще в мире США и их союзники (с помощью НАТО) пытаются задавать именно свои ВУВы для других стран. Однако это противоречит динамике развития человечества, т.е. переходу от технологического общества к ЗСПО. В случае с ЗСПО такое общество будущего должно само себя регулировать и самоорганизовывать.

Однако для этого необходим высокий уровень знаний и сознания каждого элемента ЗСПО. Такое будущее ЗСПО должно работать как организм человека, как его гомеостаз, т.е. не выходить за пределы оптимального *квазиаттрактора* и обеспечивать позитивную эволюцию ЗСПО в *фазовом пространстве состояний*.

Фактически мы должны перейти в режим самоорганизации по И. Канту: «Поступай так, чтобы максима твоего поведения могла быть вместе с тем и принципом всеобщего законодательства». Или иными словами: «поступай так, чтобы ты относился к человечеству и в своем лице, и в лице любого другого как к цели и никогда только как к средству». Сейчас же США обеспечивает всем нам глобальное детерминистское общество, которое стоит ближе к фашизму, чем к ЗСПО. Сугубо детерминистские варианты обустройства мира, которые нам навязывает США и Евросоюз, приводят к стагнации (к стационарному состоянию) мира в рамках ТХС. Нет эволюции и развития, а в странах, где произошли оранжевые революции, мы имеем даже регресс. Все это сильно затормаживает эволюцию человечества и стагнирует наш гомеостаз, мы становимся как бы технической системой с жестким управлением (со стороны США). Возникшая ситуация в мире тоже является предметом изучения гомеостаза и эволюции, т.к. она касается социумов. Социумы – это тоже СТТ и этой проблеме мы уделяем некоторое внимание в наших работах. В целом, проблема гомеостаза

и эволюции сейчас изучена в рамках ДСП, но в искаженном виде, без учета реалий. Этой проблеме можно посвящать и статьи, и монографии, но наше сообщение – первое, которое особым образом поднимает проблему гомеостаза и эволюции сложных биосистем – *complexity*. Еще раз подчеркнем, что к этим системам (СТТ) относятся и все социальные, политические и экономические системы, которые могут развиваться только в условиях создания научно обоснованных ВУВ. Эпоха наблюдений закончилась, СТТ требуют специального вмешательства, непрерывного мониторинга и нового мировоззрения у всех членов общества, а не только у правящей верхушки.

Наступает эпоха мониторинга, анализа и самоорганизации для каждого члена социума в любой стране. Поэтому роль и значение знаний в таком обществе возрастает существенно. Разработка основных концепций и философии общества знания – задача очень трудная, затратная и требует больших усилий со стороны каждого индивидуума и всего социума. Поэтому новое понимание устойчивости и гомеостаза таких сложных систем должно базироваться на положениях *третьей парадигмы* и постнеклассики. При этом очень важно использовать новые критерии эволюции СТТ, уметь диагностировать различия между состоянием СТТ в момент времени t_1 и t_2 . А это означает и новое понимание гомеостаза и эволюции [12-21].

Необходимо отходить от стандартов ДСП в оценке статичности (неизменности) и, наоборот, в оценке реальных изменений (эволюции) СТТ, которые в рамках традиционной науки могут не идентифицироваться. Сейчас в мире проходит волна оранжевых революций, когда социумы не улучшают свои параметры, а наоборот, ухудшают (Югославия, Ливия, Афганистан, Ирак и т.д.). В этой связи очень важно использовать критерий ТХС для оценки динамики таких социумов. Иначе черное будут выдавать за белое, а Европа будет получать небывалую волну эмиграции из этих стран и усиление террора у себя внутри. Это чревато потерей даже детерминистской стабильности в Европе. Нужны новые критерии в оценке стабильности и нестабильности гомеостаза и эволюции социальных систем. Да и медицина остро нуждается в новых подходах на базе ТХС. Необходима новая философия и новое мировоззрение в оценке уникальных систем – СТТ (*complexity*). Без этого биология, медицина, социология и политология обречены на застой [20,21].

Человечество требует нового понимания своей статичности и динамичности. Мы должны объективно оценивать свое развитие с позиций ТХС и постнеклассики. Наступает эра самопознания человека и человечества, а для этого нужны новые подходы, новые понятия, и новое мировоззрение (новый человек, с новым сознанием).

Обновление витает в воздухе, но большинство населения Планеты боится перемен и пытается их

избежать. Лидером здесь являются США и Евросоюз, которые упорно удерживают стагнированную, традиционалистскую, детерминистскую систему в рамках иерархической схемы. Эпоха иерархов уходит в прошлое а в науке возникает *третья парадигма*, которая реально вводит понятия гомеостаза и эволюции с позиций ТХС и *третьей парадигмы*. Мы живем в относительном мире и это – новая относительность и новая неопределенность, которых ранее не было в медицине и в социологии при изучении *систем третьего типа*.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Кошечев В.П., Яхно В.Г., Антонен В.Г. Параметры квазиаттракторов сердечно-сосудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 4. С. 4–11.
2. Ведясова О.А., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Зуевская Т.В., Попов Ю.М. Соотношение между детерминистскими и хаотическими подходами в моделировании синергизма и устойчивости работы дыхательного центра млекопитающих // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 23–24.
3. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. Самара: Офорт, 2005. 198 с.
4. Вохмина Ю.В., Горбунов Д.В., Еськов В.В., Шадрин Г.А. Стохастическая и хаотическая оценка параметров энцефалограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С. 54–59.
5. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Эльман К.А., Григоренко В.В. Возможности стохастики и теории хаоса в обработке миограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С. 48–53.
6. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикина О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 9. С. 50–55.
7. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.
8. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 3. С. 5–6.
9. Еськов В.М., Назин А.Г., Русак С.Н., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 26–29.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–43.
11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity - особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 1. С. 17–22.
12. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Зимин М.И., Филатов М.А. Измерение хаотической динамики двух видов теппинга как произвольных движений // Метрология. 2014. № 6. С. 28–35.
13. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. 2014, № 5. С. 41–46.
14. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. 2015. № 2. С. 62–73.
15. Карпин В.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. № 1. С. 118–128.
16. Карпин В.А., Филатова О.Е., Солтыс Т.В. Сравнительный анализ и синтез показателей сердечно-сосудистой системы у представителей арктического и высокогорного адаптивных типов // Экология человека. 2013. № 7. С. 3–9.
17. Русак С.Н., Еськов В.В., Молягов Д.И., Филатова О.Е. Годовая динамика погодно-климатических факторов и здоровье населения ханты-мансийского автономного округа // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24.
18. Русак С.Н., Молягов Д.И., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е. Биоинформационные технологии в анализе фазовых портретов погодно-климатических факторов в m-мерном пространстве признаков // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 3. С. 24–28.
19. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Стрельцова Т.В. Методы теории хаоса-самоорганизации в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 1. С. 13–28.
20. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013. Т. 6. С. 847.
21. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development // Emergence: Complexity and Self-organization. 2014. Vol. 16, №2. P. 107–115.

References

1. Bashkatova YuV, Karpin VA, Koshcheev VP, Yakh-no VG, Antonets VG. Parametry kvaziattraktorov serdechno-sosudistoy sistemy ispytuemykh v usloviyakh dozirovannoy fizicheskoy nagruzki. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;4:4-11. Russian.
2. Vedyasova OA, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zu-evskaya TV, Popov YuM. Sootnoshenie mezhdu deterninistiskimi i khaoticheskimi podkhodami v modelirovani sinergizma i ustoychivosti raboty dykha-tel'nogo tsentra mlekopitayushchikh. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):23-4. Russian.
3. Vedyasova OA, Es'kov VM, Filatova OE. Sistemnyy kompartmentno-klasternyy analiz mekhanizmov ustoychivosti dykhatel'noy ritmiki mlekopitayushchikh. Samara: Ofort; 2005. Russian.
4. Vokhmina YuV, Gorbunov DV, Es'kov VV, Shad-rin GA. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka para-metrov entsefalogramm. Slozhnost'. Razum. Postne-klassika. 2015;1:54-9. Russian.
5. Gavrilenko TV, Gorbunov DV, El'man KA, Gri-gorenko VV. Vozmozhnosti stokhastiki i teorii khaosa v obrabotke miogramm. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;1:48-53. Russian.
6. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren'nogo naseleniya Yugry. Ekologiya cheloveka. 2015;9:50-5. Russian.
7. Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosa-samoorganizatsii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.
8. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustoychivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompartmentno-klasternogo podkhoda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(3):5-6. Russian.
9. Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filato-va OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klimato-ekologicheskikh faktorov na zabolevaemost' naseleniya severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.
10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.
11. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. Complexity – osoby tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh sistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):17-22. Russian.
12. Es'kov VM, Gavrilenko TV, Vokhmina YuV, Zimin MI, Filatov MA. Izmerenie khaoticheskoy dinamiki dvukh vidov teppinga kak proizvol'nykh dvizheniy. Metrologiya. 2014;6:28-35. Russian.
13. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Neopredelennost' v kvantovoy mekhanike i biofizike slozhnykh sistem. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2014;5:41-6. Russian.
14. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vokhmina YuV. Kinematika biosistem kak evolyutsiya: statsionarnye rezhimy i skorost' dvizheniya slozhnykh sistem – complexity. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2015;2:62-73. Russian.
15. Karpin VA, Es'kov VM, Filatov MA, Filatova OE. Filosofskie osnovaniya teorii patologii: problema prichinnosti v meditsine. Filosofiya nauki. 2012;1:118-28. Russian.
16. Karpin VA, Filatova OE, Soltys TV. Sravnitel'nyy analiz i sintez pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u predstaviteley arkticheskogo i vysokogornogo adaptivnykh tipov. Ekologiya cheloveka. 2013;7:3-9. Russian.
17. Rusak SN, Es'kov VV, Molyagov DI, Filatova OE. Godovaya dinamika pogodno-klimaticheskikh faktorov i zdorov'e naseleniya khanty-mansiyskogo avtonomnogo okruga. Ekologiya cheloveka. 2013;11:19-24. Russian.
18. Rusak SN, Molyagov DI, Bikmukhametova LM, Filatova OE. Bioinformatsionnye tekhnologii v analize fazovykh portretov pogodno-klimaticheskikh faktorov v m-mernom prostranstve priznakov. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;3:24-8. Russian.
19. Filatov MA, Filatova DYU, Poskina TYU, Strel'tsova TV. Metody teorii khaosa-samoorganizatsii v psikhofiziologii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;1:13-28. Russian.
20. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013;6:847.
21. Es'kov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. Emergence: Complexity and Self-organization. 2014;16(2):107-15.

Раздел II

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

УДК: 615.28

DOI: 10.12737/13296

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦЕТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Д.С. БЛИНОВ, А.И. МЕЛЕШКИН, Ю.Н. ЕЛИЗАРОВА, Е.А. ИВАНОВА, А.В. УТКИНА, М.Х.С. ЯХЬЯ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ул. Большевикская, 68, г. Саранск, Россия, 430005*

Аннотация. В эксперименте на животных со streptozotocin сахарным диабетом и острой ишемией миокарда изучена антиаритмическая активность жидкой лекарственной формы N-ацетил-L-глутаминовой кислоты при профилактическом введении внутрь. Установлено, что назначение соединения крысам с сахарным диабетом в дозе 125 мг/кг в сутки в течение 14 дней предотвращает формирование ранних окклюзионных и реперфузионных нарушений ритма сердца, что проявляется в статистически значимом снижении вероятности развития желудочковой экстрасистолы и фибрилляции желудочков. В опытах на собаках с сахарным диабетом показано, что курсовое профилактическое введение N-ацетил-L-глутаминовой кислоты в дозе 60 мг/кг сопровождается полным и частичным подавлением эктопической активности на вторые сутки после формирования острого инфаркта миокарда, редукцией метаболического ацидоза и повышением потребления кислорода в зоне ишемической альтерации. Полученные результаты позволяют утверждать, что курсовое введение животным разных видов отечественного производного L-глутаминовой кислоты препятствует формированию ишемически-опосредованных сердечно-сосудистых событий и может рассматриваться как потенциальное антиаритмическое средство. Работа выполнена при поддержке проекта (код проекта – 2859), выполняемого ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» в рамках Государственного задания и гранта РФФИ 14-04-31104.

Ключевые слова: аритмия, сахарный диабет, N-ацетил-L-глутаминовая кислота, профилактическая активность.

ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF N-ACETIC DERIVATIVE OF L-GLUTAMIC ACID IN CASE OF ACUTE MYOCARDIUM ISCHEMIA AND STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

D.S. BLINOV, A.I. MELESHKIN, J.N. ELIZAROVA, E.A. IVANOVA, A.V. UTKINA, M.H.S. YAHJA

Mordovia State N.P. Ogarev University, st. Bolshevik, 68, Saransk, Russia, 430005

Abstract. Anti-arrhythmic activity of liquid dosage forms of N-acetyl-L-glutamic acid internally introduced was studied in experiments on animals with streptozotocin diabetes mellitus and acute myocardial ischemia. The prescription of this compound to rats with diabetes in the dose of 125 mg/kg / day for 14 days and it use prevents early occlusion and reperfusion arrhythmias, resulting in a statistically significant reduction in the development of ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation. The studies in dogs with diabetes mellitus proved that prophylactic introduction N-acetyl-L-glutamic acid at a dose of 60 mg/kg is accompanied by full and partial suppression of ectopic activity on the second day after the formation of acute myocardial infarction, reduction of metabolic acidosis and increased oxygen consumption in the ischemic zone of alteration. The results suggest that the course introduction domestic derivative of L-glutamic acid in animals of different species prevents the formation of ischemia-mediated cardiovascular events and can be as potential anti-arrhythmic agent. The work is supported by the project (project code-2859) performed by Mordovia State N.P. Ogarev University and RFBR grant 14-04-31104.

Key words: arrhythmia, diabetes mellitus, N-acetyl-L-glutamic acid, preventive activity.

Введение. Поиск новых лекарственных веществ с антиаритмической активностью традиционно ведется в ряду соединений – блокаторов или активаторов ионных каналов, что, безусловно, имеет фундаментальную патофизиологическую основу. Вместе с тем, в последние десятилетия приоритетными работами отечественных и зарубежных исследователей было показано, что использование веществ, принимающих участие в процессах внутриклеточного метаболизма, позволяет предотвращать формирование некоторых нарушений ритма сердца и, в частности, ишемического происхождения [3,4,6,10]. К таким структурам относятся электроноакцепторные вещества, интермедиаты цикла Кребса и некоторые другие [3]. Широкий интерес научной общественности привлекают также особенности фармакотерапии аритмий в условиях различных метаболических нарушений, в том числе, сахарного диабета [1,9]. В этой связи наше внимание привлекло фармакологически активное соединение эндогенного происхождения – *N*-ацетил-L-глутаминовая кислота (N-АГК), изучение антиаритмической активности которого при метаболических нарушениях диабетического происхождения и является **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 185±12 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУ НЦБМТ ФМБА и 18 беспородных собаках обоего пола массой 11,3±1,2 кг. В качестве средства для наркоза применяли тиопентал-натрий внутривенно в дозе 40 мг/кг.

Объектом исследования служила субстанция *N*-ацетил-L-глутаминовой кислоты производства ОАО «ВНЦ БАВ» (Россия). В качестве препарата сравнения использовали цитопротектор с доказанной антиаритмической активностью в условиях ишемического аритмогенеза мексидол («Фармасофт», Россия, официальный 5% раствор в ампулах по 2 мл). Жидкую лекарственную форму N-АГК готовили *ex tempore*. Ее, как и официальный раствор препарата сравнения, вводили животным внутрь через зонд ежедневно в течение 14 дней после инъекции стрептозотоцина в суточной дозе, составляющей 5% от показателя LD₅₀, определенного при внутрижелудочном пути введения у мышей с учетом правил межвидового переноса доз: N-АГК – крысам – 125 мг/кг в сутки, собакам – 60 мг/кг в сутки, мексидол – крысам – 14 мг/кг в сутки, собакам – 4,4 мг/кг в сутки. Длительность введения определялась сроком формирования сахарного диабета [8].

Инсулинзависимый сахарный диабет формировали у всех животных в первый день назначения N-АГК или препарата сравнения внутривенным однократным введением крысам и собакам стрептозотоцина (SIGMA, Швейцария), разведенного *ex tempore* в 0,9% растворе хлорида натрия, из расчета 55 мг/кг для крыс и 18 мг/кг – для собак [8]. Контроль

формирования сахарного диабета проводили в каждой группе на 14 сутки после начала эксперимента путем определения концентрации глюкозы крови экспресс-методом.

Антиаритмическую активность в отношении ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий изучали методом, описанном для крыс [2,7,10]. Поздние ишемические аритмии вызывали одномоментной перевязкой нисходящей венечной артерии у собак по методу A.S. Harris в модификации Л.В. Розенштрауха [2]. Производили непрерывную регистрацию ЭКГ с помощью электрокардиографа ЭКТ-02 (Россия). Оценку тяжести нарушений ритма проводили по M.J.A. Walker и соавт. (1988). Катетеризацию венечной вены осуществляли на 2-е сутки после формирования инфаркта миокарда у собак с определением рН венозной крови, парциального напряжения кислорода и углекислого газа на газовом анализаторе «Easy Blood Gaze» (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0» при 5% уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. Окклюзия коронарной артерии у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом сопровождалась формированием желудочковых нарушений ритма у всех животных, включенных в контрольную группу, при этом в 25% наблюдений ишемическая аритмия трансформировалась в преходящую фибрилляцию желудочков (табл. 1). Профилактическое курсовое введение животным N-АГК в дозе 125 мг/кг в сутки внутрь приводило к значимому снижению вероятности формирования эктопических ритмов, при этом эффект был сопоставим с препаратом сравнения мексидолом. Профилактический эффект соединения сохранялся и после восстановления коронарного кровотока (табл. 1), однако он был недостаточен для предотвращения генерации фибрилляции желудочков.

Таблица 1

Антиаритмические свойства N-АГК на модели острых окклюзионных и реперфузионных аритмий у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом

Вещество	Доза, мг/кг	n	Количество животных с окклюзионной		n	Количество животных с реперфузионной	
			аритмией	ФЖ		аритмией	ФЖ
Контроль	-	10	10 (100%)	2 (25%)	10	10 (100%)	7 (70%)
Мексидол	14,0	10	3 (30%)*	0 (0%)	10	5 (50%)*	3 (30%)*
N-АГК	125,0	10	3 (30%)*	0 (0%)	10	6 (60%)*	5 (50%)

Примечания: ФЖ – фибрилляция желудочков; * – отличия от соответствующего контрольного значения достоверны при $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат).

В опытах на собаках со стрептозотоциновым сахарным диабетом нами установлено, что в группе животных, получавших с профилактической целью

N-АГК в дозе 60 мг/кг в сутки в течение 14 дней, на вторые сутки после одномоментной перевязки коронарной артерии эктопическая активность отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 2). Также как и в группе препарата сравнения мексидола, на фоне введения N-АГК полного антиаритмического эффекта не наблюдали, в то время как развивался частичный – со снижением частоты эктопической активности на $68 \pm 14\%$ от исходного уровня – эффект длительностью в среднем 108 мин. При этом продолжительность частичного антиаритмического эффекта N-АГК была значимо выше, чем у собак с сахарным диабетом, получавших мексидол.

Таблица 2

Антиаритмическая активность N-АГК на вторые сутки после формирования острого инфаркта миокарда у собак со стрептозотоциновым сахарным диабетом

Вещество	Доза, мг/кг	Количество животных		Длительность эффекта, мин.
		В опыте	с антиаритмическим эффектом	
Контроль	-	6	0 (0%)	0
Мексидол	4,4	6	0 (0%)	47 $\pm$ 15
N-АГК	60,0	6	6 (100%)*	108 $\pm$ 12 ^a

Примечания: * – отличия от соответствующего контрольного значения достоверны при $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат), ^a – отличия от значения в группе препарата сравнения достоверны при $p < 0,05$ (критерий t Стьюдента).

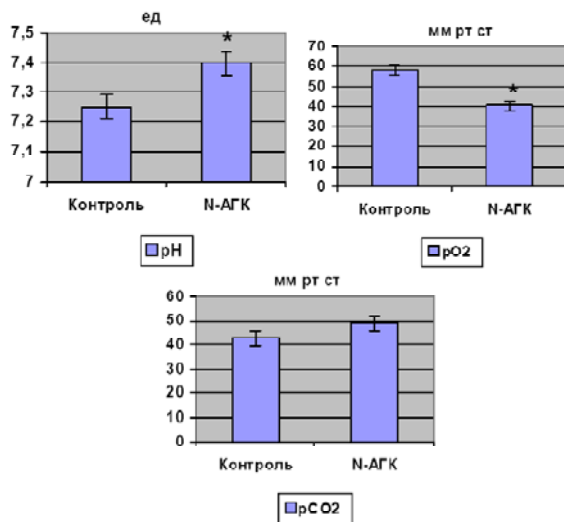


Рис. 1. Значения парциального напряжения кислорода, углекислого газа и pH в венозной крови, оттекающей от зоны ишемии миокарда собак со стрептозотоциновым сахарным диабетом при профилактическом введении N-АГК * - различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$ (критерий t Стьюдента)

При анализе динамики pH, парциального напряжения кислорода и углекислого газа крови, оттекающей из зоны ишемии миокарда у собак через 24 часа после окклюзии венечной артерии (рис.1), нами установлено, что в группе животных, получавших в течение 14 суток N-АГК, увеличивался при

сравнении с контролем уровень pH и снижалось парциальное напряжение кислорода, в то время как концентрация углекислоты не претерпевала статистически значимых изменений.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие обобщения:

1. Профилактическое курсовое введение внутрь N-ацетил-L-глутаминовой кислоты в изотоксической дозе животным со стрептозотоциновым сахарным диабетом сопровождается снижением эктопической активности в миокарде, вызванной как ограничением коронарного кровотока, так и последующей реперфузией. При этом выраженность эффекта N-АГК сопоставима с таковой мексидола.

2. Одним из возможных механизмов реализации фармакологического действия вещества при ишемическом повреждении миокарда на фоне стрептозотоцинового сахарного диабета является коррекция ацидоза и повышение потребления кислорода в зоне повреждения.

Исследование выполнено при поддержке проекта (код проекта – 2859), выполняемого ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» в рамках Государственного задания на оказание услуг (выполнения работ) и гранта РФФИ 14-04-31104.

Литература

1. Галагудза М.М., Некрасова М.К., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditionирования при экспериментальном сахарном диабете // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92, № 3. С. 284–291.
2. Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция – эффективный метод профилактики побочных эффектов противоаритмических средств. Саранск: «Красный Октябрь», 2004. 160 с.
3. Экспериментальное изучение новых антиаритмических веществ: методические указания / Под ред. чл.-корр. РАМН П.А. Галенко-Ярошевского. Краснодар: Изд-во «Просвещение-Юг», 2012. 98 с.
4. Doods H., Dongmei W. Sabiporide reduces ischemia-induced arrhythmias and myocardial infarction and attenuates ERK phosphorylation and iNOS induction in rats // BioMed Research International. 2013. Article ID 504320, 9 p.
5. Fang J., Chen L., Wu L., Li W., Fang J. Intracardiac remote ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rats // Scand. Cardiovas. J. 2009. Vol. 43(6). P. 386–394.
6. Gao Y., Yao X., Zhang Y., Li W., Kang K., Sun L., Sun X. The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats // Int. J. Cardiol. 2011. Vol. 152(2). P. 177–183.
7. Hamlin R.L. Animal models of ventricular arrhythmias // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. P. 276–295.

8. Kromann H., Christy M., Lernmark A., Nedergaard M., Nerup J. The low dose streptozotocin murine model of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: studies in vivo and in vitro of the modulating effect of sex hormones // *Diabetologia*. 1982. Vol. 22(3). P. 194–198.

9. Li H., Bian Y., Zhang N., Guo J., Wang C., Lau W.B., Xiao C. Intermedin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats // *Cardiovascular Diabetology*. 2013. №12. P. 91–102.

10. Ozer M.K., Sahna E., Birincioglu M., Acet A. Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats // *Pharmacol. Res.* 2002. Vol. 45. P. 112–119.

References

1. Galagudza MM, Nekrasova MK, Syrenskiy AV, Nifontov EM. Ustoychivost' miokarda k ishemii i effektivnost' ishemicheskogo prekon-di-tsiionirovaniya pri eksperimental'nom sakharnom diabete. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. 2006;92(3):284-91. Russian.

2. Kotlyarov AA. Metabolicheskaya kardioprotektsiya – effektivnyy metod profilaktiki poboch-nykh effektivov protivoaritmicheskikh sredstv. Sa-ransk: «Krasnyy Oktyabr'»; 2004. Russian.

3. Eksperimental'noe izuchenie novykh antiaritmicheskikh veshchestv: metodicheskie ukazaniya / Pod. red. chl.-korr. RAMN P.A. Galenko-Yaroshevskogo. Krasnodar: Izd-vo «Prosveshchenie-

Yug»; 2012. Russian.

4. Doods H, Dongmei W. Sabiporide reduces ischemia-induced arrhythmias and myocardial infarction and attenuates ERK phosphorylation and iNOS induction in rats. *BioMed Research International*. 2013;Article ID 504320. 9 p.

5. Fang J, Chen L, Wu L, Li W, Fang J. Intracardiac remote ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rats. *Scand. Cardiovas. J.* 2009;43(6):386-94.

6. Gao Y, Yao X, Zhang Y, Li W, Kang K, Sun L, Sun X. The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats. *Int. J. Cardiol.* 2011;152(2):177-83.

7. Hamlin RL. Animal models of ventricular arrhythmias. *Pharmacol. Ther.* 2007;113:276-95.

8. Kromann H, Christy M, Lernmark A, Nedergaard M, Nerup J. The low dose streptozotocin murine model of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: studies in vivo and in vitro of the modulating effect of sex hormones. *Diabetologia*. 1982;22(3):194-8.

9. Li H, Bian Y, Zhang N, Guo J, Wang C, Lau WB, Xiao C. Intermedin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12:91-02.

10. Ozer MK, Sahna E, Birincioglu M, Acet A. Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats. *Pharmacol. Res.* 2002;45:112-9.

УДК: 616.379-008.64

DOI: 10.12737/13297

ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ АТИПИЧНЫХ АМПУТАЦИЙ НА СТОПЕ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Т. ГВАЗАВА

*Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова,
ул. Кирочная, д.41, г. Санкт-Петербург, Россия, 191015*

Введение. Сахарный диабет является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний в мире. Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее сложных, с точки зрения патогенеза, и тяжелых осложнений СД. Синдром который характеризуется поражением изменениями всех структур нижних конечностей, на фоне которых возникают язвенно-некротические процессы. На текущий момент традиционным методом лечения осложнений СДС является ампутация нижних конечностей. Ввиду большого количества послеоперационных осложнений предпочтительными являются экономные ампутации на уровне стопы. В современных условиях в рамках первого этапа комплексного лечения пациента с гнойно-некротическим процессом в области нижних конечностей эффективным представляется восстановление магистрального артериального кровоснабжения нижних конечностей в виде открытой или эндоваскулярной ангиопластики. Наибольшую эффективность имеет реваскуляризация, выполняемая с учетом ангиосомальных зон кровоснабжения стопы.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности типичных и атипичных ампутаций на уровне стопы у больных с осложнённым течением синдрома диабетической стопы.

Материалы. Объектом исследования выступали больные сахарным диабетом (СД) 2 типа с гнойно-некротическими осложнениями СДС, проходивших лечение на хирургическом отделении СПб КК НМХЦ им. Н.И. Пирогова за период 2010-2013 гг. В исследуемую группу вошло 68 пациентов, которым были выполнены атипичные вмешательства с учётом ангиосомного кровоснабжения тканей стопы. 47 пациентам контрольной

группы проводились типичные оперативные вмешательства на уровне стопы

Методы. Объективное исследование с оценкой местного статуса, лабораторные тесты (клинический анализ крови, базовая коагулограмма, показатели углеводного обмена), ультразвуковое дуплексное исследование (УЗДИ) сосудов нижних конечностей. Всем пациентам в обязательном порядке выполнялась ангиография. Только больным, поступившим с острыми гнойными процессами в области нижних конечностей, оперативное вмешательство в виде вскрытия, дренирования гнойного очага проводилось в экстренном порядке до проведения ангиографии. В остальных случаях индивидуальные особенности нарушения кровообращения нижних конечностей определяли выбор тактики оперативного лечения. В 76% и 46% соответственно для каждой группы после ангиографии выполнялась баллонная ангиопластика для восстановления магистрального кровоснабжения.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе средняя продолжительность стационарного лечения составила $14,4 \pm 2,3$. В контрольной группе – $18,2 \pm 3,1$. Сроки госпитализации достоверно различались ($p < 0,05$), однако значительная группа больных (31 и 18 соответственно) были повторно госпитализированы в сроки от 2 до 6 недель после выписки с целью проведения аутодермопластики для закрытия послеоперационной раны.

Достоверных различий между сроками заживления послеоперационных ран и раневых поверхностей после реконструктивных вмешательств не выявлено, что может говорить о правильном выборе объема и способа выполнения операции, а также показаний к вторичному закрытию ран.

Отмечено различие в количестве повторных операций, выполненных по поводу рецидива гнойно-некротического процесса – 2 в исследуемой и 9 в контрольной группе. Повторными считались операции в случае развития деструктивного процесса до заживления исходной раны. Рецидив гнойно-некротических явлений являлся основной причиной увеличения сроков невозможности самостоятельного передвижения – $6,3 \pm 1,2$ и $13,1 \pm 3,4$ суток соответственно ($p < 0,05$). В качестве объяснения подобных результатов мы видим ведущую роль качественного кровоснабжения параульнарных тканей в заживлении послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы.

Выводы. 1. Больным с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы показано проведение предоперационной ангиографии и при необходимости ангиопластики перед выполнением оперативного вмешательства на тканях стоп.

2. Применение принципа ангиосомного кровоснабжения на основании данных УЗДГ артерий и ангиографии позволяет выбрать наиболее рациональную тактику оперативного лечения.

3. Применение атипичной техники ампутаций в области стоп после предоперационного обследования позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, сократить длительность стационарного лечения, улучшить послеоперационную мобильность и способность к самостоятельному передвижению пациентов.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, изменения вен нижних конечностей, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

TECHNIQUE OF ATYPICAL AMPUTATION OF THE FOOT IN PATIENTS WITH A COMPLICATED COURSE OF DIABETIC FOOT SYNDROME

T. GVAZAVA

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Kirochnaya street, 41, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015*

Abstract. Introduction. Diabetes mellitus is one of the most common and socially important diseases in the world. The diabetic foot syndrome is one of the most complex diseases with a view to pathogenesis and one of the most serious complications of diabetes mellitus. This syndrome is characterized by disorders and changes of all structures of lower extremities, causes the ulcerous and necrotic processes. At the current moment, a traditional method in treatment of complications of the diabetic foot syndrome is amputation of lower extremities. Due to the large number of post-operative complications, the most preferable are economic amputations at the level of foot step. In modern conditions in the first stage of complex treatment of patients with purulent-necrotic process in the lower extremities, the recovery of main arterial blood circulation of the lower extremities in the form of open or endovascular angioplasty is effective. The most effective method is revascularization performed according to angiosomes areas of blood flow in footstep.

Purpose of this study is to carry out a comparative assessment of the effectiveness of typical and atypical amputations at the level of footstep in patients with the most complicated course of the diabetic foot syndrome.

Material. The objects of this study were patients with diabetes mellitus (DM) type 2 with purulent-necrotic complications of diabetic foot, treated at the surgical department of the National N.I. Pirogov Surgical and Medical Center of the Saint-Petersburg of the SPb Clinical centre for the period 2010-2013. The main group included 68 patients. These patients were performed atypical interventions according to angiosomes blood flow to the tissues of the foot.

Operative interventions at the level of footstep were carried out to 47 patients of the control group.

Methods. An objective study to assess the local status, laboratory tests (clinical blood test, basic coagulogram, carbohydrate metabolism indexes) and duplex ultrasound study (USDI) of vessels of lower extremities were carried out. Obligatory angiography was performed in all patients. Surgical intervention in the form of dissection, drainage of purulent focus was carried out on an emergency basis prior to angiography only in patients with acute purulent processes in the lower extremities. In all other cases, the individual peculiarities of blood circulation disorder in lower extremities determined the choice of tactics of operative treatment. In 76% and 46% accordingly for each group after angiography, a balloon angioplasty was carried out for reconstruction of the main blood flow.

Results and discussion. The average duration of the in-patient treatment in study group was $14,4 \pm 2,3$. In the control group – $18,2 \pm 3,1$. Duration of hospitalization differed significantly ($p < 0.05$), but significant group of patients (31 and 18, respectively) were re-hospitalized during the period from 2 to 6 weeks after discharge from the hospital for the purpose of autodermplasty for closure of surgical wounds.

There were no significant differences between the postoperative healing time of wounds and wound surfaces after reconstructive interventions. This indicates the correct choice and method of operation, as well as indications for secondary wound closure.

The authors note the difference in number of re-operations for recurrent purulent-necrotic process (2 patients in the study group and 9 patients in the control group). Re-operation was considered in the case of a destructive process to heal the original wound. Relapse necrotic phenomena was the main cause of the increase in terms of the impossibility of independent movement and $6.3 \pm 1,2$ and 13.1 ± 3.4 days, respectively ($p < 0.05$). The authors explain these results by the fact that the leading role belongs to the qualitative blood circulation of paravulnar tissues in the postoperative wound healing in patients with diabetic foot syndrome.

Conclusions.

1. Preoperative angiography is prescribed to patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. If required, angioplasty before performing surgery on the tissues of the feet.

2. The application of the principle angiosomes blood flow on the basis of the duplex ultrasound study (USDI) of arteries and angiography allows to choose the most rational tactics of surgical treatment.

3. The use of atypical technique of amputations in the foot after preoperative examination can reduce the number of postoperative complications and the duration of inpatient treatment, to improve postoperative mobility and difficulty walking patients.

Key words: diabetic foot syndrome, varicose vein disease of the lower limbs, lower limbs vein pathology.

Введение. Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний в мире. В настоящее время, по общемировой статистике, основанной на обращаемости к врачу, насчитывается 366 млн. человек, страдающих СД (порядка 7% населения всего мира), при этом около половины всех пациентов находится в трудоспособном возрасте. Учитывая быстрые темпы распространения этого заболевания, эксперты Всемирной Диабетической Федерации прогнозируют, что количество больных СД к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 миллионов человек, т.е. будет болеть каждый 10-й житель нашей планеты [3, 5].

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее сложных, с точки зрения патогенеза, и тяжелых осложнений СД. Данный синдром характеризуется патологическими изменениями периферической нервной системы, артериального и сосудов микроциркуляторного русла, явлениями остеоартропатии. На фоне данных комплексных изменений тканей нижних конечностей возникают язвенно-некротические процессы вплоть до гангрены [1,15]. В итоге при наиболее выраженных и распространенных процессах приходится прибегать к максимально травматичным методам хирургического лечения – ампутациям нижней конечности. При этом леталь-

ность в результате высоких ампутаций достигает 50%.

В Санкт-Петербурге за 2011 по данным Центра Диабетической стопы (в центре наблюдается 31000 больных с СДС) выполнено 628 ампутаций, 53% из них – высокие ампутации. [4] Показаниями к ампутации являются: прогрессирующая гангрена стопы, хронический остеомиелит с обширной деструкцией костей, обширные дефекты мягких тканей, нарушение опороспособности стопы без возможности ее восстановления, критическая ишемия нижних конечностей IIIb-IV степени. Больным СД также выполняются ампутации и в плановом порядке, в частности, с целью изменения конфигурации стопы с образованием точек избыточного давления (и развитие трофической язвы), при хроническом остеомиелите костей стопы или наличии обширного поверхностного дефекта мягких тканей. [2] Следует отметить, что предпочтительными являются экономные ампутации на уровне стопы, так как пятилетняя выживаемость у пациентов, перенесших высокие ампутации, составляет от 28 до 32%, а риск контралатеральной ампутации в течение 2 лет 40-50% [12,17].

К высоким ампутациям относятся ампутации на уровне голени и бедра. С учетом дистального типа поражения сосудов и атрофических изменений мягких тканей наиболее часто на голени ампутации

производятся в верхней трети с формированием заднего кожно-мышечного лоскута. При тяжелом общем состоянии больного выполняются гильотинные ампутации на уровне бедра, при которых производится отсечение конечности без выкраивания лоскутов, гемостаза и ушивания раны. К экономным ампутациям стопы относятся ампутации пальцев стопы, трансметатарсальная ампутация стопы, ампутация по Лисфранку и Шопару. Зачастую операции носят характер атипичных ампутаций, сочетая в себе комбинацию оперативных приемов [6,8-11].

Выбор уровня ампутации определяется уровнем поражения артериального русла. В современных условиях в рамках первого этапа комплексного лечения пациента с гнойно-некротическим процессом в области нижних конечностей эффективным представляется восстановление магистрального артериального кровоснабжения нижних конечностей. Оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей возможно разделить на: традиционные (открытые) и эндоваскулярные. При поражении подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного возможно выполнение шунтирующих операций или выполнение протезирования соответствующего участка магистральной артерии. Выбор такого оперативного пособия эффективен для пациентов с проксимальным поражением артериального русла нижних конечностей, то есть атеросклеротическими стенозами и окклюзиями в сочетании с дистальной ангиопатией, вызванной наличием сахарного диабета. С другой стороны, шунтирующие операции у пациентов с СДС при периферической ангиопатии малоэффективны — увеличенный объем магистрального кровотока встречает сопротивление ригидного микроциркуляторного русла и измененных по сходному с капиллярами типу вен нижних конечностей [7,16].

В последнее время наиболее эффективным методом лечения макроангиопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы являются эндоваскулярные методы. В случае поражения сосудов ниже бедренной артерии, что характерно для периферической диабетической макроангиопатии, операцией выбора является транслуминальная баллонная ангиопластика. При наличии очага гнойно-некротической деструкции на стопе реваскуляризация выполняется с учетом ангиосомальных зон кровоснабжения стопы. Несмотря на обилие анастомозов между конечными отделами артерий стопы, клинические наблюдения указывают, что макроангиопатия приводит к их недостаточности. Концепция ангиосомы позволяет производить экстренную реваскуляризацию артерий причинной зоны. При этом ликвидация окклюзии в проксимальном участке питающего сосуда как антероградным способом (со стороны бедренных сосудов), так и ретроградным способом при катетеризации сосудов стопы. С позиции ангиосомальной концепции, необходимо вос-

становить кровоток либо напрямую из основного питающего сосуда, либо посредством восстановления коллатерального пути [14,17].

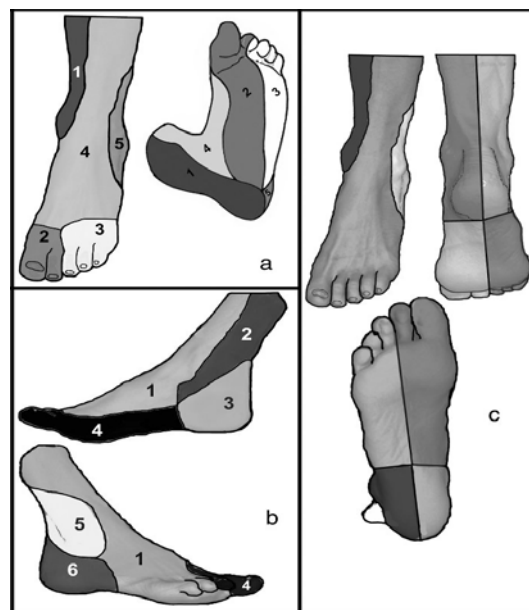


Рис. 1. Схема артериального кровоснабжения согласно ангиосомальной теории [13]

Поводом для проведения настоящего исследования послужила идея о необходимости выполнения оперативных вмешательств, производимых для санации гнойно-некротического процесса на нижних конечностях, только на хорошо кровоснабжаемых тканях с целью профилактики рецидива воспалительно-некротических осложнений.

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности типичных и атипичных ампутаций на уровне стопы у больных с осложнённым течением синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования выступали больные СД 2 типа с гнойно-некротическими осложнениями СДС, проходивших лечение на хирургическом отделении СПбКК НМХЦ им. Н.И. Пирогова за период 2010-2013 гг. В исследуемую группу вошло 68 пациентов, которым были выполнены атипичные вмешательства с учётом ангиосомного кровоснабжения тканей стопы, 47 пациентам контрольной группы проводились типичные оперативные вмешательства на уровне стопы (экзартикуляции пальцев с медиальной или латеральной стороны, «клешневидная» резекция 2-4 пальцев, трансметатарсальная ампутация по Шарпу, экзартикуляция по Лисфранку и Шопару). Исследуемая и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту, форме течения СДС и степени тяжести осложнений (а также локализации гнойно-некротических процессов). В исследование вошли пациенты с нейро-ишемической формой СДС, поскольку пациенты с нейропатической формой СДС в

мероприятиях по восстановлению магистрального кровотока – не нуждаются.

Объективное исследование с оценкой местного статуса, лабораторные тесты (клинический анализ крови, базовая коагулограмма, показатели углеводного обмена), *ультразвуковое дуплексное исследование* (УЗДИ) сосудов нижних конечностей. Всем пациентам в обязательном порядке выполнялась ангиография. Только больным, поступившим с острыми гнойными процессами в области нижних конечностей, оперативное вмешательство в виде вскрытия, дренирования гнойного очага проводилось в экстренном порядке до проведения ангиографии. В остальных случаях индивидуальные особенности нарушения кровообращения нижних конечностей определяли выбор тактики оперативного лечения. В 76 и 46% соответственно для каждой группы после ангиографии выполнялась баллонная ангиопластика для восстановления магистрального кровоснабжения.

Результаты и их обсуждение. В качестве оценки результатов лечения изучались следующие параметры: продолжительность стационарного лечения, частота выполнения повторных оперативных вмешательств по причине рецидива местного деструктивного процесса, способность к самостоятельному передвижению без помощи средств поддержки.

В исследуемой группе средняя продолжительность стационарного лечения составила $14,4 \pm 2,3$. В контрольной группе – $18,2 \pm 3,1$. Сроки госпитализации достоверно различались ($p < 0,05$), однако значительная группа больных (31 и 18 соответственно) были повторно госпитализированы в сроки от 2 до 6 недель (в зависимости от скорости появления полноценных грануляций и признаков краевой эпителизации) после выписки с целью проведения аутодермопластики для закрытия послеоперационной раны. Мы полагаем, что технология выполнения как типичных, так и атипичных вмешательств, в целом ряде случаев подразумевает открытое ведение послеоперационной раны. Сроки госпитализации для пластики раны не превышали 8 дней во всех случаях. Тем не менее, при наличии достаточного количества хорошо кровоснабжаемых мягких тканей, из которых можно сформировать лоскуты, операция оканчивалась наложением первичных швов и послеоперационным диспансерным наблюдением. Количество прооперированных больных приведено на рис. 2 и 3.

Достоверных различий между сроками заживления послеоперационных ран и раневых поверхностей после реконструктивных вмешательств не выявлено, что может говорить о правильном выборе объема и способа выполнения операции, а также показаний к вторичному закрытию ран.

Отмечено различие в количестве повторных операций, выполненных по поводу рецидива гнойно-некротического процесса – 2 в исследуемой и 9 в контрольной группе. Повторными считались опера-

ции в случае развития деструктивного процесса до заживления исходной раны. Рецидив гнойно-некротических явлений являлся основной причиной увеличения сроков невозможности самостоятельного передвижения – $6,3 \pm 1,2$ и $13,1 \pm 3,4$ суток соответственно ($p < 0,05$). В качестве объяснения подобных результатов мы видим ведущую роль качественного кровоснабжения паравульнарных тканей в заживлении послеоперационных ран у больных с СДС.



Рис. 2. Атипичные операции на нижних конечностях, выполненные пациентам исследуемой группы



Рис. 3. Типичные операции на нижних конечностях, выполненные пациентам контрольной группы.

Выводы:

1. Больным с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы показано проведение предоперационной ангиографии и при необходимости ангиопластики перед выполнением оперативного вмешательства на тканях стоп.

2. Применение принципа ангиосомного кровоснабжения на основании данных УЗДГ артерий и ангиографии позволяет выбрать наиболее рациональную тактику оперативного лечения.

3. Применение атипичной техники ампутаций в области стоп после предоперационного обследования позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, сократить длительность стационарного лечения, улучшить послеоперационную мобильность и способность к самостоятельному передвижению пациентов (используя средства ортопедической разгрузки).

Литература

1. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // Лечащий врач. 1998. № 2. С. 7–10.
2. Бреговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г., Карпов О.И. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. М.; СПб.: «Диля», 2004. 263 с.
3. Варшавский И.М., Шабанов Н.Я., Боклин А.А. «Диабетическая стопа» травматолого-ортопедическая проблема // Анналы травматол. ортопед. 1997. № 3-4. С. 17–20.
4. Результаты реализации подпрограммы «сахарный диабет» федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Под редакцией. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва. 2012. 144 с.
5. Светухин А.М., Земляной А.Б., Митиш В.А. Синдром диабетической стопы Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». Москва: Медицина, 1996.
6. Смирнов Г.А. Особенности тактики хирургического лечения синдрома диабетической стопы на основании клинко-анатомического состояния венозной системы нижних конечностей.: автореф. дис. ... к-та мед. наук. СПб., 2013. 21 с.
7. Удовиченко О.В. Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 107–112.
8. Чиглашвили Д.С. Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тула: Тульский государственный университет, 2004.
9. Чиглашвили Д.С. Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тула: Тульский государственный университет, 2004.
10. Чиглашвили Д.С. Предотвращение ампутаций конечностей у больных в случае «диабетической стопы» // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8. № 2. С. 70.
11. Aulivola B., Hile C.N., Hamdan A.D., Sheahan M.G., Veraldi J.R., Skillman J.J., Campbell D.R., Scovell S.D., LoGerfo F.W., Pomposelli F.B., Major Jr. lower extremity amputation: outcome of a modern series. // Arch Surg. 2004. 139. P. 395–399.
12. Fernández-Samos Gutiérrez R. The angiosome model in the revascularization strategy of critical limb ischemia // Angiología. 2012. 64(4). P. 173–182.
13. Graziani L., Silvestro A., Bertone V., Mana-

- ra E., Andreini R., Sigala A., Mingardi R., De Giglio R. Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity // European Journal of Vascular & Endovascular surgery. 2007. Vol. 33, Issue 4. P. 453–460.
14. Heller G., Gunster C., Swart E. The frequency of lower limb amputations in Germany // Dtsch. Med. Wochenschr. 2005. Vol. 28-29. P. 1689–1690.
15. Nilesh N. Balar, Ranjith Dodla, Parind Oza, Parth N. Patel, Mayank Patel. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease // Endovascular Today – August. 2011. P. 61–64.
16. Tentolouris N., Al-Sabbagh S., Walker M.G., Boulton A.J., Jude E.B. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study // Diabetes Care. 2004. 27. P. 1598–1604.
17. Tosaka A., Soga Y., Iida O., Ishihara T., Hirano K., Suzuki K., Yokoi H., Nanto S., Nobuyoshi M. Restenotic Patterns After Femoropopliteal Stenting // JACC. 2012. Vol. 59, No. 1. P. 16–23.

References

1. Antsiferov MB, Galstyan GR, Tokmakova AYU. Algoritmy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki sindroma diabeticheskoy stopy. Lechashchiy vrach. 1998;2:7-10. Russian.
2. Bregovskiy VB, Zaytsev AA, Zalevskaya AG, Karpov OI. Porazheniya nizhnikh konechnostey pri sakharnom diabete. Moscow; SPb.: «Dilya»; 2004. Rus-sian.
3. Varshavskiy IMShabanov NYa, Boklin AA. «Diabeticheskaya stopa» travmatologo-ortopedicheskaya problema. Annaly travmatol. orto-ped. 1997;3-4:17-20. Russian.
4. Rezul'taty realizatsii podprogrammy «sakharnyy diabet» federal'noy tselevoy programmy «preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami 2007-2012 gody». Pod redaktsiyey. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy. Moscow; 2012. Rus-sian.
5. Svetukhin AM, Zemlyanoy AB, Mitish VA. Sindrom diabeticheskoy stopy Trudy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki porazheniy nizhnikh konechnostey u bol'nykh sakharnym diabetom». Moscow: Meditsina; 1996. Russian.
6. Smirnov GA. Osobennosti taktiki khirurgicheskogo lecheniya sindroma diabeticheskoy stopy na osnovanii kliniko-anatomicheskogo sostoyaniya venoznoy sistemy nizhnikh konechnostey [dissertation]. Sankt-Peterburg (Leningrad region). 2013. Russian.
7. Udovichenko OV. Effektivnost' ambulatornogo lecheniya sindroma diabeticheskoy stopy v povsednevnoy praktike kabineta «Diabeticheskaya stopa»: kogortnoe issledovanie. Sakharnyy diabet. 2014;3:107-12. Russian.
8. Chiglashvili DS. Organosokhranyayushchie operatsii v kompleksnom lechenii bol'nykh s sindromom diabeticheskoy stopy [dissertation]. Tula (Tula region):

Tul'skiy gosudarstvennyy universi-tetzh 2004. Russian.

9. Chiglashvili DS. Organosokhranyayushchie operatsii v kompleksnom lechenii bol'nykh s sindromom diabeticheskoy stopy [deissertation]. Tula (Tula region): Tul'skiy gosudarstvennyy uni-versitet; 2004. Russian.

10. Chiglashvili DS. Predotvrashchenie amputa-tsiy konechnostey u bol'nykh v sluchae «diabeticheskoy stopy». Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(2):70. Russian.

11. Aulivola B, Hile CNHamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, Campbell DR, Scovell SD, LoGerfo FW, Pomposelli FB, Major Jr. lower extremity amputation: outcome of a modern series. Arch Surg. 2004;139:395-9.

12. Fernández-Samos Gutiérrez R. The angiosome model in the revascularization strategy of critical limb ischemia. Angiología. 2012;64(4):173-82.

13. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, De Giglio R. Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot

Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. European Journal of Vascular & Endovascular surgery. 2007;33(4):453-60.

14. Heller G, Gunster C, Swart E. The frequency of lower limb amputations in Germany. Dtsch. Med. Wochenschr. 2005;28-29:1689-90.

15. Nilesh N. Balar, Ranjith Dodla, Parind Oza, Parth N. Patel, Mayank Patel. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease. Endovascular Today – August. 2011.

16. Tentolouris N, Al-Sabbagh S, Walker MG, Boulton AJ, Jude EB. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study. Diabetes Care. 2004;27:1598-604.

17. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Nanto S, Nobuyoshi M. Restenotic Patterns After Femoropopliteal Stenting. JACC. 2012;59(1):16-23.

УДК: 612.824.5

DOI: 10.12737/13298

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

И.А. ВЫШЛОВА, С.М. КАРПОВ, А.Э. АПАГУНИ

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава РФ ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Ставрополя», ул. Ленина 456/1-79, г. Ставрополь, Россия, 355029, e-mail: Irisha2801@yandex.ru

Аннотация. Изучено развитие синдрома когнитивных нарушений и его динамика у пациентов молодого возраста, перенесших сотрясение головного мозга в остром, промежуточном и отделенном периодах травматической болезни головного мозга в зависимости от метода лечения. Отмечено, что для выявления травматической энцефалопатии решающее значение имеет ранняя оценка когнитивных функций: внимания, памяти, речи, быстрой и правильности реакций. Проведено разделение выявленных когнитивных нарушений на легкие, умеренные и выраженные. Наиболее информативными в диагностике синдрома когнитивных нарушений были нейропсихологические тесты. Установлено, что при применении препарата фенотропил в структуре синдрома когнитивных нарушений увеличивался процент легких форм в сочетании со снижением умеренных и выраженных проявлений, что позволяет говорить о регрессирующем характере течения данного синдрома. При проведении симптоматической терапии в контрольной группе происходило снижение легких когнитивных нарушений с нарастанием умеренных и выраженных форм данного синдрома, что говорит о прогрессирующем типе течения данного синдрома в отдаленном периоде травматической болезни. Доказана эффективность препарата фенотропил в предотвращении развития стойких последствий перенесенной травмы, в том числе прогрессирования синдрома когнитивных нарушений.

Ключевые слова: сотрясение головного мозга, травматическая энцефалопатия, фенотропил.

DYNAMICS OF COGNITIVE DISORDERS IN DIFFERENT PERIODS OF TRAUMATIC BRAIN DISEASE DEPENDING ON THE TREATMENT

I.A. VYSHLOVA, S.M. KARPOV, A.E. APAGUNI

Stavropol State Medical University Stavropol City Hospital of Emergency, Lenin st. 456/1-79, Stavropol city, Russia, 355029, e-mail: Irisha2801@yandex.ru

Abstract. The development of the syndrome of cognitive disorders and its dynamics in young patients after concussion in the acute, intermediate and remote periods of traumatic disease of the brain depending on the method of treat-

ment was studied. To define traumatic encephalopathy, it is necessary an early assessment of cognitive functions: attention, memory, speech, rapid reactions. The cognitive disorders were divided on mild, moderate and severe. The most informative in the diagnosis of syndrome of cognitive disorders were neuropsychological tests. The use of the Phenotropil increases the percentage of mild forms in combination with the reduction of moderate and severe symptoms in structure of the syndrome of cognitive disorder, thus regressive type of this syndrome was noted. In the control group, mild cognitive disorders with increasing moderate and severe forms of this syndrome decreases at the symptomatic therapy. This indicates about progressive type of this syndrome in a remote period of traumatic disease. The authors prove the effectiveness of the Phenotropil in prevention of the development of persistent effects of trauma, including the progression of the cognitive disorders syndrome.

Key words: concussion, traumatic encephalopathy, the Phenotropil.

В последние годы все большее внимание неврологи и врачи других специальностей уделяют нарушениям когнитивных функций при различных заболеваниях головного мозга, которые являются таким же основополагающим неврологическим симптомом, важным для синдромальной, топической и нозологической диагностики заболеваний нервной системы, как и двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения [2,4,7]. Кроме того нарушения когнитивных функций значительно ухудшает качество жизни больных молодого возраста, что делает эту проблему особенно актуальной.

Для выявления *травматической энцефалопатии* (ТЭ) решающее значение имеет ранняя оценка когнитивных функций: внимания, памяти, речи, скорости и правильности реакций. Облигатными для *сотрясения головного мозга* (СГМ) являются явления когнитивного дефицита: нарушения памяти, внимания, прогнозирования, принятия решений модально-неспецифического характера [1,4,5,7], которые многими врачами недооцениваются или не принимаются во внимание. В связи с этим существует необходимость оценить степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов молодого возраста, перенесших СГМ в остром и промежуточном периоде *травматической болезни* (ТБ) головного мозга [3,6].

Цель исследования – оценка и сравнительная характеристика синдрома когнитивных нарушений у пациентов молодого возраста, перенесших СГМ в остром промежуточном и отдаленном периоде травматической болезни головного мозга в зависимости от метода лечения.

Объекты и методы исследования. Обследовано 43 больных (25 мужчин, 18 женщин), для проведения лечения и изучения полученных результатов было сформировано 2 группы больных – основная и контрольная. Основная группа, пациентам которой с первого дня травмы проводилась медикаментозная терапия, включала 21 человек, из которых 13 больных (64%) были мужского пола, 8 (36%) – женского. Больным данной группы с первого дня травмы назначался фенотропил по 100 мг 1 раз в день на протяжении 30 дней, повторные курсы через месяц, через 6 месяцев и в дальнейшем 2 раза в год на протяжении двух лет. Контрольная группа, пациентам которой проводилась симптоматическая терапия,

направленная на коррекцию возникших патологических симптомов, состояла из 22 человек, из которых 13 больных (61%) были мужского пола, 9 пациентов (39%) – женского.

Обе группы исследуемых практически не отличались по соотношению мужчин и женщин, возрасту, социальному положению, срокам поступления, длительности пребывания в стационаре и тяжести ЧМТ, что позволяет констатировать их репрезентативность и проводить сравнительную характеристику клинического течения, эффективности лечебных мероприятий и исходов изучаемого вида травмы.

В диагностическом комплексе использовались: клинико-неврологическое обследование; обзорная *краниография*; нейровизуальные исследования – компьютерная *томография* (КТ); нейрофизиологические (ЭЭГ, ЭКГ, УЗДГ) исследования; шкала комы Глазго; нейропсихологические тесты: *адаптированный короткий тест умственных способностей Ходкинсона* (НМТ-10), *адаптированный тест «ориентация - память - концентрация внимания»* (ИМСТ-10), *адаптированный тест запоминания 10 слов* (ЗаС-10), *тест рисования часов* (РиЧ-10), *госпитальная шкала тревоги и депрессии* (HADS - 14), *визуальная аналоговая шкала боли* (ВАШ – 10), *анкета балльной оценки субъективных характеристик сна* (ОСХС – 6). Метод математического анализа.

Результаты и их обсуждение. Рентгенологические, нейрофизиологические, нейровизуальные исследования специфических данных в остром и промежуточном периоде СГМ как у больных основной, так и у больных контрольной группы не выявили. Наиболее информативными в диагностике синдрома когнитивных нарушений были нейропсихологические тесты.

Более чувствительным в плане выявления синдрома когнитивных нарушений оказался тест ЗаС-10, наименее информативным – тест РиЧ-10. Отмечено снижение частоты встречаемости синдрома когнитивных нарушений у пациентов основной группы в остром периоде СГМ по данным всех нейропсихологических тестов (статистически достоверно по данным РиЧ-10 с 56% до 35% при $p < 0,05$), кроме теста ЗаС-10, при использовании которого частота данного синдрома оставалась практически неизменной на протяжении всего указанного периода. У пациентов контрольной группы при использовании теста

HADS-14 на протяжении острого периода отмечалось увеличение частоты встречаемости синдрома когнитивных нарушений (с 75% до 80%), тогда как по данным других тестов частота данного синдрома оставалась без изменений.

В промежуточном периоде в структуре синдрома когнитивных нарушений преобладали легкие формы, которые отмечены в среднем у 14 (68%) пациентов основной группы и у 15 (68%) контрольной, на втором месте – умеренные когнитивные нарушения, выявленные у 4 (20%) пациентов основной и контрольной групп, реже всего встречались выраженные расстройства, обнаруженные у 3 (12%) пациентов основной и контрольной групп.

Так в результате исследования в остром периоде СГМ легкие когнитивные нарушения по данным 5 тестов в среднем были выявлены у 12 (56%) больных основной группы и у 14 (62%) – в контрольной, умеренные – у 6 (29%) больных основной группы, у 5 (23%) – в контрольной, выраженные – у 3 (15%) больных основной группы, у 3 (15%) – в контрольной.

Суммарная характеристика частоты встречаемости синдрома когнитивных нарушений в различные периоды ТБ графически представлена на рис.

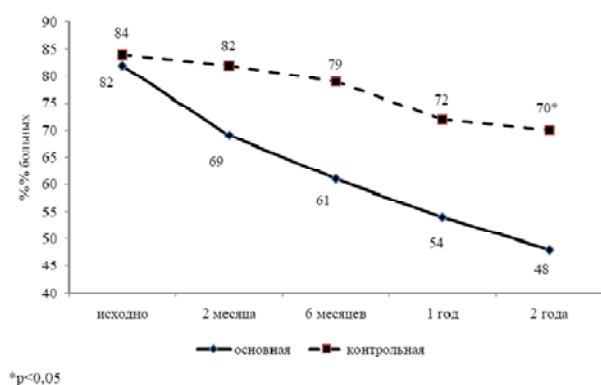


Рис. Суммарная динамика синдрома когнитивных нарушений при ТЭ по данным различных нейропсихологических тестов в различные периоды ТБ

Данные рис. показывают на статистически достоверный регрессирующий характер течения данного синдрома у пациентов основной группы, и медленное снижение частоты встречаемости когнитивных нарушений до 1 года с последующей стабилизацией показателей до конца исследования в контрольной группе пациентов.

На протяжении всего периода исследования выявлены следующие различия в структуре синдрома когнитивных нарушений, которые представлены в табл.

Из данных табл. видно, что у пациентов основной группы на протяжении всего исследования в структуре синдрома когнитивных нарушений отмечается нарастание легких форм данного синдрома в сочетании со снижением умеренных и выраженных проявлений. Тогда как у больных контрольной груп-

пы в промежуточном периоде ТБ по сравнению с острым в структуре синдрома когнитивных нарушений вначале увеличивалось количество легких когнитивных нарушений (62% исходно до 68% через 2 месяца при $p>0,05$), но на протяжении отдаленного периода происходило снижение легких форм указанного синдрома до 52%. В промежуточном периоде отмечалось снижение умеренных форм синдрома когнитивных нарушений (с 23% исходно до 20% через 2 месяца при $p>0,05$) и выраженных его проявлений (с 15% исходно до 12% через 2 месяца при $p>0,05$), в отдаленном периоде наступало увеличение умеренных проявлений до 34%, выраженных до 14%.

Таблица

Динамика структуры синдрома когнитивных нарушений по данным различных нейропсихологических тестов в различные периоды ТБ

Степень выраженности	Количество больных (%) и сроки наблюдения									
	Период наблюдения		Исходно		2 месяца		6 месяцев		1 год	
Группа больных	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К
Легкие	56*	62*	68*	68*	68*	61*	69*	56	70*	52
Умеренные	29	23	20	20	19	25	22	32	8	34
Выраженные	15	15	12	12	13	14	9	12	8	14

Примечание: * – $p<0,05$

У пациентов основной группы на протяжении различных периодов ТБ в структуре синдрома когнитивных нарушений увеличивался процент легких форм в сочетании со снижением умеренных и выраженных проявлений, что позволяет говорить о регрессирующем характере течения данного синдрома. В контрольной группе в промежуточном периоде ТБ, по сравнению с острым периодом, в структуре синдрома когнитивных нарушений увеличивалось количество легких когнитивных нарушений, однако на протяжении отдаленного периода происходило снижение легких форм указанного синдрома. При этом количество умеренных и выраженных форм данного синдрома в промежуточном периоде снижалось с последующим нарастанием данных форм на протяжении отдаленного периода. На протяжении промежуточного периода отмечалась некоторая стабилизация когнитивных функций с последующим медленным нарастанием их в отдаленном периоде, что говорит о прогрессирующем типе течения данного синдрома в отдаленном периоде ТБ.

Проведенный корреляционный анализ не выявил достоверную зависимость между длительностью патологического процесса и степенью выраженности когнитивных нарушений.

Заключение. Таким образом, выявленные когнитивные нарушения были разделены на легкие, умеренные и выраженные. Использование способа первичной профилактики ТЭ с применением пре-

парата фенотропил позволяет снизить риск развития патологических реакций, запускаемых СГМ в ранние сроки, предупредить дальнейшее развитие стойких последствий перенесенной травмы, в том числе и синдрома когнитивных нарушений.

Литература

1. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В., Шоломов И.И., Соловых Н.Н. К вопросу о диагностике сотрясения головного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2003. Т.103, №2. С. 50–53.
2. Вышлова И.А., Стародубцев А.И., Стародубцев А.А. Профилактика травматической энцефалопатии, развившейся после сотрясения головного мозга // Вестник Российской военно-медицинской академии: приложение. 2009. №1 (25). С. 571–572.
3. Жеребцова В.А., Хадарцев А.А. Механизмы организации и коррекции высших психических функций // В сб. «Медицинские аспекты квалитологии». Львов, 2003. С. 147–154.
4. Карпов С.М. Нейрофизиологические аспекты детской ЧМТ. Ставрополь, 2010. 189 с.
5. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Москва: Антидор, 2002. Т.3. 632 с.
6. Кураев Г.А., Купченко Г.И., Хадарцев А.А., Рачков А.К., Панфилов О.П., Тарарина Л.Ф., Цыганков Б.Д., Чемерис Н.К., Яшин А.А., Веневцева Ю.Л., Воробьев В.В., Ковалев Г.И., Крюков В.И., Малыгин В.Л., Мельников А.Х., Морозов В.Н., Протопопов А.А., Пустовалов А.П., Субботина Т.И., Шкарин В.В., Венкина И.В., Гапеев А.Б., Жеребцова В.А., Якушина В.С., Иванова М.А., Киркина Н.Ю. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть I. Внешние воздействия на биологические и медицинские системы / Под ред. А.А.Хадарцева. Тула: Изд-во ТулГУ, 2000. 320 с.

7. Стародубцев А.А. Травматическая энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Ставрополь, 2008. 30 с.

References

1. Voskresenskaya ON, Tereshchenko SV, Sholomov II, Solovykh NN. K voprosu o diagnostike sotryaseniya golovnogogo mozga. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. 2003;103(2):50-3. Russian.
2. Vyshlova IA, Starodubtsev AI, Starodubtsev AA. Profilaktika travmaticheskoy entsefalopatii, razvivsheysya posle sotryaseniya golovnogogo mozga. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii: prilozhenie. 2009;1(25):571-2. Russian.
3. Zherebtsova VA, Khadartsev AA. Mekhanizmy organizatsii i korrektsii vysshikh psikhicheskikh funktsiy. V sb. «Meditsinskie aspekty kvalitologii». L'vov; 2003. Russian.
4. Karpov SM. Neyrofiziologicheskie aspekty detskoy ChMT. Stavropol'; 2010. Russian.
5. Kononov AN, Likhterman LB, Potapov AA. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme. Moscow: Antidor; 2002. T.3. Russian.
6. Kuraev GA, Kutsenko GI, Khadartsev AA, Rachkov AK, Panfilov OP, Tararina LF, Tsygankov BD, Chemeris NK, Yashin AA, Venevtseva YuL, Vorob'ev VVKovalev GI, Kryukov VI, Malygin VL, Mel'nikov AKh, Morozov VN, Protopopov AA, Pustovalov AP, Subbotina TI, Shkarin VV, Venkina IV, Gapeev AB, Zherebtsova VA, Yakushina VS, Ivanova MA, Kirkina NYu. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' I. Vneshnie vozdeystviya na biologicheskie i meditsinskie sistemy / Pod red. A.A.Khadartseva. Tula: Izd-vo TulGU; 2000. Russian.
7. Starodubtsev AA. Travmaticheskaya entsefalopatiya (klinika, diagnostika i lechenie). Stavropol'; 2008. Russian.

УДК: 616-009.12

DOI: 10.12737/13299

УПРАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ВЫЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ВЫСОКОГО РИСКА И РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Ю.А. ТЮКОВ, Т.Н. ВОРОНЦОВ, В.В. ТЕРИНОВА, А.Е. МАНОЙЛОВ, А.А. КОТОВ

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации,
ул. Воровского, 64, г. Челябинск, Челябинская область, Уральский федеральный округ, Россия, 454092*

Аннотация. Представлены результаты обследования 289 пациентов выбранных случайным методом из числа 2516 состоящих более трёх лет на диспансерном наблюдении у терапевтов и кардиолога по поводу артериальной гипертензии, которая у 102 пациентов сочеталась с тяжелой хронической ишемической болезнью сердца, у 80 случаев с выраженной хронической сердечной недостаточностью и у оставшихся больных – с фибрилляцией предсердий. В качестве базы исследования взята муниципальная поликлиника г. Челябинска, обслуживающая 80,5 тыс. человек территориального взрослого населения. Инструментом сбора данных стала разработанная унифицированная карта с инструкцией по применению. По результатам аудита диспансерного наблюдения больных артериальной гипертензией очень высокого риска, проведенного в муниципальной поликлинике г. Челя-

бинска установлено, что меры по снижению риска осложнений проводятся не в должном объеме. Полный контроль артериального давления достигнут у 54,7% больных, статины регулярно принимали чуть больше половины (52,9%), инструментальная диагностика носит ограниченный характер: УЗИ сонных артерий проведено у 11,1%, эхокардиография – у 62,3% пациентов. По итогам аудита больным на приеме сделана коррекция проводимой профилактики осложнений гипертонии. Предлагается способ повышения качества ведения больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, профилактика осложнений, факторы риска, многофакторная профилактика возможных осложнений артериальной гипертонии.

MANAGEMENT CONTROL OF IDENTIFICATION OF HYPERTENSION IN HIGH-RISK AND QUESTION DECISION OF PREVENTION

Yu.A. TYUKOV, T.N. VORONTSOV, V.V. TERINOVA, A.E. MANOILIV, A.A. KOTOV

Chelyabinsk State Medical Academy, st. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Chelyabinsk region, Ural Federal District, Russia, 454092

Abstract. The authors present the results of the examination of 289 patients randomly selected from among 2516 people who are under therapist's and cardiologist's supervision on arterial hypertension for more than three years. Arterial hypertension is associated with severe chronic ischemic heart disease (IHD) in 102 patients and with severe chronic heart failure in 80 patients. In other cases, the disease is combined with atrial fibrillation. The research base is a municipal clinic of Chelyabinsk, providing services for 80.5 thousand adults. Research data tool is developed unified card with instructions for use. The audit results of clinical observations show there is an insufficient volume of measures taken to reduce the risk of complications. Full control of blood pressure has been reached 54.7% of patients, slightly more than half of patients taking the statins regularly (52.9%). Instrumental diagnostics is limited: ultrasound of the carotid arteries – in 11.1%, echocardiography – in 62.3% of patients. Correction to prevent complications of hypertension in patients is carried out. The authors propose a method to improve the quality of medical services to patients.

Key words: hypertension, prevention of complications, risk factors, multi-factorial prevention of arterial hypertension complications.

Введение. В последние десятилетия сложился значительный массив информации о распространённости и профилактике кардиоваскулярной патологии, что требует трансформации научных сведений в практическую плоскость. Опыт ряда стран, где это удалось сделать, свидетельствует о значительных достижениях при организации кардиологических центров, кардиологических кабинетов и повышении роли врачей общей практики.

Повышенное артериальное давление наряду с гиперлипидемией относится к числу ведущих сосудистых факторов риска. Артериальная гипертония (АГ) – маркер контроля цереброваскулярных заболеваний в обществе, фактор риска фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [5]. Исход многих сердечно-сосудистых расстройств одинаков – сердечная недостаточность. В настоящее время имеется все больше убедительных доказательств единства подходов к лечению и профилактике инсульта и коронарной болезни сердца. На практике у пациентов часто одновременно выявляются два-три и более факторов рисков, большинство из которых взаимосвязаны [4]. Профилактика сосудистых факторов рисков предотвращает одновременно несколько заболеваний (внезапную смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечную недостаточность [6].

Определение уровня риска (стратификация) и последующее его снижение – составная часть тактики ведения больных с АГ [2], что подчеркивает актуальность изучения причин неэффективного управ-

ления сосудистыми факторами риска у этих больных. Установлено, что система профилактических мер несовершенна в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, так как врачи обучены лечить симптомные заболевания [3]. Адекватный контроль модифицируемых факторов рисков, эффективное использование профилактической терапии наталкиваются на множество препятствий, часто врачи-терапевты недооценивают причинно-следственную связь АГ с исподволь развивающимися сосудистыми поражениями [7], а в качестве индикаторов грядущих кардиоваскулярных осложнений АГ используют только клинические события – гипертонические кризы [1].

Цель исследования – оценить состояние профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериальной гипертонией очень высокого риска и модифицировать проведение у больных превентивных мероприятий. Задачи исследования:

1. Выявить объем диагностики кардиоваскулярных факторов риска и установить уровень их контроля в амбулаторно-поликлинических условиях.
2. Совершенствовать управление системой профилактики кардиоваскулярных осложнений артериальной гипертонии.

Материалы и методы исследования. В качестве базы исследования взята муниципальная поликлиника г. Челябинска, обслуживающая 80,5 тыс. человек территориального взрослого населения. Инструментом сбора данных стала разработанная унифициро-

ванная карта с инструкцией по применению. Методика аудита проведена с учетом известных рекомендаций [3]. Исследование проводилось во второй половине 2011 года, группа лиц, отобранная для обследования – 289 пациентов, формировалась случайной выборкой из числа состоящих на диспансерном наблюдении у терапевтов – 2230 человека и у кардиолога – 286. Степень контроля АГ, определение категории риска проводилось согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2]. Срок диспансерного наблюдения превышал 3 года, мужчины составили – 128 человек, женщины – 161, средний возраст обследованных 67,2 года. АГ у 102 пациентов сочеталась с тяжелой хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), в 80 случаев с выраженной хронической сердечной недостаточностью, и у оставшихся больных – с фибрилляцией предсердий. После аудита проводимые больному превентивные мероприятия при необходимости корректировались. Прописывались подходящие медикаменты для вторичной и третичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, изменялись дозы принимаемых ранее лекарств, назначались дополнительные инструментальные и лабораторные обследования, проводились разъяснительные беседы о имеющихся у пациентов сосудистых факторах рисков. Критериями наличия и степени контроля кардиоваскулярного фактора риска являлись нормативные показатели национальных клинических рекомендаций: ожирение – индекс массы тела >30 кг/м², избыточный вес – индекс массы тела $>24,9$ кг/м², гиперхолестеринемия – $\geq 4,5$ ммоль/л, контроль гипертензии – артериальное давление (АД) $\leq 140/90$ мм Нг, для лиц с сахарным диабетом АД $< 130/80$ мм Нг [2].

Результаты и их обсуждение. Терапия АГ, целевой уровень АД, конечные цели лечения, необходимость назначения дополнительной медикаментозной профилактики – все это зависит от рассчитываемого по Фремингемской модели [2] общего сердечно-сосудистого риска, который определяется после завершения полного обследования пациента. Наиболее распространенными кардиоваскулярными биологическими факторами риска у обследуемых были: перенесенный инсульт (8,7%) и инфаркт миокарда в анамнезе (31,1%), повышение общего холестерина сыворотки (ОХС) крови (68,5%), сахарный диабет (43,0%). Среди пациентов (36,2%) преобладали лица с тремя и более сердечно-сосудистыми факторами риска, из них 19,7% человек имели пять и более факторов риска. Из поведенческих факторов риска доминировали – ожирение (44,3%) и курение (18,3%), распространенное главным образом у мужчин.

Стратифицировать больного АГ к той или иной группе риска, выбрать эффективный препарат – первый начальный и не всегда простой этап ведения пациентов с АГ. Так из показанных в данной диспансерной группе больных инструментальных исследо-

ваний только электрокардиография (ЭКГ) проведена в 100% случаев, определение ОХС сделано только в 98,3%, результаты липидограммы имелись всего лишь в 14,2% амбулаторных картах при этом фенотипирование гиперлипотеинемии (ГЛП) лечащими врачами не выполнено ни в одном случае. Ультразвуковая доплерография с целью выявления стеноза, бляшек каротидных артерий проведена у 11,1% пациентов, причём у 8,7% из них исследование сделано после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки во время госпитализации в стационар. Только 62,3% больным выполнена обязательная для категории очень высокого риска эхокардиография (ЭХОКГ).

Еще более сложной задачей является снижение риска осложнений заболеваний, путем полной коррекции имеющихся кардиоваскулярных факторов риска. Медикаментозная профилактика наиболее истощающим образом проводилась с помощью аспирина и других антиагрегантов – клопидогреля, дипиридамола (68,9%). Препарат варфарин назначался явно недостаточно, всего 12,3% от всех больных с фибрилляцией предсердий. Статины регулярно принимали 52,9% человек при том, что повышение ОХС зарегистрировано у 68,5% пациентов. Стабильные целевые показатели АД достигнуты только у каждого второго больного, а рекомендуемый уровень гликемии натощак зарегистрирован у 65,9% пациентов с сахарным диабетом. Аудит завершился закономерной коррекцией проводимой медикаментозной профилактики. В 22,5% назначены статины, для коррекции гипертриглицеридемии. У 20,1% пациентов проведена коррекция гипотензивной терапии (назначены новые средства, изменены дозировки препаратов, снижающих АД. Терапия варфарином начата у 24,4% с факторами риска, антиагрегантами у 2,8%. В 16,3% случаев больные АГ в сочетании с сахарным диабетом - II направлены на консультацию к эндокринологу. Анализ результатов аудита наглядно показал неудовлетворительное положение дел в лечении и профилактике осложнений АГ. Для устранения подобных недостатков лечащим врачам предложено вести «Лист контроля уровня риска артериальной гипертензии», который является вкладным в амбулаторную карту пациента. Клинические результаты оцениваются в динамике при каждом повторном посещении. Поскольку лечение АГ за последнее десятилетие приобрело интегрированный характер, то современная стратегия ведения пациентов с АГ сдвинулась с коррекции одного фактора риска (повышения АД) и клинических проявлений АГ (гипертонические кризы) к коррекции общего сердечно-сосудистого риска. Высокая загруженность участковых врачей, недостаток ресурсов, отсутствие систем напоминания, обуславливающих возврат к предшествующей практике – причины того, что необходимые профилактические мероприятия проводятся не в полном объеме,

а научно обоснованные клинические рекомендации не внедряются в повседневную врачебную практику. Разработанный нами с целью устранения вышеуказанных недостатков «Лист контроля уровня риска артериальной гипертензии» (табл. 1) – один из методов управления профилактикой риска осложнений артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике. Наглядная регистрация критериев риска служит индикатором качества ведения больного АГ, помогает врачу проводить активную дифференцированную многофакторную профилактику грядущих осложнений АГ, экономит время на приеме, облегчает взаимопонимание с кардиологами, неврологами, сосудистыми хирургами.

Таблица 1

Лист контроля уровня риска артериальной гипертензии

Критерий риска	Целевые показатели, (норма)	Фактические показатели			
		2013	2014	2015	2016
АД					
1 квартал	≤140/90				
2 квартал					
3 квартал					
4 квартал					
общий холестерин сыворотки крови	<4,5 моль/л				
Глюкоза/ HbA _{1c}	<6,9 моль/л, /<6,5%				
Курение.	нет				
Индекс массы тела	18,5 - 24,9				
Окружность талии	М <94см Ж <80 см				
Толщине интима-медиа сонной артерии/ бляшки атеросклеротические	≤0,9 мм/нет				
Индекс массы миокарда левого желудочка	≤125 г/ м ²				
Креатинин	50-100 мкмоль/л				
Общий риск %					

Данный документ повышает ответственность врача, улучшает партнерские отношения врач – пациент. Помимо этого многие больные мотивированы самостоятельно вести дневники показателей пульса, давления. Целевые показатели, нормы, приведенные в «Листе...» становятся жизненной инструкцией, заочной Школа здоровья АГ. В основу разработанного листа положен «Стандарт медицинской помощи больным артериальной гипертензией» (приложение Приказа Минздравсоцразвития РФ № 254 от 22.11.2004) и национальные клинические рекомендации по кардиологии [2,5]. «Лист контроля уровня риска артериальной гипертензии» оформляется только для больных АГ высокого и очень высокого риска. Контроль уровня риска АГ обеспечивает пациент совместно с лечащим врачом, который объяснит пациенту клиническое значение показателей, выдаёт направления на лабораторные исследования и производит измерение АД. Регистрация АД осуществляется

на приеме 4 раза в год с интервалом не менее 3 месяцев при достижении целевого АД. Определение прочих показателей, кроме АД, осуществляется согласно российским рекомендациям.

При достижении целевых показателей ОХС определяется не чаще 2 раз в год. При возможности определяется холестерин сыворотки липопротеидов низкой плотности, триглицериды. Глюкоза плазмы крови натощак и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяются один раз в год. Индекс массы тела вес (кг)/рост²(м) также определяется один раз в год, внимание при этом обращается на то, что его величина 25-29,5 свидетельствует об избыточном весе, 30-39,9 – об ожирении и ≥40 – о выраженное ожирение. Дополнительно контролируется окружность талии.

Ультразвуковое дуплексное сканирование и ЭХОКГ проводится с интервалом 1 год, и внимание обращается на выявлении атеросклеротических бляшек, толщине интима-медиа сонной артерии и индексе массы миокарда левого желудочка. Общий сердечно-сосудистый риск определяется на основании национальных рекомендаций по АГ каждый год диспансерного наблюдения [2]. При соответствующей оснащенности можно использовать дополнительные показатели: плече-лодыжечный индекс, скорость распространения пульсовой волны и скорость клубочковой фильтрации. Установленные сопутствующие заболевания (цереброваскулярные болезни, заболевания сердца, поражения почек, заболевания периферических артерий) – выносятся, как принято, на лист уточненных диагнозов.

По результатам последующего аудита в ноябре-декабре 2012 года было установлено, что у пациентов, для которых велся «Лист ...», была достигнута положительная динамика: целевые уровни АД получены почти у 70,0% лиц с неконтролируемой АГ, ОХС крови снижен до целевых показателей у 40,0% пациентов с гиперлипидемией, нормализация уровня глюкозы крови – дополнительно у 60,0% больных. Инструментальные исследования не удалось провести в полном объеме из-за организационной недоступности УЗДГ, ЭХОКГ.

Выводы. Предлагаемый нами вариант ежегодного клинического аудита с использованием системы напоминания включает не только формальную оценку выполнения стандарта медицинской помощи, но и определяет степень достижения целевых показателей у пациента (АД, общий холестерин сыворотки, гликированный гемоглобин, толщина интима-медиа сонной артерии/ бляшки атеросклеротические, индекс массы миокарда левого желудочка, креатинина, индекс массы тела).

Наглядная оценка в динамике АД, общего холестерина сыворотки, гликированного гемоглобина, толщины интима-медиа сонной артерии/ бляшек атеросклеротических, индекса массы миокарда левого желудочка, креатинина позволит всем заинтересо-

ванным сторонам быстро оценить качество лечения и профилактики осложнений АГ.

Литература

1. Манойлов А.Е. Оценка риска повышенного артериального давления и отношение врачей к профилактике гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. №11(6). С. 63–67.
2. Оганов Р.Г. Национальные клинические рекомендации. М.: Силиция, 2010. 592 с.
3. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). М., 2007. 213 с.
4. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристики и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) // Кардиология. 2008. Т.48, №2. С. 17–24.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Всероссийские рекомендации (четвёртый пересмотр) / И.Е.Чазов [и др.]. М., 2010. 34 с.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpion M, Perk J, Priori S.G., Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Scholte op Reimer W., Weissberg P., Wood D., Yarnell J., Zamorano J.L., Walma E., Fitzgerald T., Cooney M.T., Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // European Heart Journal. 2007. Vol. 28. P. 2375–2414.
7. Improving blood pressure control through provider education, provider alert and patient education. A cluster randomized trial / C.L. Roumie [et al.] // Ann

Intern Med. 2006. N145 (3). P. 165–175.

References

1. Manoylov AE. Otsenka riska povyshennogo arterial'nogo davleniya i otnoshenie vrachey k profilaktike gipertonii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012;11(6):63-7. Russian.
2. Oganov RG. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Silitsiya; 2010. Russian.
3. Oganov RG, Kalinina AM, Pozdnyakov YuM. Profilakticheskaya kardiologiya (rukovodstvo dlya vrachey). Moscow; 2007. Russian.
4. Panchenko EP, Belenkov YuN. Kharakteristiki i iskhody aterotromboza u ambulatornykh bol'nykh v Rossiyskoy Federatsii (po materialam mezhdunarodnogo registra REACH). Kardiologiya. 2008;48(2):17-24. Russian.
5. Chazov IE, et al. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Vserossiyskie rekomendatsii (chetvertyy peresmotr). Moscow; 2010. Russian.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpion M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2007;28:2375-414.
7. Roumie CL, et al. Improving blood pressure control through provider education, provider alert and patient education. A cluster randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(3):165-75.

УДК: 618.3.-06/5:616.12-008.1:616.15-097

DOI: 10.12737/13300

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С РЕЗУС ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ КРОВИ

Х.Н. ТАМАЗАЕВА, Н.С.-М. ОМАРОВ

ГУ Дагестанский научный центр РАМН, пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия, 367000

Аннотация. Цель работы – оценить роль артериальной гипертонии в развитии иммунизации у женщин с Rh(-) принадлежностью крови для оптимизации перинатальных исходов.

Осуществлено проспективное сравнительное исследование трех групп беременных с Rh(-) принадлежностью крови. 1 группа (n=148) с гипертонической болезнью, 2 группа (n=144) с гестационной артериальной гипертензией; 3 группа (n=110) без соматической патологии. Иммуногематологические исследования включали определение D вариантного (D partial) антигена с применением гелевого метода.

В результате выявлено, что течение беременности у пациенток с артериальной гипертензией сопровождается не только большой частотой развития ранних токсикозов, угрозы прерывания беременности, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, но и выраженными изменениями иммунологических свойств крови, лежащих в основе патогенеза развития гемолитической болезни плода и новорожденного. Антитела в сыворотке крови у

пациенток с артериальной гипертензией выявлялись в первой половине беременности (до 20 недель) в 1,2-1,4 раза чаще, чем у здоровых женщин; у пациенток с гипертонической болезнью частота встречаемости высокого титра АТ достоверно выше в сравнении с другими группами. Неблагоприятное сочетание иммуноглобулинов подклассов G₁ и G₃ обнаружено в группе беременных с гипертонической болезнью (11,4%) и гестационной артериальной гипертензией (10,8%), достоверно реже (6,45%) в контрольной группе.

Обоснована необходимость совершенствования пренатальной подготовки и родоразрешения женщин с Rh(-) принадлежностью крови и артериальной гипертензией с целью улучшения исходов гестации для матери и плода.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гестационная артериальная гипертензия, резус-отрицательная принадлежность крови, беременность.

INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION ON THE PREGNANCY IN WOMEN WITH RH-NEGATIVE BLOOD

H.N. TAMAZAEVA, N.S.-M. OMAROV

*Dagestan Centre of Science of the Russian Academy of Medical Sciences,
Sq. Lenina. 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia, 367000*

Abstract. The purpose of the study was to assess the role of arterial hypertension (AH) in the development of immunization in women with Rh-negative blood to optimize perinatal outcomes.

Subject and methods. A prospective comparatively study was conducted in 3 groups of pregnant women with Rh-negative blood. The 1-st group (n=148) was with hypertensive disease (HD), the 2-nd group (n=144) – with gestational arterial hypertension (GAH); the 3-rd group (n=110) – without somatic pathology. The immune-hematological studies included a definition of the partial D antigen using gel method.

Results. It was defined that the pregnancy of these patients accompanied by the high frequency of early gestational toxicosis, threatened premature birth, preeclampsia, placental insufficiency as well as expressed changes immunological properties of blood, which are pathogenetic basis of fetal and neonatal rhesus hemolytic disease. Antibodies (AB) in the blood serum of patients with hypertension were detected in the first half of pregnancy (up to 20 weeks) in 1.2-1.4 times more often than in healthy women, high titer of AB rate in patients with HD was significantly higher compared to other groups. Disadvantageous combination of immunoglobulins subclasses G₁ and G₃ was found in the group of pregnant women with HD (11.4%) and GAH (10.8%), significantly less frequently (6.45%) in the control group.

Conclusion. To improve maternal, fetal and neonatal gestation outcomes the authors justified the necessity of prenatal work-up and delivery of these women.

Key words: arterial hypertension, gestational arterial hypertension, Rh-negative blood, pregnancy.

Несмотря на усилия ученых, врачей и административных органов различного уровня, *артериальная гипертензия* (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем [5]. Это обусловлено широким распространением данного заболевания, особенно по мере увеличения возраста пациенток (среди беременных в возрасте 18-29 лет хроническая АГ наблюдается у 0,6-2% женщин, а в возрасте 30-39 лет – у 6-22,3% [2,5-8,12]. Беременность предъявляет повышенные требования к организму женщины. АГ оказывает негативное влияние на состояние маточно-плацентарных взаимоотношений, что может привести и к вторичным нарушениям иммуносупрессивных свойств плаценты [9]. В таком случае у женщин с Rh(-) принадлежностью крови это создаст условия для резус-сенсibilизации и развитию гемолитической болезни плода. В последние годы придается значение определению не только титра, но и подклассов анти D-антител (IgG). Так, исследования Коноплянникова А.Г. (2009) подтвердили, что в прогнозировании тяжелых форм *гемолитической болезни плода и новорожденного* (ГБПиН) при резус-сенсibilизации следует руководствоваться значениями не только титра антител но и подклассов IgG,

т.к. для тяжелых форм ГБП в 94% наблюдений выявляется сочетание двух подклассов антител G₁ и G₃ [3]. В этой связи становится очевидной актуальность изучения особенностей гестации у женщин с иммуноконфликтной беременностью в сочетании с артериальной гипертензией [1,10,11].

Цель исследования – оценить роль артериальной гипертензии в развитии иммунизации у женщин с Rh(-) принадлежностью крови для оптимизации перинатальных исходов.

Материалы и методы исследования. Проведенное проспективное исследование включало 402 женщины. Все обследованные с учетом принципа рандомизации были разделены на три группы следующим образом: 1 группа – 148 беременных с Rh(-) принадлежностью крови и *гипертонической болезнью* (ГБ); 2 группа – 144 беременных с Rh(-) принадлежностью крови и *гестационной артериальной гипертензией* (ГАГ); 3 группа – 110 беременных с Rh(-) принадлежностью крови без соматической патологии. Критериями включения в группы исследования были: срок беременности от 6 до 12 недель, резус-положительный фактор отца будущего ребенка, информированное согласие женщины на проведение исследований.

Критерии исключения: позднее взятие беременной на учет, резус-отрицательный фактор отца будущего ребенка, наличие антител к другим клинически значимым системам антигенов эритроцитов, отсутствие данных о наличии и форме АГ до наступления настоящей беременности, другая соматическая патология тяжелой степени или в стадии обострения, которая могла бы влиять на результат сравнительных исследований. Все беременные подвергались стандартным клинико-лабораторным методам обследования при поступлении в стационар соответственно нозологии имеющейся патологии. Иммуногематологические исследования у беременных женщин, плодов и новорожденных проводили соответственно требованиям методического письма Минздравсоцразвития РФ от 10.10.2008 N 15-4/3118-09. Все применяемые методики и реактивы соответствовали Приказу МЗ РФ №2 от 09.01.98 г. Диагностика *D* вариантного (*D partial*) антигена проводили, используя специальную тест-систему DiaMed Швейцария (LISS/Coombs AMG tests, D card "DAT IgG/IgG3") с применением телевого метода [4]. Тяжесть ГБ определяли согласно классификации, принятой в клинической практике большинства родовспомогательных учреждений и одобренной Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и Всероссийским научным обществом кардиологов [5]. Состояние фетоплацентарного комплекса оценивали по данным УЗИ и доплерометрии с использованием стандартных методик. Весь полученный цифровой материал обрабатывался с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19 for Windows. Полученные результаты исследований были подвергнуты обработке методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки, а для номинальных значений рассчитан удельный вес. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. В случае нормального распределения о достоверности различий средних величин судили по критерию Стьюдента. Если условия нормальности распределения не выполнялись, мы применяли непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Определение зависимости между показателями осуществлялось с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) или непараметрического критерия Спирмена (R).

Результаты и их обсуждение. Следует отметить, что ни у одной среди женщин первых трех групп не встречались единичные проявления осложнений беременности, практически у всех беременных регистрировалось сочетание 2-х и более осложнений настоящей беременности (рис.). В 1-ой группе осложнения беременности были отмечены у 143 (96,6±4,1%) пациенток, из них единичные у 12 (8,1%), множественные – у 131 (88,5%) обследованных, во 2-ой группе – у 117 (81,3±4,7%), единичные – у

12,5%, множественные – у 68,8% ($p<0,05$). В контрольной группе множественные осложнения наблюдались у 3,6%, а единичные отмечены у 35 (31,8%) беременных ($p<0,001$).

Угроза прерывания беременности диагностирована более чем у каждой третьей пациентки, однако на фоне ГБ эта патология проявлялась чаще всего в 1-ой группе – у 51,4±2,7% ($p<0,05$ в сравнении со 2-ой и 3-ей группами), во 2-ой – у 34,7±2,1% ($p<0,05$ в сравнении с 3-ей группой), в 3-ой – у 19,1±0,9% обследованных. Гестационная анемия наиболее часто встречалась у пациенток с *Rh(-)* принадлежностью крови и ГАГ, причем наиболее ярко эта разница проявлялась во втором триместре беременности, а к третьему достоверной разницы между группами не было (в 1-ой группе – 42,6±2,5% и 28,4±1,1%, во 2-ой – 69,8±3,6% и 33,3±1,4% соответственно во II и III триместре беременности).

Гестоз был самым частым осложнением беременности у пациенток с АГ (табл. 1). У пациенток первых двух групп признаки развития гестоза наблюдались со II триместра и раньше всего выявлялись у женщин с *Rh(-)* принадлежностью крови и ГБ, у которых на первый план выступал гипертензивный синдром. Наряду с другими факторами, дополнительно учитывали степень тяжести фонового заболевания, резистентность к терапии в установленные сроки, степень нарушения МПП кровотока. Например, гестоз, развившийся на фоне соматического заболевания тяжелой степени, также считался тяжелым. Тяжелые формы гестоза встречались чаще всего у женщин с ГБ (в 35,8±2,4%) и несколько реже в группе с *Rh(-)* принадлежностью крови и ГАГ (в 29,2±1,7% случаев). В качестве сравнения можно отметить, что в контрольной группе гестоз отмечен в 6,4% случаев, протекавший, в большинстве случаев, как водянка беременных.

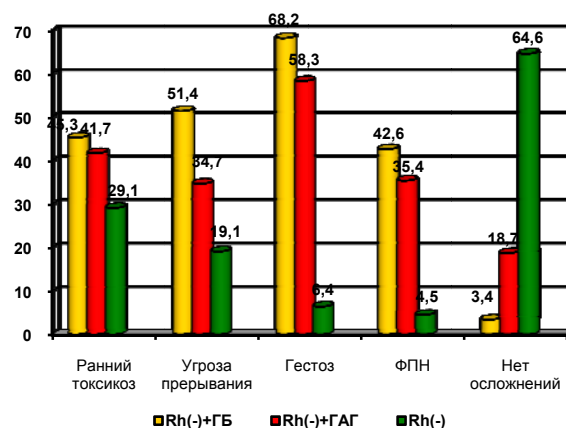


Рис. Структура осложнений настоящей беременности у обследованных беременных (%)

Частота развития гестоза возрастала у пациенток с АГ по мере увеличения возраста беременной ($r=+0,48$) и длительности течения заболевания ($r=+0,57$).

Чаще всего гестоз в 1-ой группе развивался в сроке 30-35 недель беременности (в 22,3% случаев), во 2-ой - у 19,4% беременных. В среднем в 1-ой группе гестоз развивался в сроке 32,1±1,4 недель, что несколько раньше, чем во 2-ой группе (33,2±1,9 недели беременности) ($p<0,05$).

Таблица 1

Распределение развития гестоза по срокам беременности (%)

Срок развития гестоза	Rh(-)+ГБ	Rh(-)+ГАГ	Rh(-)
	n ₁	n ₂	n ₃
	p ₁ ±m ₁	p ₂ ±m ₂	p ₃ ±m ₃
20-25 недель	9	6	-
	6,1±0,02	4,2±0,05	-
25-30 недель	17	13	-
	11,5±0,04	9,1±0,08	-
30-35 недель	33	28	1
	22,3±0,02*	19,4±0,05*	0,9±0,02
35-40 недель	29	27	4
	19,6±0,03*	18,7±0,3*	3,6±0,05
В родах	13	10	2
	8,7±0,02*	6,9±0,02*	1,8±0,02

Примечание: * – достоверные различия выявлены в сравнении с 3-й группой ($p<0,05$)

Еще одним частым осложнением беременности у женщин с Rh(-) принадлежностью крови и АГ являлась хроническая *фетоплацентарная недостаточность* (ФПН). Как видно на рис. 1, наиболее часто она развивалась у женщин с ГБ (42,6±2,5%), однако и в группе с ГАГ данная патология наблюдалась у каждой третьей женщины. Наиболее тяжелые случаи ФПН наблюдались при сочетании таких осложнений, как анемия и гестоз (в 25,7±1,2% случаев в 1-ой группе и в 20,1±0,4% – во 2-ой группе ($p<0,05$)), проявившиеся синдромом внутриутробной задержки развития плода. У 36 (24,3±1,7%) беременных 1-ой группы, 27 (18,6±0,7%) – 2-ой группы и 15 (13,6±0,4%) – 3-ей группы плацентарная недостаточность сопровождалась развитием гипотрофии плода. Во всех наблюдаемых случаях имела место асимметричная ее форма.

Генитальные инфекции во время беременности были выявлены у 24 (16,2±1,1%) пациенток 1-ой группы, у 24 (16,7±0,8%) во 2-ой группе и 10 (9,1±0,4%) в 3-ей контрольной группе. Из них в 14,2±1,1% случаев в 1-ой группе, в 13,9±0,9% во 2-ой группе и в 8,2±0,8% в 3-ей группе наблюдался кандидозный кольпит, по поводу которого беременные получали лечение с положительным эффектом.

При прогнозировании исхода беременности, сопровождающейся резус-конфликтом, особенно важной является оценка динамики изменений *титра антител* (АТ). При выявлении АТ выполняли их более детальное исследование: определяли суммарный титр, специфичность и тип.

В табл. 2 представлены данные о количестве женщин с впервые выявленным титром АТ и сроках их появления в эту беременность. Большая доля: 48,6±1,2% – в 1-ой группе, 51,4±1,7% – во 2-ой группе и 48,2±2,4% в 3-ей группе составили те женщины, у которых сенсibilизация обнаруживалась в предыдущую беременность. Следует отметить, что 24,3±1,5% пациенток 1-ой группы, 22,9±0,9% – 2-ой группы и 25,5±1,4% женщин 3-ей группы не получали специфическую профилактику сенсibilизации анти-D-иммуноглобулином.

У подавляющего большинства обследованных 1-ой группы АТ в сыворотке крови выявлялись в первой половине беременности (до 20 недель), что в 1,4 раза чаще, чем у женщин контрольной группы, причем отмечалась прямая корреляционная зависимость со степенью тяжести ГБ ($r=+0,47$). У пациенток, страдающих ГАГ, АТ в первой половине беременности появлялись в 1,2 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Таблица 2

Время появления антител у беременных (%)

Время появления	Rh(-)+ГБ	Rh(-)+ГАГ	Rh(-)
	n ₁	n ₂	n ₃
	p ₁ ±m ₁	p ₂ ±m ₂	p ₃ ±m ₃
До 20 недель	129	111	69
	87,2±2,41*	77,1±2,3*°	62,7±1,8
После 20 недель	19	33	41
	12,8±0,97*	22,9±0,88*°	37,3±1,07

Примечание: * – достоверные различия выявлены в сравнении с 3-й группой ($p<0,01$); ° – достоверные различия выявлены в сравнении с 1-й группой ($p<0,05$)

В наших исследованиях было отмечено, что во всех трех группах, независимо от наличия и вида АГ, обнаруживался различный уровень титра АТ, величина которого значительно больше коррелировала с количеством предыдущих беременностей, однако тяжесть соматического заболевания матери также оказывала некоторое влияние. Так, среди 39,9±1,3% пациенток с Rh(-) принадлежностью крови и ГБ (1-ая группа) ($p<0,05$ в сравнении с 3-ей группой), у 38,2±0,8% с ГАГ (2-ая группа) ($p<0,05$ в сравнении с 3-ей группой) и у 32,7±1,4% – без соматической патологии (3-я группа), имеющих 4 и более беременности в анамнезе, титр АТ 1:16 и выше был отмечен в 42,4±1,8% ($p<0,05$ в сравнении с 3-ей группой), 38,2±1,2% ($p<0,05$ в сравнении с 3-ей группой) и 33,3±0,7% случаях соответственно по группам. Это в 1,4-1,6 раза чаще, чем частота обнаружения такого титра у беременных этих же групп, но с меньшим количеством беременностей в анамнезе. Следует также отметить, что у пациенток с Rh(-) принадлежностью крови и ГБ частота встречаемости высокого титра АТ достоверно выше в сравнении с другими группами ($p<0,05$), однако зависимости величины титра АТ от степени тяжести ГБ не выявлено.

Таблица 3

Титр антител у обследованных пациенток с резус-сенсibilизацией (%)

Группы	Rh(-)+ГБ	Rh(-)+ГАГ	Rh(-)
	n ₁	n ₂	n ₃
Титр антител	p ₁ ±m ₁	p ₂ ±m ₂	p ₃ ±m ₃
нет	23	26	26
	15,5±0,02*	18,1±0,3*	23,6±0,21
1:2 – 1:8	46	52	45
	31,1±0,4	36,1±0,11*	40,9±1,14
1:16 – 1:32	48	48	31
	36,5±1,51*	33,3±1,7	28,2±0,52
1:64 – 1:128	19	16	8
	12,8±0,17*	11,1±0,07*	7,3±0,01
1:256 – 1:1024	6	2	-
	4,1±0,01	1,4±0,03	-

Примечание: * – достоверные различия выявлены в сравнении с 3-й группой (p<0,05)

Как видно из табл. 3, наибольший удельный вес беременных во 2-ой и 3-ей группах (36,1±0,11%-40,9±1,14%) составили женщины с титром АТ 1:2-1:8, за исключением 1-ой группы, где чаще всего обнаруживался титр АТ в значениях 1:16-1:32. Это можно объяснить неодинаковой способностью плаценты осуществлять защитную функцию в связи с гемодинамическими расстройствами, обусловленными неадекватными сосудистыми изменениями на фоне беременности у женщин с артериальной гипертензией.

Таблица 4

Характер изменения титра антител в крови у беременных с резус-сенсibilизацией (%)

Группы	Rh(-)+ГБ	Rh(-)+ГАГ	Rh(-)
	n ₁	n ₂	n ₃
Хар-р изменения	p ₁ ±m ₁	p ₂ ±m ₂	p ₃ ±m ₃
Постоянный	48	43	46
	32,5±1,44*	29,9±0,73*	41,9±0,57
Снижающийся	17	22	14
	11,5±0,07°	15,3±0,18*	12,7±1,16
Возрастающий	72	68	45
	48,6±1,2*	47,2±1,96	40,9±1,08
«Скачущий»	11	11	5
	7,4±0,11*	7,6±0,02*	4,5±0,04

Примечание: * – достоверные различия выявлены в сравнении с 3-й группой (p<0,05); ° – достоверные различия выявлены в сравнении со 2-й группой (p<0,05)

При оценке динамики изменения титра АТ, по мнению многих авторов являющейся более важной в прогнозировании исходов родов у женщин с резус-сенсibilизированной беременностью, выявлено, что в большинстве случаев в обеих группах с АГ наблюдался возрастающий титр АТ. Динамика роста титра АТ составила 2-4 разведения за время беременности. Следует отметить, что у четверти женщин 1-ой и 2-ой групп (табл. 4) отмечалось скачкообразное повы-

шение титра антител после 20 недели беременности. Снижающийся характер титра АТ обнаружен лишь у каждой десятой обследованной, причем динамика изменения титра составила 1-3 разведения за время беременности. Наиболее неблагоприятный «скачущий титр» отмечен в 1-ой и во 2-ой группах в 1,6 раза чаще, чем в 3-ей группе (p<0,05), подтвердившийся впоследствии рождением детей с гемолитической болезнью среднетяжелой и тяжелой степени.

В результате проведенных нами исследований выявлено, что наиболее часто сочетание иммуноглобулинов подклассов G₁ и G₃ обнаружено в группе беременных с ГБ и ГАГ, достоверно реже – в контрольной группе женщин. Следует отметить, что при уровне титра АТ 1:16 и ниже, обнаруживались только иммуноглобулины подкласса IgG₁.

Таблица 5

Соотношение подклассов анти-D антител у обследованных пациенток (%)

Группы	Rh(-)+ГБ	Rh(-)+ГАГ	Rh(-)
Подклассы	n ₁ =35	n ₂ =37	n ₃ =31
IgG ₁	57,2±1,7*	59,5±2,1*	70,97±0,8
IgG ₃	31,4±1,3*	29,7±1,4*	22,58±1,8
IgG ₁ /IgG ₃	11,4±0,9*	10,8±1,4*	6,45±1,5

Примечание: * – достоверные различия выявлены в сравнении с 3-й группой (p<0,05)

При определении наличия фетальных эритроцитов в крови матери методом *Kleihauer-Betke*, положительной проба была у 22,3±0,84% женщин в 1-ой группе, 19,4±0,3% во 2-ой группе и в 12,7±0,08% в 3-ей группе (p<0,05). Впоследствии у всех новорожденных от этих матерей наблюдались признаки гемолитической болезни. Во всех исследованиях содержание в крови эритроцитов с фетальным гемоглобином находилось в пределах 0,3-1,2%. Кроме того, отмечена зависимость частоты обнаружения фетальных эритроцитов в крови матери от степени тяжести ГБ, что, вероятно, связано с усилением дистрофических процессов в плаценте и нарушением ее проницаемости на фоне данной сосудистой патологии.

Выводы. Таким образом, у женщин с Rh(-) принадлежностью крови и артериальной гипертензией течение беременности чаще, чем у здоровых женщин, осложнялось ранними токсикозами и угрозой прерывания беременности, а также гестозом и развитием ФПН, задерживающей развитие плода. Причем, тяжесть патологических изменений увеличивалась прямо пропорционально тяжести и длительности течения артериальной гипертензии. Нарушение механизмов регуляции сосудистого тонуса у беременных с артериальной гипертензией, проявляющееся генерализованным спазмом сосудов, в том числе и в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, приводит к изменением иммунологических свойств крови матери, раннему появлению и высо-

кой концентрации артериальной гипертензией, обнаружению фетальных эритроцитов, достоверно более частому развитию гемолитической болезни плода и новорожденного. Это требует разработки дополнительных методов предупреждения и своевременной коррекции возможных осложнений гестационного процесса, пренатальной подготовки и родоразрешения этой категории женщин с целью улучшения исходов беременности для матери и плода.

Литература

1. Абрамова О.Н., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцева К.А. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у больных с поздним гестозом // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 2. С. 75–78.

2. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.

3. Конопляников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 217 с.

4. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика (Приложение к Письму от 16 декабря 2011 г. № 15-4/10/2-12699): методическое письмо / М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава [и др.] / под ред. Савельевой Г.М.- М., 2011.- [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.pravo.ru/document/view/21489683/20711973/> (дата обращения: 17.01.2012).

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: российские рекомендации / Комитет экспертов ВНОК по разработке рекомендаций / под ред. проф. Стрюк Р.И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. 9(6), Приложение 2. 48 с.

6. Павлов О.Г. Особенности образа жизни женщин при наличии артериальной гипертонии у их родителей // Здравоохранение Российской Федерации. 2006. № 1. С. 52.

7. Павлов О.Г., Крестинина В.И. Факторы риска гипертонической болезни // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. № 1. С. 17–20.

8. Павлов О.Г., Хурасев Б.Ф. Особенности течения беременности у женщин с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. № 2. С. 31.

9. Соколов Д.И. Роль гуморальных и клеточных факторов иммунной системы в контроле развития плаценты в норме и при гестозе: дисс. ... докт. биол. наук. СПб, 2009. 344 с.

10. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.

11. Хадарцева К.А. Системный анализ параметров вектора состояния организма женщин репродуктивного возраста при акушерско-гинекологической патологии: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Сургут: Сургутский государственный университет, 2009.

12. O'Rourke M.F., Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 649–654.

References

1. Abramova ON, Gusak YuK, Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozova VI, Morozov VN, Khadartseva KA. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti protsessov adaptatsii u bol'nykh s pozdnim gestozom. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(2):75-8. Russian.

2. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchenosti gipertonicheskoy bolezni u v ozniknovenii gestozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):92-4. Russian.

3. Konoplyannikov AG. Novye tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike gemoliticheskoy bolezni ploda i novorozhdenno [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

4. Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, et al. Gemoliticheskaya bolezni' ploda u beremennykh s rezus-sensibilizatsiyey. Diagnostika, lechenie, profilaktika (Pri-lozhenie k Pis'mu ot 16 dekabrya 2011 g. № 15-4/10/2-12699): metodicheskoe pis'mo / pod red. Savel'evoy G.M. Moscow; 2011. URL: <http://docs.pravo.ru/document/view/1489683/20711973/> (cited 2012 Jan 17). Russian.

5. Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu serdechno-sosudistyykh zabolevaniy pri beremennosti: rossiyskie rekomendatsii / Komitet ekspertov VNOK po razrabotke rekomendatsiy / pod red. prof. Stryuk R.I. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2010. 9(6), Prilozhenie 2. Russian.

6. Pavlov OG. Osobennosti obraza zhizni zhenshchin pri nalichii arterial'noy gipertonii u ikh roditeley. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii. 2006;1:52. Russian.

7. Pavlov OG, Krestinina VI. Faktory riska gipertonicheskoy bolezni. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2005;1:17-20. Russian.

8. Pavlov OG, Khurasev BF. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennoy predispozitsionnost'yu k arterial'noy gipertenzii. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2005;2:31. Russian.

9. Sokolov DI. Rol' gumoral'nykh i kletochnykh faktorov immunnnoy sistemy v kontrole razvitiya platsenty v norme i pri gestoze [dissertation]. Sankt-Peterburg (Leningrad region); 2009. Russian.

10. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2);359-

65. Russian.

11. Khadartseva KA. Sistemnyy analiz parametrov vektora sostoyaniya organizma zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri akushersko-ginekologicheskoy patologii [dissertation]. Surgut (Surgut region): Surgutskiy gosudarstvennyy universitet; 2009. Russian.

12. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. J. Hypertens. 2013;31:649-54.

УДК: 618.141-089.844-092.9

DOI: 10.12737/13301

РЕАКЦИЯ МИОМЕТРИЯ НА ИМПЛАНТАЦИЮ СЕТЧАТЫХ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.А. ПЕРЕПЕЛОВА, А.И. БЕЖИН, М.Г. ГАЗАЗЯН, М.А. ЗАТОЛОКИНА

Курский государственный медицинский университет, ул. К.Маркса, д.3, Курск, Россия, 305041

Аннотация. Статья посвящена изучению реакции миометрия на имплантацию сетчатых полипропиленовых эндопротезов при укреплении шва на матке. В результате экспериментального исследования было выявлено, что у животных, которым выполняли укрепление шва на матке полипропиленовым сетчатым эндопротезом осложнения в послеоперационном периоде, такие как: гематомы, серомы шва и деформации стенки матки возникали достоверно чаще, чем при ушивании разреза матки однорядным обвивным швом. При оценке спаечного процесса статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено. На основании морфологического исследования было выявлено, что в ранние сутки наблюдался отек тканей и инфильтрация плазмócитами и макрофагами, которые сохранялись и на более поздних сроках, капсула не до конца сформирована, клеточный компонент преобладал над волокнистым. В отдаленные сроки формировалась зрелая соединительнотканная капсула, с внутренней стороны нитей эндопротеза выявлены участки некроза значительной площади, вокруг нитей эндопротеза встречались гигантские клетки инородных тел, нейтрофилы, эозинофилы. Для объективизации формирования заключения о состоянии процесса воспаления вокруг нитей протеза использовали метод подсчета клеточного индекса. Было выявлено, что степень пространственной организации капсулы и степень зрелости соединительной ткани находится в прямой зависимости от срока эксперимента.

Ключевые слова: миометрий, имплантация, полипропиленовые сетчатые эндопротезы.

MYOMETRIUM REACTION ON IMPLANTATION OF POLYPROPYLENE MESH PROTHESES IN EXPERIMENT

T.A PEREPELOVA, A.I. BEZHIN, M.G. GAZAZYAN, M.A. ZATOLOKINA

Kursk State Medical University, Russia, Kursk, K. Marx str., 3, 305041

Abstract. The article is devoted to the study of the problem of myometrium reaction on implantation of polypropylene mesh prostheses in uterine suture strengthening. Experimental studies have found in animals after strengthening the seam on the uterus polypropylene mesh implant following complications in the postoperative period, such as: bruises, seroma seam and deformation of the uterus. These complications occurred significantly more often than when suturing the incision of the uterus row of blanket stitch. In the evaluation of adhesions, the statistically significant differences in the studied groups weren't found. According to morphological studies, it was revealed in the early days a tissue edema and infiltration by plasma cells and macrophages, which remained at a later time, a capsule isn't fully formed, cellular component prevailed over fiber. In later terms a mature fibrous capsule is formed, necrosis areas are detected on the inner side of prosthesis filaments, giant cells of foreign bodies, neutrophils, eosinophils were found around filaments.

To objective evaluation of the state of inflammatory process around prosthesis filaments the authors used a cellular index method. It was determined that the degree of spatial organization of the capsule and the degree of maturity of the connective tissue is in direct proportion to the duration of the experiment.

Key words: myometrium, implantation, polypropylene mesh prostheses.

Введение. Проблемы, обусловленные наличием рубца на матке после абдоминального родоразрешения всегда являлись одними из самых актуальных в

акушерстве. На протяжении 15-20 лет, как в зарубежных странах, так и в России отмечается рост частоты кесарева сечения в 3-4 раза. Согласно данным

литературы частота абдоминального родоразрешения составляет от 13 до 45% [10].

Успех самопроизвольных родов после кесарева сечения определяется прежде всего, состоянием рубца на матке. В связи с этим, всё большую актуальность приобретают фундаментальные вопросы репарации шва на матке, которые во многом определяют течение раннего послеоперационного периода, а в дальнейшем и состояние репродуктивной функции женщины, исход ее последующей беременности и родов [1,4,6,8]. Полноценное заживление рассеченной стенки матки является ключевым вопросом повторной операции.

Основными предпосылками для хорошей регенерации тканей и формирования полноценного рубца служат оптимальные условия кровоснабжения, исключающие развитие ишемии и гипоксии тканей в области шва и минимальная воспалительная реакция, что определяется способом восстановления рассечения стенки матки и видом шовного материала [3].

В ряде случаев акушеры-гинекологи сталкиваются с техническими трудностями восстановления стенки матки в области истонченного рубца. Нередко хирургические нити прорезываются сквозь хрупкую рубцовую ткань, вызывая кровотечение и неплотное сопоставление краев раны, что в конечном итоге не позволяет сформировать надёжный рубец на матке [2].

Кроме использования различных способов зашивания разреза на матке, для улучшения репаративных процессов предлагают применять новые технологии: аргонплазменная коагуляция тканей [9], использование фибринового криопреципитата [11].

Однако, несмотря на использование различных шовных материалов, а также методик ушивания частота несостоятельности рубца на матке не уменьшается (I период-12,0 %; II период – 13,2%; III период-12,8%) [5].

Использование синтетических сетчатых материалов в брюшной полости изучено не полностью. Отношение акушеров и хирургов к ним остаётся крайне противоречивым - от категорического отрицания до допущения такой возможности при определённых условиях.

В литературе отсутствуют данные по изучению и возможному использованию синтетических материалов для укрепления стенки матки, однако, известны положительные результаты применения сетчатых имплантатов в герниологии [7].

Цель исследования – изучить в эксперименте на животных динамику и характер морфологических изменений миометрия на нерассасывающиеся (полипропиленовые) сетчатые материалы, имплантированные в стенку матки.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнили на 39 половозрелых кроликах женского пола, породы шиншилла, без признаков заболеваний с массой тела 2400-2800 гр. В контрольной

серии на 15 кроликах разрез матки ушивали однорядным обвивным швом. В основной – на 24 кроликах дополнительно, ушитую обвивным швом рану матки, укрепляли сетчатым эндопротезом «Эсфил суперлёгкий» с диаметром мононити 0,07 мм, объёмной пористостью 96%.

Распределение животных по сериям представлено в табл. 1.

Все исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите прав позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986) и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Таблица 1

Распределение животных по сериям эксперимента

Серия эксперимента	7 сутки	30 сутки	60 сутки	Всего, абс.
Контрольная	5	5	5	15
Основная	8	8	8	24
Итого, абс.	13	13	13	39

Методика операции заключалась в следующем: у всех животных в стерильных условиях под наркозом выполняли нижнесрединную лапаротомию. Матку с маточными рогами выводили в операционную рану. Рассекали висцеральный листок брюшины матки в продольном направлении, отсепаровывали его от тела матки, затем после дополнительного рассечения скальпелем тупо разводили края разреза матки длиной 2 см, на углы накладывали лигатуры. У всех животных разрез на матке восстанавливали обвивным швом из викрила 6/0. Для укрепления шва на матке в основной серии использовали сетчатый аллотрансплантат «Эсфил суперлёгкий», размером 3,0*1,0 см (Линтекс). Узловыми швами сетку фиксировали на стенку матки (миометрий) поверх шва, в пределах здоровых тканей, брюшину восстанавливали непрерывным обвивным швом. Затем матку с маточными рогами укладывали в полость малого таза, переднюю брюшную стенку ушивали послойно наглухо.

В послеоперационном периоде проводили наблюдение за животными. Кожные швы снимали на 5 сутки. Животных выводили из эксперимента на 7, 30 и 60 сутки путем передозировки анестетиков. При вскрытии оценивали состояние брюшной стенки, степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости и области матки. Матку с эндопротезом и окружающими органами, частью брюшной стенки забирали для морфологического исследования. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином-эозином.

Для объективизации формирования заключения о состоянии процесса воспаления вокруг нитей протеза использовали метод подсчета клеточного индекса по следующей формуле:

$$KI = \frac{\text{Клетки – резиденты}}{\text{Клетки – нерезиденты}} \times S$$

Таблица 2

Структура и характер послеоперационных осложнений у животных исследуемых серий

Послеоперационные осложнения	Основная серия (n= 24)			Контрольная серия(n=15)		
	7 сут.	30 сут.	60 сут.	7 сут.	30 сут.	60 сут.
Серома шва	4	2	-	1	-	-
Гематома шва	3	2	-	-	-	-
Деформация стенки матки	3	4	5	1	1	1
Итого:	10*	8*	5	2*	1*	1

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность отличий между значениями основной и контрольной серий.

где: клетки-резиденты – общее количество макрофагов, фибробластов и фиброцитов; клетки-нерезиденты – общее количество гранулоцитов (все три вида), лимфоцитов и плазмоцитов, рекрутированных в очаг воспаления. S – распространенность процесса. Полученные результаты обработаны статистически на ЭВМ.

С целью подтверждения статистической значимости отличий в составе клеточного инфильтрата в сравниваемых группах животных, нами после определения значений среднего арифметического и среднего квадратического отклонения проводили вычисления значений доверительного интервала при заданном значении $p < 0,05$ и определялось их расхождение.

Результаты и их обсуждение. Все животные после операции выжили. Анализ полученных результатов показал, что в брюшной полости нагноений, инфильтратов не было. На 7 сутки у животных обеих серий отмечали мелкие точечные кровоизлияния, отёк тканей в области послеоперационной раны на матке. В основной серии у 4 из 8 животных выявлены серомы в области ушитой раны, гематомы у 3 особей; в контрольной серии лишь серома небольших размеров у одной особи. Обращает на себя внимание умеренная деформация стенки матки, выявленная у 3 животных основной и у одного контрольной серии.

На 30 сутки у 2 животных основной серии были выявлены незначительные отечные инфильтрации в области имплантации сетки, в двух случаях небольшие по размерам гематомы, в контрольной серии данных осложнений не было (табл. 2).

На 60 сутки у животных контрольной серии шов на матке лежал хорошо, признаков абсцедирования не было, в одном случае отмечалась незначительная деформация стенки матки за счёт формирования спаек в местах закрепления нитей. У пяти животных основной серии выявлена деформация стенки матки.

У животных, которым выполняли укрепление шва на матке полипропиленовым сетчатым эндопротезом осложнения в послеоперационном периоде возникали достоверно чаще: на 7 сутки у десяти особей основной, и лишь у двух контрольной серии ($t=2,07$; $p < 0,05$). На 30 сутки осложнения выявлены у 8 из 24 животных основной и в одном случае из 15 в контрольной серии ($t=2,25$; $p < 0,05$).

При оценке спаечного процесса в основной серии выявили плоскостные спайки между областью травмы на матке и петлями тонкого кишечника на ранних сроках у 6 животных. У двух животных контрольной серии на ранних сроках отмечали единичные рыхлые спайки лишь от сальника к рубцу на матке в местах закрепления нитей (в начале и конце шва).

В отдаленные сроки исследования в основной серии были выявлены тракционные спайки у животных и тонкие плоскостные спайки от висцеральной брюшины матки к сальнику у пяти особей. В контрольной серии незначительный спаечный процесс выявлен в одном случае.

При гистологическом исследовании у животных контрольной серии на 7 сутки эксперимента вокруг шовного материала визуализировалось полнокровие сосудов и начальная полиморфноклеточная инфильтрация.

При использовании эндопротезов на 7 сутки наблюдался отек в тканях, значительная инфильтрация плазмócитами и макрофагами, лимфоцитов незначительное количество. Вокруг нитей эндопротеза встречались гигантские клетки инородных тел (ГКИТ). Капсула до конца не сформирована, клеточный компонент преобладал над волокнистым (рис. 1 а, б)

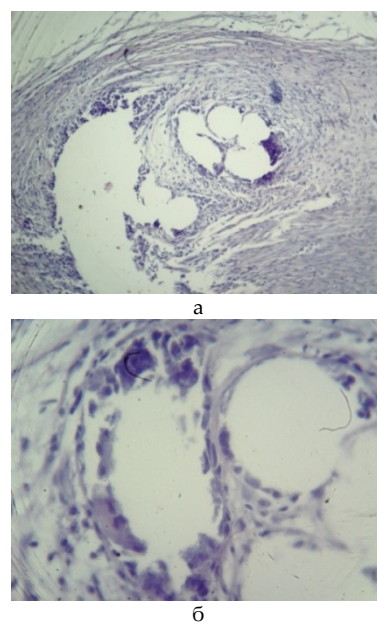


Рис. 1. Реакция тканей матки на 7 сутки эксперимента при использовании эндопротеза «Эсфил суперлёкий». Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x 100 (а), x400 (б)

На 30 сутки исследования у животных контрольной серии сформирована достаточно зрелая соединительнотканная капсула вокруг шовного материала, преобладал волокнистый компонент над клеточным.

В основной серии на этот срок на микрофотографиях также наблюдали соединительнотканную капсулу. Между нитями протеза сохранялась круглоклеточная инфильтрация. Среди клеток в большом количестве макрофаги, вокруг некоторых нитей с внешней стороны встречались круглоклеточные инфильтраты, в поле зрения среди клеток преобладали лимфоциты (рис. 2а, б).

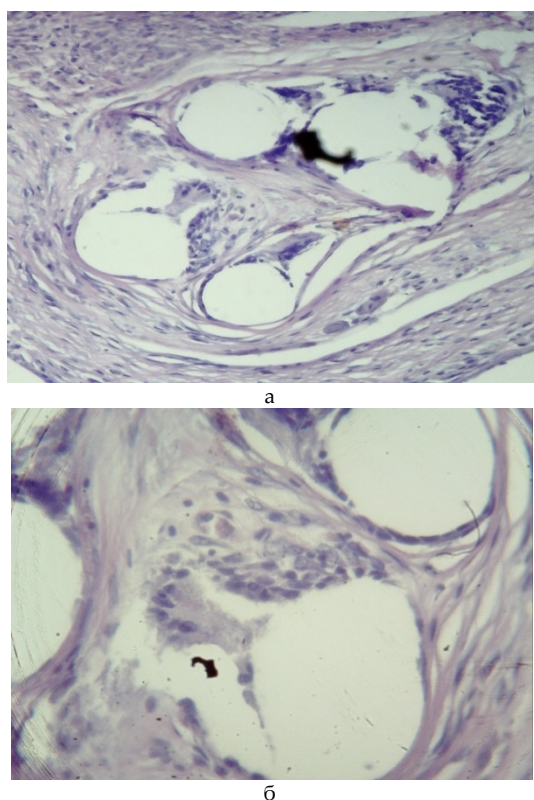


Рис. 2. Реакция тканей матки на 30 сутки эксперимента при использовании эндопротеза «Эсфил суперлёгкий». Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x 100 (а), x400 (б)

При использовании «Эсфила суперлёгкого» на 60 сутки у животных основной группы на фоне хорошо организованной, достаточно зрелой соединительнотканной капсулы, с внутренней стороны нитей протеза выявлены участки некроза значительной площади, в поле зрения преобладали ГКИТ, палочко- и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы (рис. 3 а,б). У животных контрольной группы выявлен хорошо сформированный рубец из плотной волокнистой соединительной ткани, высокой степени зрелости, среди клеток фибробластического ряда преобладают фиброциты.

При подсчете клеточного индекса было выявлено, что степень пространственной организации капсулы и степень зрелости соединительной ткани находится в прямой зависимости от срока эксперимента.

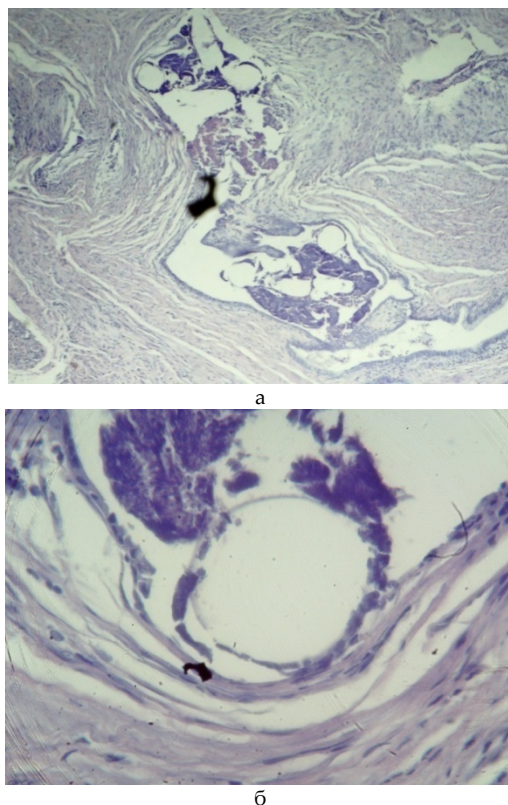


Рис. 3. Реакция тканей матки на 60 сутки эксперимента при использовании эндопротеза «Эсфил суперлёгкий». Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x 100 (а), x400 (б)

Выводы: наложение обвивного шва на стенку матки характеризуется в ранние сроки эксперимента полиморфноклеточной инфильтрацией, в отдалённые сроки образованием соединительнотканного рубца из плотной волокнистой ткани. При укреплении шва на матке сетчатым эндопротезом на основе полипропилена в ранние сроки отмечается отек и клеточная инфильтрация, в отдаленные сроки – формирование соединительнотканной капсулы, а в области соприкосновения сетки с миометрием визуализируются участки некроза значительной площади, что по-видимому связано с ишемическим компонентом и недостаточной его совместимостью с мышечной тканью.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У Особенности репарации миометрия после операции кесарева сечения // Акушерство и гинекология. 2008. № 1. С. 34-36.
2. Бычков И.В., Шамарин С.В., Бычков В.И. Методика ремоделирования неполноценного рубца на матке в ходе операции кесарева сечения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. Т. VI, №4. С. 489-492.
3. Габидуллина Р.И., Фаткуллин И.Ф., Галимова Р.И. Локальный кровоток в области шва на матке

при операции кесарева сечения // Казанский медицинский журнал. 2002. Т. 83, №3. С. 203–208.

4. Доросевич А.Е. Морфофункциональная оценка нижнего сегмента матки в конце физиологической беременности и у беременных с рубцом // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LV, №4. С. 11–18.

5. Краснополянский В.И., Логутова Л.С. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош, 2006. 160 с.

6. Логутова Л.С. Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т. 3, №1. С. 59–64.

7. Нетяга А.А., Праведникова Н.В., Суковатых Б.С., Горяинова Г.Н., Жуковский В.А. Экспериментальное обоснование превентивного эндопротезирования брюшной стенки после операций на органах мочевого пузыря // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 3. С. 44–51.

8. Поленов Н.И. Морфофункциональная оценка репаративных процессов в нижнем сегменте оперированной матки в конце беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVII, спецвып. С. 50–51.

9. Радзинский В.Е., Есипова А.Н., Вученович Ю.В. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 28–30.

10. Савельева Г.М. Реально ли снижение частоты кесарева сечения в современном акушерстве // Материалы 9-го Российского научного форума «Мать и дитя» Москва, 2007. С. 217–218.

11. Чурганова А.А. Применение фибринового криопреципитата при операции кесарево сечение и его влияние на морфофункциональную полноценность рубца на матке: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2013. 24 с.

References

1. Ailamazjan YeK, Kuz'minyh TU. Osobennosti reparacii miometrija posle operacii kesareva sechenija. Akusherstvo i ginekologija. 2008;1:34-6. Russian.

2. Bychkov IV, Shamarin SV, Bychkov VI. Metodika remodelirovanija nepolnocennogo rubca na matke v hode operacii kesareva sechenija. Vestnik yeksperimental'noi i klinicheskoi hirurgii. 2013; VI(4):489-92. Russian.

3. Gabidullina RI, Fatkullin IF, Galimova RI. Lokal'nyi krovotok v oblasti shva na matke pri operacii kesareva sechenija. Kazanskii medicinskii zhurnal. 2002; 83(3):203-8. Russian.

4. Dorosevich AE. Morfofunkcional'naja ocenka nizhnego segmenta matki v konce fiziologicheskoi beremennosti i u beremennyh s rubcom. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2007;LV(4):11-8. Russian.

5. Krasnopol'skii VI, Logutova LS. Reproductivnye problemy operirovannoi matki. Moscow: Miklosh; 2006. Russian.

6. Logutova LS. Kriterii diagnostiki sostojanija rubca na matke posle kesareva sechenija. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2007;3(1):59-64. Russian.

7. Netjaga AA, Pravednikova NV, Sukovatych BS, Gorjainova GN, Zhukovskii VA. Yeksperimental'noe obosnovanie preventivnogo yendoprotezirovanija bryushnoi stenki posle operacii na organah mochevydelitel'noi sistemy. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010;3:44-51. Russian.

8. Polenov NI. Morfofunkcional'naja ocenka reparaativnyh processov v nizhnem segmente operirovannoi matki v konce beremennosti. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2007;LVII:50-1. Russian.

9. Radzinskii VE, Esipova AN, Vuchenovich YUV. Argonoplazmennaja koaguljacija tkanei pri kesarevom sechenii. Akusherstvo i ginekologija. 2010;6:28-30. Russian.

10. Savel'eva GM. Real'no li snizhenie chastoty kesareva sechenija v sovremennom akusherstve. Materialy 9-go Rossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i Ditja» Moscow; 2007. Russian.

11. Churganova AA. Primenenie fibrinovogo krioprecipitata pri operacii kesarevo sechenie i ego vlijanie na morfofunkcional'nuyu polnocennost' rubca na matke. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moscow; 2013. Russian.

УДК: 616-009.12

DOI: 10.12737/13302

АКТИВНЫЕ РЕФЛЕКСОГЕННЫЕ ЗОНЫ НА КОЖЕ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН

Е.П. СИДОРОВ

Российский государственный университет физической культуры,
Сиреневый б-р, 4, Москва, Россия, 105122, email: e9154803073@yandex.ru.

Аннотация. Автор изучил связь артериального давления с возрастом, ростом, массой тела и болезненностью кожной складки в 152 участках тела у 503 женщин. В результате многомерного статистического анализа уда-

лось составить многомерные линейные уравнения для расчета диастолического и систолического артериального давления по изучаемым параметрам с высоким коэффициентом корреляции и уровнем значимости. В эти уравнения вошли только те параметры, которые имели высокий уровень достоверности ($p < 0.05$). На основании полученных данных были построены две схемы, кожных зон у женщин, с повышенной болевой чувствительностью, которые ответственны за повышение отдельно систолического и диастолического артериального давления у женщин. Массаж или физиотерапия этих зон, снижающие в них болезненность кожной складки, приводит к нормализации артериального давления. В статье обсуждается механизм повышения систолического и диастолического артериального давления в связи с появлением в указанных на рисунках местах активных рефлексогенных зон, которые участвуют в образовании патогенных рефлексов вегетативной нервной системы, что изменяет нормальное функционирование сердечнососудистой системы, приводя к повышению систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, активные рефлексогенные зоны, складка Киблера, массаж, физиотерапия.

ACTIVE REFLEXOGENIC ZONES ON THE SKIN, WHICH ARE RESPONSIBLE FOR INCREASED BLOOD PRESSURE IN WOMEN

E.P. SIDOROV

Russian State University of Physical Culture, Sirenevsky Boulevard, 4, Moscow, Russia, 105122, email: e9154803073@yandex.ru

Abstract. The author examined the correlation of blood pressure with age, height, body weight and soreness in skin folds in 152 parts of the body in 503 women. A multivariate statistical analysis allowed for the multidimensional linear equations for calculation of systolic and diastolic blood pressure by investigated parameters with high correlation coefficient and significance level. These equations include only those options that had a high level of confidence ($p < 0.05$). Based on these data, the author has constructed two schemes skin zones in women with increased pain sensitivity, which are responsible for the increase separately systolic and diastolic blood pressure in women. Massage or physiotherapy these areas reduce them in soreness of the skin fold, leading to normalization of blood pressure. This article discusses the mechanism of increase in systolic and diastolic blood pressure in correlation with the appearance in these figures the active places of the reflex zones, which are involved in the formation of pathogenic reflexes of the autonomic nervous system. This alters the normal functioning of the cardiovascular system, resulting in an increase in systolic and diastolic blood pressure.

Key words: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, active reflex zones, fold Kibler, massage, physiotherapy.

Цель исследования. Гипертоническая болезнь – заболевание, поражающее людей в основном во второй половине жизни. Распространенность артериальной гипертензией в России велика и составляет около 40% как среди мужчин, так и среди женщин [12]. У 55-58% женщин повышение артериального давления совпадает с наступлением менопаузы [1]. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения этого состояния является пожизненный прием гипотензивных средств [4]. Тем не менее, существует мнение, что массаж и другие физиотерапевтические методы могут быть эффективными при лечении гипертонической болезни [2,3,5]. Различные авторы рекомендуют массировать неодинаковые зоны при гипертензии, часто в этот список входит поясничная область, шейно-воротниковая и др. В связи с этим возникла необходимость точно выяснить, какие зоны тела человека наиболее активно участвуют в повышении артериального давления. Ранее нами была проведена подобная работа по изучению зон тела человека, влияющих на повышение артериального давления у мужчин [7]. Эти зоны получили название *активные рефлексогенные зоны* (АРЗ), т.к. их возникновение вызывает развитие патогенных реф-

лексов, которые участвуют в появлении той или иной патологии [7,11]. Обычно эти зоны характеризуются тем, что при сжатии кожной складки в них возникает боль, что связано с накоплением в коже веществ, раздражающих нервные окончания [8]. Массаж этих зон приводит к улучшению в них кровоснабжения и удалению из них этих веществ [6].

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной задачи, с помощью специально сконструированного динамометра измерялось усилие (в кг), которое необходимо приложить к кожной складке, для возникновения чувства боли. Измерение проводилось в 152 участках тела. В исследовании участвовало 503 женщины в возрасте от 7 до 83 лет, у которых измерялось артериальное давление методом Н.С. Короткова [10], а также пульс, масса тела и рост. Статистическая обработка результатов проводилась в среде Excel.

Результаты и их обсуждение. Многомерный регрессионный анализ показал, что на *систолическое артериальное давление* (САД) влияет 70 измеренных показателей, в которые входили: возраст, рост, вес и наличие боли в кожной складке в 67 зонах тела у женщин. Уравнение регрессии для САД имело вид:

$$\text{САД} = -10,82 + 0,799 \cdot \text{возраст(лет)} - 0,915 \cdot \text{рост(см)} + 1,27 \cdot \text{масса(кг)} + \sum k_i \cdot p_i, \quad (1)$$

где p_i – усилие, вызывающее боль в i -той зоне, k_i – коэффициент уравнения регрессии. В это уравнение вошли только те параметры, которые имели высокий уровень достоверности ($p < 0,05$). Если коэффициент имеет положительное значение, то боль в складке кожи способствует повышению артериального давления, и наоборот, если значение k_i – отрицательно, эта зона способствует снижению систолического давления. Это уравнение регрессии позволяет вычислить систолическое артериальное давление. Сравнение вычисленного САД и измеренного приведено на рис. 1., из которого видно, что полученное уравнение хорошо согласуется с результатами измерений, коэффициент корреляции 91,3%, с низкой вероятностью ошибки ($p < 0,0001$).

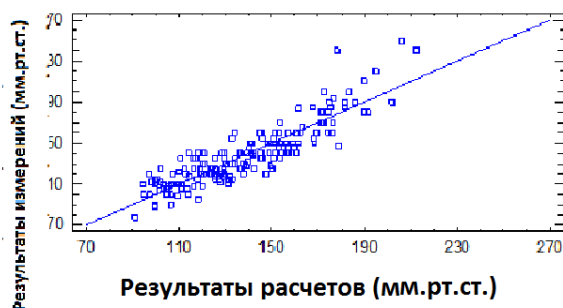


Рис. 1. Результаты расчетов и измерения систолического давления у женщин по параметрам активных рефлексогенных зон

На рис. 2 показаны АРЗ, которые вошли в уравнение (1). Оттенки серого указывают на величину коэффициентов регрессии в этом уравнении. Чем темнее цвет, тем более эффективно влияет данная зона на величину систолического давления. Следовательно, массаж этих зон должен снижать САД. Однако у конкретной пациентки не все эти зоны могут быть активированы, поэтому их нужно найти. Для этого нужно в этих зонах прокатывать пальцами кожную складку, этот прием получил в литературе название «складка Киблера» [9]. При выявлении болезненности и утолщения в коже, эту зону нужно массировать или применить для нее гирудотерапию. Как показала практика, почти в 97% случаев массаж найденных зон на этом рисунке позволяет снизить САД, если удастся снизить болезненность складки Киблера в этих зонах.

Изучение влияния исследуемых кожных зон на диастолическое артериальное давление (ДАД) у женщин, позволило выявить следующее уравнение множественной регрессии:

$$\text{ДАД} = 11,93 + 0,219 \cdot \text{возраст(лет)} - 0,269 \cdot \text{рост(см)} + 0,657 \cdot \text{масса(кг)} + \sum k_j \cdot p_j, \quad (2)$$

где p_j – величина давления на кожную складку, вызывающего боль, а k_j – коэффициент уравнения регрессии. В это уравнение также вошли только те параметры, которые имели высокий уровень достоверности ($p < 0,05$). На рис. 3 показаны результаты этих вычислений, из представленных данных видно, что диастолическое давление линейно зависит от полученной закономерности с коэффициентом корреляции 93% (вероятность ошибки $p < 0,0001$). В соответствии с этим уравнением был построен рис. 4, на котором показаны зоны, участвующие в повышении диастолического давления у женщин. Оттенками серого показана значимость этих зон в повышении ДАД. Чем темнее цвет, тем более эффективно данная АРЗ влияет на повышение ДАД. Ликвидация АРЗ в этих зонах, обычно приводит к нормализации ДАД.

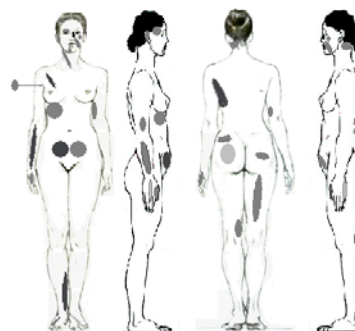


Рис. 2. Активные рефлексогенные зоны, вызывающие повышение ДАД

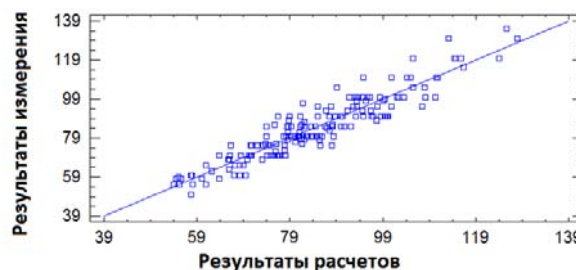


Рис. 3. Результаты расчетов и измерения ДАД (м.рт.ст.) у женщин по параметрам активных рефлексогенных зон

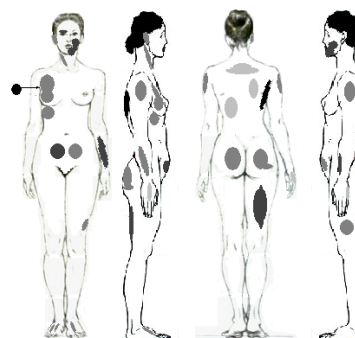


Рис. 4. Активные рефлексогенные зоны, вызывающие повышение ДАД

Ранее было опубликовано подобное исследование, проведенное для изучения АРЗ, вызывающих повышение артериального давления, у мужчин [8]. Часть зон, у мужчин и женщин совпадает, но есть и различия, что указывает на существование различных механизмов повышения артериального давления у мужчин и женщин. Это конечно требует дальнейшего изучения. Предполагается, что появление активных рефлексогенных зон в указанных на рисунках местах приводит к возникновению патогенных рефлексов, ведущих к нарушению нормального функционирования сердечнососудистой системы, что приводит к повышению артериального давления. Судя по расположению этих зон, можно предположить, что эти рефлекс-ы включают механизмы повышения артериального давления, связанные с работой сердечной мышцы, почек и центральной нервной системы.

Вывод:

1. Методом многомерного статистического анализа обнаружены активные рефлексогенные кожные зоны, участвующие в рефлексорной регуляции систолического и диастолического артериального давления у женщин.

2. Используя данную информацию можно с помощью физиотерапевтических методов, воздействуя на кожу в указанных зонах, регулировать систолическое и диастолическое артериальное давление у женщин.

Литература

1. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Бенеvская В.Ф. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях // Российский кардиологический журнал. 2001. № 5. С. 69–70.
2. Бирюков А.А. Лечебный массаж: Учебник для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2004. 368 с.
3. Бровкина И.Л., Прокопенко Н.Я., Уварова Л.Ф. Применение лечебной гимнастики и сегментарно-рефлекторного массажа больным вегетативными полиневритами и вибрационной болезнью. (учебно-методические рекомендации для студентов и врачей). Курск: КГМУ, 2000. 11 с.
4. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н., Шахова С.С. Способ лечения больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью // Патент на изобретение №2 464 963, 2011.
5. Кириченко А.А. Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе // Практикующий врач. 2003. Т. 1. С. 31–37.
6. Сидоров Е.П. Метамерная медицина. М., 1993. 250 с.
7. Сидоров Е.П. Активные рефлексогенные кожные зоны, участвующие в регуляции систолического артериального давления у мужчин. Материалы Международного конгресса «Национальные про-

граммы формирования здорового образа жизни» 27-29 мая 2014 г. Том 1. Москва, 2014. С. 251–253.

8. Сидоров Е.П. Атлас метамерной медицины. Интернет издательство Дельта-инфо, 2013. 125 с.

9. Творогова А.В. Биологические эффекты спектральной фототерапии: автореф. дисс. к. б. н. М., 2008.

10. Тихоненко В.М. Достоинства метода Короткова при мониторинге артериального давления // Вестник аритмологии. 2005. Т. 40. С. 36–38.

11. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В., Иванов В.М., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Деев А.Д. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. №4(6). С. 15–24.

References

1. Bart BYa, Boronnikov GM, Benevskaya VF. Arterial'naya gipertoniya u zhenshchin v postmenopauze: sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoy terapii v poliklinicheskikh usloviyakh. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2001;5:69-70. Russian.
2. Biryukov AA. Lechebnyy massazh: Uchebnik dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy. Moscow: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2004. Russian.
3. Brovkina IL, Prokopenko NYa, Uvarova LF. Primenenie lechebnoy gimnastiki i segmentarno-reflektornogo massazha bol'nym vegetativnymi polinevritami i vibratsionnoy boleznyu. (uchebno-metodicheskie rekomendatsii dlya studentov i vrachey). Kursk: KGMU; 2000. Russian.
4. Zaripova TN, Antipova II, Smirnova IN, Shakhova SS, inventors. Sposob lecheniya bol'nykh bronkhial'noy astmoy s soputstvuyushchey gipertonicheskoy boleznyu. Russian Federation patent RU 2 464 963; 2011. Russian.
5. Kirichenko AA. Lechenie gipertonicheskoy bolezni u zhenshchin v postmenopauze. Praktikuyushchiy vrach. 2003;1:31-7. Russian.
6. Sidorov EP. Metamernaya meditsina. Moscow; 1993. Russian.
7. Sidorov EP. Aktivnye refleksogennye kozhnye zony, uchastvuyushchie v regul'yatsii sistolicheskogo arterial'nogo davleniya u muzhchin. Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Natsional'nye programmy formirovaniya zdorovogo obraza zhizni» 27-29 maya 2014 g. Tom 1. Moscow; 2014. Russian.
8. Sidorov EP. Atlas metamernoy meditsiny. Internet izdatel'stvo Del'ta-info; 2013. Russian.
9. Tvorogova AV. Biologicheskie efekty spektral'noy fototerapii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2008. Russian.
10. Tikhonenko VM. Dostoinstva metoda Korotkova pri monitorirovani artrial'nogo davleniya. Vestnik aritmologii. 2005;40:36-8. Russian.

11. Timofeeva TN, Shal'nova SA, Konstantinov VV, Ivanov VM, Kapustina AV, Balanova YuA, Deev AD. Rasprostranennost' faktorov, vliyayushchikh na prognoz

bol'nykh arterial'noy gipertoniey, i otsenka obshchego serdechno-sosudistogo riska. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. 2005;4(6):15-24. Russian.

УДК: 616.314-089.168.1:616-05:159

DOI: 10.12737/13303

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОДЕ ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Н.Е. МИТИН*, Д.Н. МИШИН*, Л.А. ВЛАСОВА**

*Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9., 390026, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

**Филиал НОУ ВПО «Московский психолого-социальный университет»
ул. Новая, дом 51 Б, г. Рязань, Россия, 390027, e-mail: ryazan@mpsru.ru

Аннотация. В данной статье идет речь об исследовании анализа динамики показателей уровней тревожности в постоперационном периоде реабилитации у стоматологических больных в условиях применения нового, модифицированного зубочелюстного протеза в сравнении с традиционно применявшимся. Показатели уровня тревожности определялись у 458 пациентов стоматологического профиля. Все пациенты были разделены на три основные группы: контрольная (I), пациентам которой в послеоперационном периоде оказывался традиционный комплекс реабилитационных пособий и основные группы (II-III) традиционные методы протезирования дополнялись использованием зубных и челюстных протезов с насечками, в виде точечных углублений нанесенных шаровидными борами диаметром 1-3 мм в виде точечных углублений с интервалом 5 мм в виде переменного числа рядов, определяемого размерами протеза. Насечки наносились на поверхность протеза, прилегающую к раневой и покрывались слоем мази «Вистосил». Во всех выделенных группах после объявления диагноза и плана лечения проводилось психологическое тестирование с использованием методики Спилберга – Ханина. Тестирование повторялось спустя 10, 30 и 90 дней после оперативного вмешательства и протезирования. По оценке теста определялись 3 возможных результата: низкая тревожность; умеренная тревожность; высокая тревожность. Выводом данной работы является, что использование модифицированного зубочелюстного протеза после стоматологических операций значительно ускоряет нормализацию психоэмоционального состояния путем более быстрого снижения уровня реактивной тревожности и в отдаленном периоде способствует достижению более высокого уровня психоэмоциональной оптимизации.

Ключевые слова: тревожность, стоматологические больные, постоперационная реабилитация, психоэмоциональное состояние.

DYNAMICS OF THE ANXIETY LEVEL IN DENTAL PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE REHABILITATION

N.E. MITIN*, L.A. VLASOV*, D.N. MISHIN**

*Ryazan State Acad. I. P. Pavlov Medical University, Vysokovolt'naya str., 9, Ryazan, Russia, 390026, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

**Branch LEU VPO "Moscow psycho-social university", st. New, 51 B, Ryazan, Russia, 390027, e-mail: ryazan@mpsru.ru

Abstract. This article deals with the analysis of the dynamics of indicators of anxiety levels in postoperative rehabilitation of dental patients in the conditions of new, modified maxillary prosthesis in comparison with traditional. The indicators of the anxiety level were evaluated in 458 patients of dental profile. All patients were divided into three main groups. Control (group I), the patients had a traditional complex rehabilitation. The main groups (II-III), the authors used traditional methods of prosthetics, supplemented dental and mandibular dentures with notches. These notches in the form of point depressions were made spherical burs with a diameter of 1-3 mm in the form of point depressions at intervals of 5 mm in the form of a variable number of rows determined by the dimensions of the prosthesis. Scoring was applied to the surface of the prosthesis adjacent to the wound and covered with a layer of wax "Visposal". In all selected groups after the announcement of the diagnosis and treatment plan, the authors conducted psychological testing using methods Spielberg Hanina. Testing was repeated after 10, 30 and 90 days after surgery and prosthetics. Evaluation of the test was determined 3 possible outcomes: low anxiety, moderate anxiety, high anxiety. The conclusion of this work is the following: the use of a modified maxillary dental prosthesis after operations significantly accelerates normalization of emotional state by more rapid decrease in the level of reactive anxiety and in the long term contributes to the achievement of a higher level of emotional optimization.

Key words: anxiety, dental patients, postoperative rehabilitation, psycho-emotional state.

Самым распространенным патологическим состоянием зубочелюстной системы у населения различных регионов земного шара является частичная или полная потеря зубов связанная с воспалительными заболеваниями зубочелюстной системы, переломами челюстей, а также их злокачественными опухолями и оперативными вмешательствами предпринимаемыми по перечисленным поводам [1,2,7,9]. Высокая частота подобных состояний придает большую значимость трём основным формам постоперационной реабилитации стоматологических больных (медицинская, трудовая, социальная) [3-5], успешность которых во многом определяется эффективностью психологической реабилитации в раннем и отдаленном постоперационном периоде, в частности созданием условий, необходимых для более быстрого достижения оптимального результата в решении этой проблемы. Психоэмоциональное состояние пациента в большей степени определяется уровнем его тревожности: *личностной* (ЛТ) – фоновой, индивидуально относительно постоянной и *реактивной* (РТ) – лабильной, ситуативной [6]. Примеров анализа влияния новых видов зубочелюстных протезов на динамику уровня тревожности в постоперационном реабилитационном периоде у стоматологических больных нами не обнаружено. Поэтому актуальность изучения динамики уровня РТ в сопоставлении с уровнем фоновой ЛТ при апробации новых видов зубочелюстных протезов на протяжении постоперационного периода реабилитации у стоматологических больных представляется несомненной.

Цель исследования – анализ динамики показателей уровней тревожности в постоперационном периоде реабилитации у стоматологических больных в условиях применения нового, модифицированного зубочелюстного протеза в сравнении с традиционно применявшимся.

Материалы и методы исследования. Материал исследования представлен показателями уровня тревожности по результатам постоперационной реабилитации у 458 пациентов стоматологического профиля в возрасте от 21 до 80 лет и разделен на три основные группы: контрольная (I), представленная 60 пациентами, которым в послеоперационном периоде оказывался традиционный комплекс реабилитационных пособий (М:Ж=1,1:1). Среди них 42 (70%) с дефектами зубного ряда, 18 (30%) – с дефектами челюстей. Группа из 292 пациентов с дефектами зубного ряда (II) требующими непосредственного съемного зубопротезирования (М:Ж=1,1:1). Из них причиной образования дефекта в 212 (72,6%) случаях являлись кариес и воспалительные заболевания пародонта, а в 80 (27,4%) – переломы челюстей. III – группа из 106 больных с дефектами челюстей, требующих зубочелюстного протезирования (III) (М:Ж=1,2:1). Причиной дефектов во всех случаях являлись злокачественные опухоли челюстей. В основных группах (II-

III) традиционные методы протезирования дополнялись использованием зубных и челюстных протезов с насечками, в виде точечных углублений нанесенных шаровидными борами диаметром 1-3 мм в виде точечных углублений с интервалом 5 мм в виде переменного числа рядов, определяемого размерами протеза [7]. Насечки наносились на поверхность протеза, прилегающую к раневой и покрывались слоем мази «Виспосил».

Во всех выделенных группах после объявления диагноза и плана лечения, включавшего в себя предстоящее оперативное вмешательство с разъяснением его возможных дальнейших последствий и плана постоперационной реабилитации проводилось психологическое тестирование с использованием методики Спилберга – Ханина, признанной надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент: РТ и ЛТ. Тестирование повторялось спустя 10, 30 и 90 дней после оперативного вмешательства и протезирования. По оценке теста определялись 3 возможных результата: низкая тревожность; умеренная тревожность; высокая тревожность. Учитывая, что уровень личностной тревожности, как базовый, мало подвержен индивидуальным изменениям, в дальнейшем исследовании определялся лишь уровень РТ. Полученные данные анализировались с использованием компьютерной программы *Statistica 7.0*.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения исходных уровней ЛТ представленные в табл. 1 свидетельствуют об отсутствии существенных, статистически подтверждаемых различий распределений этих показателей между группами. При последующих определениях показатели уровней ЛТ так же изменялись в пределах статистической погрешности.

Таблица 1

Результаты оценки личностной тревожности в постоперационном периоде
($M \pm m\%$)

	Низкая тревожность		Умеренная тревожность		Высокая тревожность	
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
I (60 сл.)	15	25,1±5,6	18	29,5±5,9	27	45,4±6,4
II (292 сл.)	82	28,2±2,6	86	29,8±2,7	122	42,0±2,9
III (106 сл.)	24	23,1±4,1	26	24,5±4,2	56	52,4±4,9

Результаты изучения динамики РТ представлены в табл. 2. Как следует из полученных данных, небольшая разница в исходном распределении уровней РТ в различных группах, включая контрольную, найдена несущественной. При этом наличие низкого уровня РТ констатируется у 3,8-9,2%, умеренного – у

6,6-13,3% и высокого – у 78,3-89,6% больных.

По сравнению с результатами исходного определения уровня РТ во II группе отмечено достоверное увеличение доли пациентов с низким и умеренным уровнями РТ уже на 10-й день после операции, в то время как в I и III группе в этот срок обнаруживалась лишь тенденция к подобному увеличению, статистически не подтверждаемая.

При дальнейших определениях (30 и 90 дней) во всех группах имело место достоверное, по сравнению с исходными определениями, снижение доли пациентов с высоким уровнем РТ, а также увеличение относительного числа их с умеренным и низким уровнем с достижением максимума соответствующих показателей к 90-му дню.

Следует отметить, что максимум доли пациентов с низким уровнем РТ при определении на 90-й день был констатирован во II группе (65,1%), в то время как в III-й зафиксировано 39,6%, а в контроле – 55,0%. При этом статистически достоверной была найдена лишь разница показателей между I и II группами.

контрольных значений (11,7%) в определениях того же периода.

Таким образом, на основе полученных данных можно констатировать, что применение модифицированных нами зубочелюстных протезов имеет следствием более быстрое снижение уровня РТ в постоперационном периоде, что подтверждается его достоверностью по сравнению с исходным уже на 10 день после операции, в то время как подобная достоверность в группе с традиционными методами протезирования (контроль) фиксировалась лишь на 30-й день.

Вместе с тем, несколько большее относительно исходного определения снижение уровня РТ во II группе по сравнению с III-ей, по-видимому, следует относить на счет присутствия онкологической патологии и тенденции к более высокому фоновому уровню ЛТ в этой группе.

Отмеченное достоверное и более выраженное увеличение доли пациентов с совокупным низким и умеренным уровнями РТ в периоде отдаленном от операции (90 дней), а также соответственное уменьшение показателей с высоким уровнем относительно контрольной группы также свидетельствует о значительной большей эффективности применения модифицированных зубочелюстных протезов по сравнению с традиционными в плане нормализации уровня РТ и, следовательно, общего психоэмоционального состояния у оперированных больных в периоде реабилитации.

Таблица 2

Сравнительная динамика уровней реактивной тревожности в постоперационном периоде реабилитации у стоматологических больных

Группа	Время определения	Уровень реактивной тревожности					
		Низкая		Умеренная		Высокая	
		Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
I (контроль) (60 сл)	Исходно	5	8,3±3,6	8	13,3±4,4	47	78,3±5,3
	10 дней	12	20,0±5,2	15	25,0±5,6	31	55,0±6,4*
	30 дней	21	35,0±6,2****	19	31,7±6,1***	20	33,3±6,1
	90 дней	33	55,0±6,4****	10	16,7±5,1	7	11,7±4,2****
II (292 сл)	Исходно	27	9,2±2,2	36	12,3±1,9	229	78,4±5,8
	10 дней	79	27,1±2,6****	82	28,1±2,6****	131	44,9±2,9**
	30 дней	112	38,4±2,8****	118	40,4±2,9****	62	21,2±2,4****
	90 дней	190	65,1±6,5****	89	30,5±2,7****	13	4,5±1,2****
III (106 сл)	Исходно	4	3,8±1,9	7	6,6±2,4	95	89,6±3,0
	10 дней	7	6,6±2,4	15	14,2±3,4	84	79,2±3,9
	30 дней	28	26,4±4,3****	35	33,0±4,6****	43	22,6±7,2****
	90 дней	42	39,6±4,8****	56	52,8±4,8****	8	7,5±2,6****
II + III (398 сл)	Исходно	31	7,8±1,8	43	10,8±2,4	324	81,4±2,0
	10 дней	85	21,4±2,1	97	24,4±2,2	215	54,0±2,5
	30 дней	150	37,7±2,4	153	38,4±2,4	105	26,4±2,4
	90 дней	222	55,8±2,5	155	38,9±2,4+++	21	5,3±1,1++++

Примечание: значком * отмечена достоверность разницы соответствующего показателя с исходным в данной группе, а + – с соответствующими значениями в контрольной группе: 1 – значок – $p \leq 0,05$; 2 – $p \leq 0,02$; 3 – $p \leq 0,01$; 4 – $p \leq 0,001$

Что же касается доли пациентов с умеренным уровнем РТ, то на 90-й день этот показатель с высокой степенью достоверности превышал соответствующее значение его в контроле, имея максимум в III группе (I – 16,7%; II – 30,5%; III – 52,8%).

Разница в относительном числе пациентов с низким уровнем РТ на 90-й день находилась в пределах статистической погрешности (I – 11,7%; II – 4,5%; III – 7,5%). Тем не менее, суммарный показатель доли больных с умеренным (38,9%) и высоким (5,3%) уровнями РТ (I+II) на 90 день с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,001$) отличались от соответствующих

контрольных значений (11,7%) в определениях того же периода.

Таким образом, на основе полученных данных можно констатировать, что применение модифицированных нами зубочелюстных протезов имеет следствием более быстрое снижение уровня РТ в постоперационном периоде, что подтверждается его достоверностью по сравнению с исходным уже на 10 день после операции, в то время как подобная достоверность в группе с традиционными методами протезирования (контроль) фиксировалась лишь на 30-й день.

Вместе с тем, несколько большее относительно исходного определения снижение уровня РТ во II группе по сравнению с III-ей, по-видимому, следует относить на счет присутствия онкологической патологии и тенденции к более высокому фоновому уровню ЛТ в этой группе.

Отмеченное достоверное и более выраженное увеличение доли пациентов с совокупным низким и умеренным уровнями РТ в периоде отдаленном от операции (90 дней), а также соответственное уменьшение показателей с высоким уровнем относительно контрольной группы также свидетельствует о значительной большей эффективности применения модифицированных зубочелюстных протезов по сравнению с традиционными в плане нормализации уровня РТ и, следовательно, общего психоэмоционального состояния у оперированных больных в периоде реабилитации.

Литература

1. Аксель Е.М. Динамика и компоненты прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2005 году / под ред. Н.Н. Трапезникова, Е.М. Аксель. М., 2007. 302 с.
2. Вихлянов И.В., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Роль хирургического метода в комбинированном и

комплексном лечении больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки // Хирургия: научно-практический журнал им. Н. И. Пирогова. 2007. № 1. С. 55–58.

3. Головкина В.Ю. Усовершенствование терапевтической и ортопедической подготовки корня при протезировании больных с отсутствием коронки зуба: автореф. дис. . канд. мед. наук. Киев, 2008. 22 с.

4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (Приложение 1). С. 54–92.

5. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МЕДпресс, 2007. 248 с.

6. Митин Н.Е. Варианты реабилитации пациентов после хирургической санации полости рта: дис. канд. наук. Рязань, 2012. 86 с.

7. Робустова Т.Г., Стародубцев В.С. Хирургическая стоматология. М., 2010. С. 26–35.

8. Assessing perceived potential outcomes of prosthodontic treatment in partial and fully edentulous patients / Leles C.R., Morandini W.J., da Silva E.T. [et al.] // J. Oral Rehabil. 2008. Vol. 35, N 9. P. 682–689.

9. Late diagnosis of a primary oral malignant melanoma: a case report / Tucci R., Aburad De Carvalhosa A., Anunciarrjo G. [et al.] // Jr. MinervaStomatol. 2010. Vol. 59, N1-2. P. 55–58.

References

1. Aksel' EM. Dinamika i komponenty prirosta za-bolevaemosti zlokachestvennymi novoobra-zovaniyami

i smernost' ot nikh naseleniya stran SNG v 2005 godu. pod red. N.H. Trapeznikova, E.M. Aksel'. Moscow; 2007. Russian.

2. Vikhlyanov IV, Shoykhet YaN, Lazarev AF. Rol' khirurgicheskogo metoda v kombinirovannom i kompleksnom lechenii bol'nykh ploskokletochnym rakom polosti rta i rotoglotki. Khirurgiya: nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N. I. Pirogova. 2007;1:55-8. Russian.

3. Golovkina VYu. Usovershenstvovanie terapevticheskoy i ortopedicheskoy podgotovki kornya pri protezirovanii bol'nykh s otsutstviem koronki zuba [dissertation]. Kiev; 2008. Russian.

4. Davydov MI, Aksel' EM. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2011;22(3 (Prilozhenie 1)):54-92. Russian.

5. Iordanishvili AK. Klinicheskaya ortopedicheskaya stomatologiya. Moscow: MEDpress; 2007. Russian.

6. Mitin NE. Varianty reabilitatsii patsi-entov posle khirurgicheskoy sanatsii polosti rta [dissertation]. Ryzan'; 2012. Russian.

7. Robustova TG, Starodubtsev BC. Khirurgicheskaya stomatologiya. Moscow; 2010. Russian.

8. Leles CR, Morandini WJ, da Silva ET, et al. Assessing perceived potential outcomes of prosthodontic treatment in partial and fully edentulous patients. J. Oral Rehabil. 2008;35(9):682-9.

9. Tucci R, Aburad De Carvalhosa A, Anunciarrjo G, et al. Late diagnosis of a primary oral malignant melanoma: a case report. Jr. MinervaStomatol. 2010;59(1-2):55-8.

УДК: 617.582-089

DOI: 10.12737/13304

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПЕРФТОРАН» И БИОАКТИВНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.С. ШПАКОВСКИЙ*, К.С. КАЗАНИН*, А.В. БАСОВ**, Н.И. ГРИБАНОВ*, И.П. АРДАШЕВ*, Е.В. НИКИТЕНКО***

*ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России «Кемеровская Государственная Медицинская Академия»,

ул. Ворошилова 22а, Кемерово, Россия, 650029, e-mail: kemsma@kemsma.ru

**МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского»,

ул. Николая Островского, 22, Кемерово, Россия, 650000, e-mail: travmagkb3@mail.ru

***Автономная Некоммерческая Организация «Региональный Центр Высоких медицинских технологий», ул. Республиканская, д. 7б, эт. 1, г. Новосибирск, Россия, 630084, e-mail: gema@hmt.ru

Аннотация. Целью исследования было улучшение результатов хирургического лечения переломов шейки бедренной кости путем внутрикостного введения оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедра и остеосинтеза биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием в эксперименте.

Исследования проведены на 68 кроликах самцах. Перелом шейки бедра формировался трансцервикально остеотомом и пересекалась собственная связка головки бедра. Была изучена динамика рентгенологических и морфологических показателей репаративного остеогенеза в 3 группах животных: 1-я группа – с введением в аваскулярную головку бедренной кости оксигенированного перфторана без остеосинтеза шейки бедра, 2-я группа – после остеосинтеза биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием и 3-я группа – после введе-

ния в аваскулярную головку бедренной кости оксигенированного перфторана с остеосинтезом биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием.

В группе без остеосинтеза развивается процесс дистрофических изменений, который проявляется резорбцией костной ткани, расширением линии перелома, смещением костных отломков и формированием ложного сустава шейки бедра. Остеосинтез переломов шейки бедра биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием позволяет добиться сращения переломов. Анализ результатов морфологической оценки влияния перфторана и кальцийфосфатного покрытия на процессы репаративного остеогенеза при экспериментальных переломах шейки бедра позволил выявить меньшую выраженность экссудативной фазы воспалительной реакции и ускоренное формирование костной ткани в группе, где использовались оксигенированный перфторан и титановые имплантаты с кальцийфосфатным покрытием.

Таким образом, введение оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедра при остеосинтезе экспериментальных переломов шейки бедра биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием способствует процессам костной регенерации на основании рентгенологических и морфологических данных, что позволяет добиться сращения переломов в более ранние сроки за счет уменьшения воспалительной инфильтрации в области перелома и непосредственного включения имплантата с кальцийфосфатным покрытием в процессы репаративного остеогенеза.

Ключевые слова: эксперимент, шейка бедра, переломы, перфторан, остеосинтез, кальцийфосфатное покрытие.

USE OF THE DRUG "PERPHTORAN" AND BIOACTIVE IMPLANTS WITH CALCIUM PHOSPHATE COATING IN SURGICAL TREATMENT OF FEMORAL NECK FRACTURES AT THE EXPERIMENT

M.S. SHPAKOVSKIY*, K.S. KAZANIN*, A.V. BASOV**, N.I. GRIBANOV*, I.P. ARDASHEV*, E.V. NIKITENKO***

*Kemerovo State Medical Academy, st. Voroshilov 22a, Kemerovo, Russia, 650029, e-mail: kemsma@kemsma.ru

**City Clinical M.A. Podgornunsky Hospital № 3,

st. Nikolai Ostrovsky, 22, Kemerovo, Russia, 650000, e-mail: travmagkb3@mail.ru

***Autonomous Non-Profit Organization Regional Center of high technologies,
st. Republican, d. 7b, fl. 1, Novosibirsk, Russia, 630084, e-mail: gema@hmt.ru

Abstract. The purpose of the study was to improve the results of surgical treatment of femoral neck fractures by intra-osseous injection of oxygenated perphthoran in avascular femoral head and osteosynthesis implants with bioactive calcium phosphate coating in the experiment.

Investigations were carried out on 68 male rabbits. Hip fracture was formed transcervically by osteotome and crosses private ligament of the femoral head. The authors studied the dynamics of radiological and morphological parameters of reparative osteogenesis in 3 groups of animals: the 1st group with the introduction of oxygenated perftoran in an avascular femoral head without osteosynthesis of the femoral neck; the 2nd group after osteosynthesis by implants with bioactive calcium phosphate coating; the 3rd group after injection of oxygenated perftoran in an avascular femoral head with osteosynthesis implants by bioactive calcium phosphate coating.

In the group without osteosynthesis process the authors revealed the development of degenerative changes with bone resorption, the expansion of the fracture line, displacement of bone fragments and the formation of non-union of the femoral neck. Osteosynthesis of femoral neck fractures with calcium phosphate bioactive implants coating contributes to fracture healing. Analysis of the results of the morphological assessment of the perftoran effect of calcium phosphate coatings on reparative osteogenesis in experimental hip fracture allows to determine the less severe exudative phase of the inflammatory response and to accelerate bone formation in the group with oxygenated perftoran and titanium implants coated with calcium phosphate.

Introduction of oxygenated perftoran in an avascular femoral head at the osteosynthesis of experimental hip fractures by bioactive implants coated with calcium phosphate promotes to bone regeneration processes on the basis of radiological and morphological data. This allows to fracture healing at an earlier date by reducing inflammatory infiltration in the area of the fracture and the direct inclusion of the implant with calcium phosphate coating in the process of reparative osteogenesis.

Key words: experiment, femoral neck, fractures, perftoran, osteosynthesis, calcium phosphate coating.

Современные методы лечения переломов шейки бедра (ШБ), несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические работы, сопровождаются высокой частотой несращений (11,1-51,1%), асептического некроза головки бедра (6,1-43%), неблагопри-

ятных исходов и инвалидности – до 36,7% [2,4,7-9].

Одним из патогенетически обоснованных способов уменьшения побочных эффектов применения имплантатов для остеосинтеза является использование биоактивных имплантатов, способных к инте-

грации с костной тканью и непосредственно вовлекающихся в процессы репаративного остеогенеза. Доказано, что применение биоактивных титановых имплантатов с кальцийфосфатным покрытием при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости, улучшает показатели регенерации костной ткани [1]. Имеются данные, что материалы с остеоиндуцирующими свойствами уместны только в тех случаях, когда есть хорошее кровоснабжение и механическая стабильность [14].

Сращение переломов ШБ заведомо происходит медленнее, связано это с анатомическими особенностями ее строения и кровоснабжения. При переломах в этой области повреждаются внутрикостные сосуды, возможна облитерация артерии собственной связки головки у пожилых, поэтому кровоснабжение головки бедренной кости оказывается нарушенным. Это создает условия гипоксии, в результате чего происходит дифференцировка остеогенных клеток в хондробласты с последующим формированием ложного сустава несмотря на надежную фиксацию репонированных отломков. В дистракционной модели остеогенеза было показано, что ангиогенез запускается раньше, чем остеогенез в процессе восстановления костной ткани [15]. Кроме того, можно добиться ускорения костной регенерации в подобной модели путем устранения гипоксии.

Актуальным остается поиск новых средств и способов купирования гипоксии в области перелома с целью оптимизации формирования костной мозоли [5]. В настоящее время показано, что интрамедуллярное введение перфторана при высокоэнергетических переломах диафизов длинных трубчатых костей оптимизирует репаративный остеогенез [11].

Разработка новых способов оптимизации репаративной регенерации костной ткани имеет важное значение для травматологии. Основанием для проведения исследования явилось отсутствие данных по использованию оксигенированного перфторана при оперативном лечении переломов ШБ.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения переломов шейки бедренной кости путем внутрикостного введения оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедра и остеосинтеза биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием (КФП) в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено на 68 кроликах самцах породы Шиншилла в возрасте 6 месяцев, массой 2250 (± 215 г). Уход и содержание проводились в условиях вивария КемГМА и соответствовали с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755), принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном

обращении с животными (1996).

Все животные были разделены на 3 серии.

В первой (контрольной) группе, после формирования перелома ШБ интраоперационно однократно в головку бедренной кости вводился оксигенированный перфторан, остеосинтез не применялся ($n=20$) – рис. 1.

Во второй группе животных остеосинтез перелома ШБ проводили 3 титановыми спицами с КФП d 0,8 мм ($n=24$), перфторан не применялся.

В третьей (опытной) группе животных интраоперационно однократно в головку бедренной кости вводили оксигенированный перфторан и синтезировали перелом 3 титановыми биоактивными спицами с КФП d 0,8 мм ($n=24$) – рис. 2.

Хирургическое вмешательство проводили в асептической операционной. Премедикация – в/м введением *рометара* (2 мг/кг). Анестезию проводили путем внутривенного введения *золетила* (7,5 мг/кг). Операционное поле дважды обрабатывалось 70% раствором этилового спирта, изолировалось салфетками. Доступ к ШБ осуществлялся в проекции большого вертела по наружной поверхности. Проводилась артротомия с обнажением шейки и головки бедренной кости. Для получения модели экспериментального перелома шейки бедренной кости с аваскулярной головкой бедра, у всех животных остеотомом формировался трансцервикальный перелом ШБ и пересекалась собственная связка головки бедра.



Рис. 1. Сформирован перелом шейки бедренной кости.
1 – перелом шейки бедренной кости



Рис. 2. Введение оксигенированного перфторана и фиксация перелома параллельными биоактивными спицами с кальцийфосфатным покрытием

Послеоперационная рана ушивалась послойно, накладывалась асептическая повязка. Следили за общим состоянием, поведением животного, послеоперационные швы осматривались, перевязывались, оценивалась гиперемия вокруг послеоперационных швов, измерялась температура тела животных. Введение анальгетиков и антибиотикопрофилактика проводилась в течение 7 дней.

Выведение животных из эксперимента проходило под общей анестезией, путем в/в болюсного введения 5 мл магния сульфата.

Повышение достоверности проводимого исследования достигнуто путем использования разработанного устройства для экспериментального моделирования перелома у лабораторных животных, что повысило точность остеотомии ШБ с одинаковой локализацией и направлением линии перелома, а так же точность введения оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедра и точность остеосинтеза ШБ с одинаковым направлением и местом введения спиц в каждом опыте основной и контрольной группах эксперимента [6].

Перфторан оксигенировали согласно способу дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом [10].

Рентгенологические изменения в динамике прослеживались на аппарате КРТ – «Электрон». Рентгенограммы выполнялись на сроки 1, 7, 14, 30, 60 суток наблюдения. Фокусное расстояние равнялось 100 см. Доза 0,1 мЗв.

Методика морфологического исследования заключалась в выделении препарата из бедра на 7, 14, 30, 60 сутки. Имплантаты аккуратно удалялись после проведения декальцинации. Тканевые образцы проводили через спирты возрастающих концентраций и заливали в парафин. Из парафинированных блоков изготавливали продольные и поперечные срезы регенерата. Срезы готовили на ротационном микротоме *Leica RM 2555* толщиной 6-7 микрон, окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином (по Ван-Гизону). Исследование гистопрепаратов и микрофотоъемка проведены в оптической цифровой системе *Axioplan 2 imaging* (Carl Zeiss, Германия). Для оценки данных и объективизации данных гистоморфологического исследования активности остеогенеза использовали морфометрическую полуколичественную оценку состояния тканевых структур зоны перелома с помощью стандартной тест-сетки. Подсчеты проводились в 30 полях зрения при увеличении в 400 раз.

Для создания архивной базы данных, сводных таблиц использовалась программа *Microsoft Office Excel 2003* (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Визуализации материала проведена с использованием таблиц.

Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ *Statistica 6.1* (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11).

Исследование проводилось на достаточном объеме наблюдений, в работе представлены статистически значимые результаты.

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики. Качественные признаки представлены в работе в виде абсолютной величины и относительной частоты (%). Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при величине достигнутого уровня статистической значимости (p) менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде все животные падали оперированную конечность и передвигались без опоры на нее. Поведение оперированных животных, динамика заживления послеоперационной раны, количество послеоперационных осложнений, формирование гиперемии, отека в области послеоперационных швов и результаты термометрии животных во всех трех группах эксперимента достоверно не различались ($p > 0,05$).

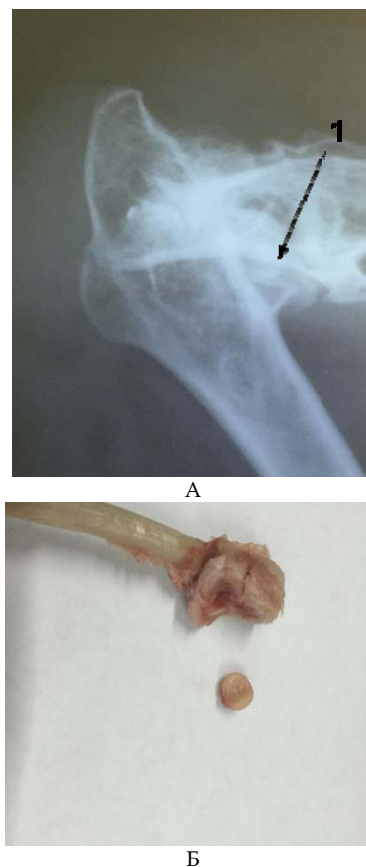


Рис. 3. Контрольная серия – 60 суток; 1 – ложный сустав
А – Рентгенограмма тазобедренного сустава в прямой проекции; Б – Макроскопический препарат

В первой группе животных, без остеосинтеза, в зоне экспериментального перелома ШБ рентгенологически в динамике развивался процесс дистрофических изменений с резорбцией костной ткани, расширением линии перелома и смещением костных отломков. К 60 суткам исследования признаков сра-

щения не наблюдалось, шейка и головка бедренной кости лизированы, формировался ложный сустав (рис. 3А). Что так же подтверждалось при макроскопическом исследовании (рис. 3Б). В связи с этим в контрольной серии, морфологических исследований нами не проводилось.

При рентгенологическом исследовании второй и третьей групп в динамике линия перелома становилась нечеткой. Миграции фиксаторов, деформации головки бедра, резорбции костной ткани вдоль имплантатов не отмечалось. По рентгенограммам, сделанным на 30 сутки линия перелома в обеих группах четко не визуализировалась. К 60 суткам ШБ утолщалась за счет костной мозоли. В группе с остеосинтезом титановыми биоактивными спицами с КФП в динамике в зоне перелома определялась тонкая полоска просветления, указывающая на резорбцию костной ткани (рис. 4А). В группе с введением перфторана в головку бедренной кости и остеосинтезом титановыми биоактивными спицами признаки резорбции костной ткани не определялись (рис. 4Б).



Рис. 4. Рентгенограммы тазобедренного сустава в прямой проекции (30-е сутки); 1 – резорбционные процессы; А – Группа с остеосинтезом биоактивными титановыми имплантатами; Б – Группа с введением перфторана в головку бедренной кости и остеосинтезом титановыми биоактивными имплантатами

При морфологическом исследовании в группе после остеосинтеза биоактивными спицами без введения перфторана к 60 суткам в зоне перелома сформировалась костная ткань, состоящая из губчатой зрелой костной ткани. Однако в центральных отделах все еще наблюдались участки с перестраивающимися костными балками со следами рассасывания остеокластами (рис. 5).

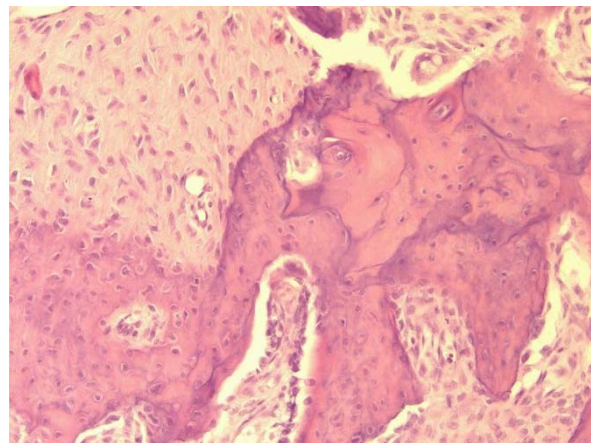


Рис. 5. Группа с остеосинтезом биоактивными титановыми имплантатами (60-е сутки). Перестройка костной ткани в центральных отделах области перелома (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 300$)

На 60 сутки в группе с введением оксигенированного перфторана и остеосинтезом титановыми биоактивными спицами по всему периметру бывшего перелома сформировалась костная ткань, представленная губчатой зрелой костной тканью пластинчатого строения (рис. 6). Участков с перестраивающимися костными балками не обнаружено. В межбалочных пространствах расположен миелоидный костный мозг.

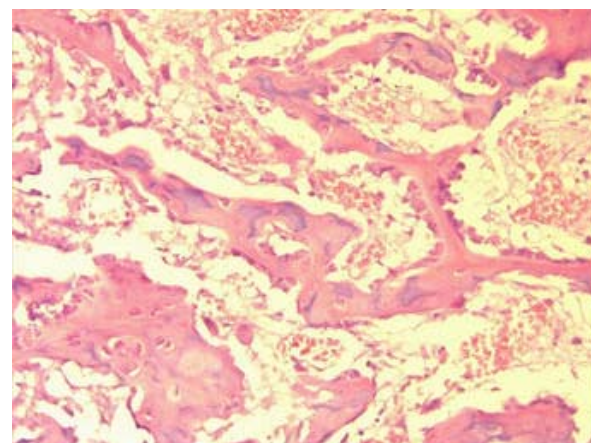


Рис. 6. Группа с введением перфторана в головку бедренной кости и остеосинтезом титановыми биоактивными имплантатами (60-е сутки). Сформированная костная ткань в зоне перелома (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$)

Суммируя вышеизложенные данные, в группе с

введением оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедренной кости и остеосинтезом перелома ШБ титановыми биоактивными имплантатами с КФП, к концу 60 суток по всему периметру экспериментального перелома прослеживалась костная ткань остеогенного строения со зрелым миелидным костным мозгом. Кроме того, отмечено, что на всех сроках наблюдения репаративная регенерация костной ткани проходила на фоне менее выраженной воспалительной инфильтрации, что в итоге уменьшило масштаб вторичной остеорезорбции и улучшило условия и качество заживления перелома.

По данным литературы, биоактивные имплантаты на основе титана с КФП покрытием индуцируют образование и проведение вокруг себя костной ткани, не вызывают нагноения, воспаления, аллергической реакции, не образуют капсулы и хорошо сцеплены с окружающей тканью [3,12].

Анализ результатов рентгенологической и морфологической оценки влияния перфторана и КФП на процессы репаративного остеогенеза при экспериментальных переломах ШБ позволил выявить меньшую выраженность экссудативной фазы воспалительной реакции и ускоренное формирование костной ткани в группе, где использовались оксигенированный перфторан и титановые имплантаты с КФП, что так же подтверждается данными других авторов [11,13,15].

Выводы. Результаты проведенного исследования показывают, что введение оксигенированного перфторана в аваскулярную головку бедра при остеосинтезе экспериментальных переломов шейки бедра биоактивными имплантатами с КФП потенциально способствует процессам костной регенерации на основании рентгенологических, морфологических данных и позволяет добиться сращения переломов в более ранние сроки.

Литература

1. Басов А.В. Патогенетическое обоснование применения биоактивных имплантатов для хирургического лечения переломов шейки бедра: автореф. дис. ... кандидата мед. наук. Кемерово, 2013. 23 с.
2. Ерастова Л.Ю., Шепталова Т.Б., Васильев В.Г. Эндопротезирование тазобедренного сустава как наиболее эффективный метод реабилитации больных и инвалидов с повреждением проксимального отдела бедра // 3-й Международный Конгресс "Современные технологии в травматологии и ортопедии". Москва: РУДН, 2006. Диск 11. 1 эл. опт. диск (DVD-rom).
3. Карлов А.В., Шахов В.П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. Томск: STT, 2001. 480 с.
4. Миронов С.П., Родионова С.С., Андреева Т.М. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и // Вестн. травматологии и

ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. №1. С. 37.

5. Оноприенко Г.А. Васкуляризация костей при переломах и дефектах. Москва: Медицина, 1993. 224 с.

6. Старых В. С., Казанин К. С., Басов А. В., Калашников В. В., Калашников В. В., Истомин М. В., Шпаковский М. С. Устройство для экспериментального моделирования перелома проксимального конца бедренной кости. Пат. 2011150370/14, 2011.

7. Попсуйшапка А.К., Побел Е.А. Напряжение в конструкции «отломки-фиксатор» при остеосинтезе шейки бедренной кости различными устройствами // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. № 2. С. 42–48.

8. Родионова С.С., Лазарев А.Ф., Колондаев А.Ф., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. М., 2007. 14 с.

9. Рыков А.Г. Хирургическая тактика и оказание специализированной помощи при переломах проксимального отдела бедренной кости больным пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с.

10. Способ дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом и устройство для его осуществления / Дроботов В.Н., Кричевский А.Л., Попов П.В. [и др.] // патент РФ 2294768, 2007.

11. Чен Чи Хсианг. Особенности репаративной регенерации костной ткани при введении перфторана различными способами: автореф. дис. ... кандидата мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 19 с.

12. Шашкина Г.А. Получение кальций - фосфатного покрытия микродуговым методом. Структура и свойства биокompозита на основе титана с кальций-фосфатным покрытием: автореф. дис. ... канд. техн. наук. Томск, 2006.

13. Hing K.A. Mediation of bone ingrowth in porous hydroxyapatite bone graft substitutes // J. Biomed. Mater. Res. 2004. 68, P. 187–200.

14. Lu C., Saless N., Wang X., Sinha A., Decker S., Kazakia G., Hou H., Williams B., Swartz H.M., Hunt T.K., Miclau T., Marcucio R.S. The role of oxygen during fracture healing // Bone. 2013. 52(1). P. 220–229.

15. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration / Wan C., Gilbert S.R., Wang Y. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105. P. 686–691.

References

1. Basov AV. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya bioaktivnykh implantatov dlya khirurgicheskogo lecheniya perelomov sheyki bedra [dissertation]. Kemerovo (Kemerovo region); 2013. Russian.
2. Erastova LYu, Sheptalova TB, Vasil'ev VG. Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava kak naibolee effektivnyy metod reabilitatsii bol'-nykh i invalidov s

povrezhdeniem proksimal'nogo otdela bedra. 3-y Mezhdunarodnyy Kongress "Sovre-mennye tekhnologii v travmatologii i ortopedii". Moskva: RUDN; 2006. Disk 11. 1 el. opt. disk (DVD-rom). Russian.

3. Karlov AV, Shakhov VP. Sistemy vneshney fik-satsii i regulatorynye mekhanizmy optimal'noy biomekhaniki. Tomsk: STT; 2001. Russian.

4. Mironov SP, Rodionova SS, Andreeva TM. Or-ganizatsionnye aspekty problemy osteoporoza v travma-tologii. Vestn. travmatologii i ortopedii im. H.H. Prioro-va. 2009;1:37. Russian.

5. Onoprienko GA. Vaskulyarizatsiya kostey pri perelomakh i defektakh. Moscow: Meditsina; 1993. Rus-sian.

6. Starykh VS, Kazanin KS, Basov AV, Kalash-nikov VV, Kalashnikov VVI, Istomin MV, Shpakov-skiy MS, inventors; Ustroystvo dlya eksperimental'-nogo modelirovaniya pereloma proksimal'nogo kontsa be-drennoy kosti. Russian Federation patent RU 2011150370/14; 2011. Russian.

7. Popsuyshapka AK, Pobel EA. Napryazhenie v konstruktssii «otlomki-fiksator» pri osteosinteze sheyki bedrennoy kosti razlichnymi ustroystvami. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2006;2:42-8. Russian.

8. Rodionova SS, Lazarev AF, Kolondae AF, So-lod EI. Kombinirovannoe lechenie perelomov sheyki bedrennoy kosti na fone osteoporoza. Moscow; 2007. Russian.

9. Rykov AG. Khirurgicheskaya taktika i okazanie

spetsializirovannoy pomoshchi pri perelomakh proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti bol'nym po-zhilogo i starcheskogo vozrasta [dissertation]. Khaba-rovsk (Khabarovsk region); 2009. Russian.

10. Drobotov VN, Krichevskiy AL, Popov PV, et al., inventors; Sposob dozirovannogo smeshivaniya zhidkogo lekarstvennogo sredstva s gazoobraznym veshchestvom i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya. rus-sian Federation patent RU 2294768; 2007. Russian.

11. Chen Chi Khsiang. Osobennosti reparativnoy regeneratsii kostnoy tkani pri vvedenii perforana raz-lichnymi sposobami [dissertation]. Sankt-Peterburg (Le-ninograd region); 2010. Russian.

12. Shashkina GA. Poluchenie kal'tsiy – fos-fatnogo pokrytiya mikrodogovym metodom. Struk-tura i svoystva biokompozita na osnove titana s kal'tsiy-fosfatnym pokrytiem [dissertation]. Tomsk (Tomsk re-gion); 2006. Russian.

13. Hing KA. Mediation of bone ingrowth in por-ous hydroxyapatite bone graft substitutes. J. Biomed. Mater. Res. 2004;68:187-200.

14. Lu C, Saless N, Wang X, Sinha A, Decker S, Ka-zakia G, Hou H, Williams B, Swartz HM, Hunt TK, Mic-lau T, Marcucio RS. The role of oxygen during frac-ture healing. Bone. 2013;52(1):220-9.

15. Wan C, Gilbert SR, Wang Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accele-rates bone regeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:686-91.

УДК: 616-006

DOI: 10.12737/13305

СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЙ АНАЛИЗИРУЕМОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ НА ПРИМЕРЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

А.С. ДЗАСОХОВ*, К.Ю. КИТАНИНА**, В.А. ХРОМУШИН**, Д.В. ПАЦУКОВА***

*Московский областной онкологический диспансер, ул. Карбышева, 6, Балашиха, Московская обл., Россия, 143900, e-mail: apprentice@list.ru

**Тульский государственный университет, пр-т Ленина, 92, Тула, Россия, 300012, e-mail: vik@khromushin.com

***Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №1», пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, г. Москва, Россия, 119002

Аннотация. Математический аппарат алгебраической модели конструктивной логики на протяжении многих лет применяется для многофакторного анализа в медицине и биологии чаще всего с целью выявления причинно-следственных связей. Наряду с этим этот математический аппарат можно использовать для более сложных схем анализа с целью определения контингента пациентов, которым показан анализируемый метод лечения. В основе предлагаемого способа лежит двух этапный анализ с помощью алгебраической модели конструктивной логики с разными задаваемыми целями и последующим анализом результирующих составляющих итоговой математической модели. В результате удастся выявить ограничения и количественно оценить контингент пациентов, которым показан анализируемый способ лечения. Предлагаемый способ пояснен аналитическим исследованием гипербарической оксигенотерапии при онкогинекологической патологии. Результатом этого анализа выявлено 7,87-39,35% пациентов, которым показана гипербарическая оксигенотерапия. Выявлены ограничения, представленные результирующими составляющими итоговой математической модели в виде пределов определения сочетанных факторов. Анализ долевых значений результирующих составляющих математической модели сопряжен с необходимостью вычисления максимально возможной суммарной мощностью результирующих составляющих математической модели, что используется в экспертных системах.

Ключевые слова: анализ, логика, модель, оксигенотерапия.

IDENTIFICATION METHOD OF RESTRICTIONS OF TREATMENT METHOD USING ALGEBRAIC MODEL OF CONSTRUCTIVE LOGIC ON THE EXAMPLE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN ONCOLOGICAL PATHOLOGY

A.S. DZASHOV*, K.YU. KITANINA**, V.A. KHROMUSHIN**, D.V. PACUKOVA***

* Moscow Regional oncological dispensary, Str. Karbysheva, 6, Balashikha, Moscow region., Russia, 143900, e-mail: apprentice@list.ru

** Tula State University, Lenin Prospect, 92, Tula, Russia, 300012, e-mail: vik@khromushin.com

***Federal state budgetary institution "Polyclinic 1", per. Sivtsev Vrazhek, d. 26/28, Moscow, Russia, 119002

Abstract. Mathematical device of algebraic model of constructive logic has been used for many years for multivariate analysis in medicine and biology most often to identify causal relationships. This mathematical apparatus can be used for more complex analysis schemes for the purpose of determining the contingent of patients who require this method of treatment. The proposed method is a two-step analysis using algebraic model of constructive logic with different specified purposes and subsequent analysis of the resulting final components of the mathematical model. As a result, it is possible to identify restrictions and to quantify the number of patients who need to analyzed method of treatment. The proposed method is explained by an analytical study of hyperbaric oxygen therapy in oncological pathology. Analysis of the results revealed 7,87-39,35% of patients requiring hyperbaric oxygen therapy. The authors revealed the restrictions presented resulting final components of the mathematical model in the form of limits of detection of the combined factors. The equity analysis of values of the resulting components of the mathematical model is associated with the need to calculate the maximum possible total power of the resulting components of the mathematical model, used in expert systems.

Key words: analysis, logic, model, oxygen therapy.

Введение. Алгебраическая модель конструктивной логики (АМКЛ) на протяжении многих лет применяется для многофакторного анализа в медицине и биологии [1-13]. Чаще всего АМКЛ используют для одноэтапного углубленного анализа [14-23]. В тоже время АМКЛ можно использовать для более сложных схем анализа, в частности, как двух этапный метод для выявления ограничений анализируемого метода лечения.

Цель исследования – предложить способ выявления ограничений анализируемого метода лечения, с помощью которого может быть определен контингент пациентов, которым он показан к применению.

Предлагаемый способ выявления ограничений анализируемого метода лечения с помощью АМКЛ заключается в следующем:

1. Строится математическая модель. В качестве цели выбирается предлагаемый метод лечения в сравнении с противопоставляемым известным методом.

2. С помощью анализа математической модели оценивается эффективность предлагаемого метода лечения по числу отличительных признаков (много результирующих составляющих со значительной суммарной мощностью свидетельствуют о возможности выявления того контингента, которым предлагаемый метод показан).

3. Из исходного массива анализируемых данных удаляются противопоставляемого метода лечения.

4. Задается из имеющихся в исходном массиве данных критерий положительного исхода.

5. Подсчитывается процент положительного исхода как отношение разности числа случаев в базе,

которые соответствуют условию положительного исхода минус число совпавших целевых и нецелевых строк в математической модели к общему числу случаев в базе с учетом удаления данных по пункту 3.

6. С помощью АМКЛ строится математическая модель относительно цели по пункту 4. При необходимости выделяются главные результирующие составляющие.

7. Оценивается доля каждой результирующей составляющей, вносимой в общую долю по пункту 5, по результатам анализа результирующих составляющих на предмет их взаимного пересечения.

8. Ожидаемый результат оценивается отдельно по каждой результирующей составляющей.

Рассмотрим предлагаемый способ на примере гипербарической оксигенотерапии при лечении онкогинекологической патологии.

Материалы и методы исследований. Исходный массив данных представлен 753 случаями: гипербарическая оксигенация (ГБО) – 216 случаев, нормобарическая оксигенация (НБО) – 169 случаев и без кислородотерапии 368 случаев.

Принятые обозначения:

X1 – Кислородотерапия:

0 – без кислородотерапии (368 случаев);
1 – ГБО (216 случаев);
2 – НБО (169 случаев).

X2 – Стадия заболевания:

1 – 1a или 1b или 1c (47 случаев);
2 – 2a или 2b или 2c (32 случая);
3 – 3a или 3b или 3c (579 случаев);
4 – 4 стадия (95 случаев).

Х3 – Плеврит:

- 1 – есть (49 случаев);
- 0 – нет (704 случая).

Х4 – Асцит:

- 1 – есть (282 случая);
- 0 – нет (471 случай).

Х5 – Mts (метастазы) в большом сальнике:

- 1 – есть (377 случаев);
- 0 – нет (376 случаев).

Х6 – Mts в печени:

- 1 – есть (43 случая);
- 0 – нет (710 случаев).

Х7 – Mts во влагалище:

- 1 – есть (37 случаев);
- 0 – нет (716 случаев).

Х8 – Mts в лёгких:

- 1 – есть (74 случая);
- 0 – нет (679 случаев).

Х9 – Mts в малом тазу:

- 1 – есть (555 случаев);
- 0 – нет (198 случаев).

Х10 – Mts в брюшной полости:

- 1 – есть (417 случаев);
- 0 – нет (336 случаев).

Х11 – Mts в воротах печени:

- 1 – есть (15 случаев);
- 0 – нет (738 случаев).

Х12 – Mts в парааортальных лимфоузлах:

- 1 – есть (89 случаев);
- 0 – нет (664 случая).

Х13 – Mts в подвздошных лимфоузлах:

- 1 – есть (219 случаев);
- 0 – нет (534 случая).

Х14 – Mts в паховых лимфоузлах:

- 1 – есть (6 случаев);
- 0 – нет (747 случаев).

Х15 – Mts в надключичных лимфоузлах:

- 1 – есть (20 случаев);
- 0 – нет (733 случая).

Х16 – Надвлагалищная ампутация матки с придатками:

- 1 – есть без оментэктомии (9 случаев);
- 2 – есть с оментэктомией (73 случая);
- 0 – нет (671 случай).

Х17 – Экстирпация матки с придатками:

- 1 – есть (77 случаев);
- 0 – нет (676 случаев).

Х18 – Аднексэктомия, резекция большого сальника:

- 1 – есть (4 случая);
- 0 – нет (749 случаев).

Х19 – Экстирпация матки с придатками + оментэктомия:

- 1 – есть с оментэктомией (361 случай);
- 2 – есть с лимфаденэктомией (229 случаев);
- 0 – нет (163 случая).

Х20 – Тошнота:

- 1 – есть (575 случаев);
- 0 – нет (178 случаев).

Х21 – Лейкопения:

- 1 – есть (291 случай);
- 0 – нет (462 случая).

Х22 – Тромбоцитопения:

- 1 – есть (183 случая);
- 0 – нет (570 случаев).

Х23 – Анемия:

- 1 – есть (522 случая);
- 0 – нет (231 случай).

Х24 – Нефротоксичность:

- 1 – есть (380 случаев);
- 0 – нет (373 случая).

Х25 – Остаточная опухоль:

- 1 – 0 мм (359 случаев);
- 2 – до 20 мм (146 случаев);
- 3 – более 20 мм (248 случаев).

Х26 – Регрессия:

- 1 – полная регрессия (339 случаев);
- 2 – частичная регрессия (396 случаев);
- 3 – стабилизация (18 случаев).

Х27 – Исход:

- 1 – живет с рецидивом (336 случаев);
- 2 – живет без рецидива (399 случаев);
- 3 – жила до смертельного исхода (18 случаев).

Х28 – Число месяцев жизни с указанным в Х27 исходом.

Преобразования данных, включая анализ базы, и предварительный анализ осуществлялись средствами Access и Excel.

По результатам предварительного анализа можно отметить:

1. Для ГБО (Х1=1) исход (Х27) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

– увеличению кол-ва случаев жизни с рецидивом (Х27=1) на $45,83 - 44,29 = 1,54\%$;

– увеличению кол-ва случаев жизни без рецидива (Х27=2) на $53,70 - 52,72 = 0,98\%$;

– уменьшению кол-ва случаев жизни со смертельным исходом на $2,99 - 0,46 = 2,53\%$, что с учетом округления равно $1,54 + 0,98$.

2. Для НБО (Х1=2) исход (Х27) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

– уменьшению кол-ва случаев жизни с рецидивом (Х27=1) на $43,79 - 44,29 = -0,50\%$;

– уменьшению кол-ва случаев жизни без рецидива (Х27=2) на $52,66 - 52,72 = -0,06\%$;

– увеличению кол-ва случаев жизни со смертельным исходом на $3,55 - 0,46 = -0,09\%$.

Таким образом, по такой приблизительной оценке ГБО дает эффект, НБО - не дает.

3. Для ГБО (Х1=1) регрессия (Х26) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

– увеличению кол-ва случаев с полной регрессией (Х26=1) на $47,22 - 44,29 = 2,93\%$;

– уменьшению кол-ва случаев с частичной регрессией (Х26=2) на $52,31 - 52,72 = -0,41\%$;

– уменьшению кол-ва случаев со стабилизации

ей на $0,46 - 2,99 = -2,53\%$

4. Для НБО ($X1=2$) регрессия ($X26$) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

- уменьшению кол-ва случаев с полной регрессией ($X26=1$) на $43,79 - 44,29 = -0,50\%$;
- уменьшению кол-ва случаев с частичной регрессией ($X26=2$) на $52,66 - 52,72 = -0,06\%$;
- увеличению кол-ва случаев со стабилизацией на $3,55 - 2,99 = 0,56\%$.

Таким образом, по такой приблизительной оценке ГБО дает эффект в части увеличения случаев с полной регрессией за счет случаев с частичной регрессией и стабилизацией, а НБО дает небольшой эффект со стабилизацией за счет полной и частичной регрессии.

5. Для ГБО ($X1=1$) остаточная опухоль ($X25$) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

- уменьшению кол-ва случаев с отсутствием опухоли ($X25=1$) на $48,61 - 49,46 = -0,85\%$;
- увеличению кол-ва случаев с опухолью до 20 мм ($X25=2$) на $18,06 - 17,66 = 0,40\%$;
- увеличению кол-ва случаев с опухолью свыше 20 мм ($X25=3$) на $33,33 - 32,88 = 0,45\%$

6. Для НБО ($X1=2$) остаточная опухоль ($X25$) по сравнению с данными без кислородотерапии соответствует:

- уменьшению кол-ва случаев с отсутствием опухоли ($X25=1$) на $42,60 - 49,46 = -6,86\%$;
- увеличению кол-ва случаев с опухолью до 20 мм ($X25=2$) на $24,85 - 17,66 = 7,19\%$;
- увеличению кол-ва случаев с опухолью свыше 20 мм ($X25=3$) на $3,55 - 2,99 = 0,56\%$.

Таким образом, по такой приблизительной оценке ГБО и НБО не уменьшают размер опухоли.

7. Указанные в предварительном анализе факторы имеют заметную долю в общем числе случаев и пригодны для дальнейшего многофакторного анализа.

8. Многофакторный анализ позволит выявить профиль тех больных, для которых ГБО даст более ощутимый эффект по сравнению с предварительным анализом, в котором пациенты не дифференцируются по профилю (оценка осуществлялась для всех сразу).

В сочетанном виде факторы анализировались с помощью АМКЛ. По результатам построения и анализа двух математических моделей выявлено:

1. В математических моделях представлено достаточно много отличительных признаков (много результирующих составляющих со значительной суммарной мощностью).

2. Высокая сочетанность факторов в результирующих составляющих математических моделей.

Учитывая изложенное можно отметить, что не всем пациента показано ГБО. В этом случае целесообразно определить тот контингент пациентов, которым ГБО показано. С этой целью в массиве данных

с $X1=1$ (ГБО) выбраны те, которые соответствуют положительному исходу:

($X26=1$ или $X26=2$) совместно с ($X27=1$ или $X27=2$) совместно с $X28>24$.

Остальные ГБО ($X1=1$), которые не соответствуют положительному исходу, удалены из базы. В результате число строк в базе с $X1=1$ равно 169 случаев.

Примечание: Для данного конкретного расчета в основном условии $X28>24$ соответствует положительному исходу.

Процент ГБО, применение которого показано пациентам, составит:

$$100 \frac{GBO - SVP}{VGBO} = \frac{169 - 84}{216} = 39,35\%$$

где GBO – число случаев в базе, которые соответствуют условию положительного исхода; SVP – число совпавших целевых и нецелевых строк в математической модели; $VGBO$ – общее число случаев в базе с ГБО.

Таким образом, ГБО показано **39,35%** пациентов, которые соответствуют условию одного из результирующих составляющих полученной математической модели.

Анализ результатов. С целью выделения и количественной оценки контингента пациентов, которым показано ГБО, была построена математическая модель (показаны главные результирующие составляющие, определенные по специальным методикам [24-26]):

Импликации ПРЯМЫЕ из файла:

Е:\АналитРасчеты\BaseV.txt

Переменная цели: $X1$

Значение цели: 1

Маска: $X25$

Совпало целевых и нецелевых строк: 84.

1. $W = 10$.

$(0 \leq X20 < 1) \& (0 < X24 \leq 1) \& (1 < X19 \leq 2)$

Строки: 485;501;502;505;506;508;515;521;527;531

2. $W = 5$.

$(0 \leq X9 < 1) \& (0 \leq X21 < 1) \& (0 \leq X20 < 1) \& (0 < X13 \leq 1)$

Строки: 501;502;504;508;510

3. $W = 4$.

$(0 < X5 \leq 1) \& (0 < X15 \leq 1) \& (3 \leq X2 < 4) \& (0 \leq X12 < 1)$

Строки: 422;434;443;448

4. $W = 4$.

$(0 < X5 \leq 1) \& (0 \leq X20 < 1) \& (0 < X8 \leq 1) \& (0 < X19 \leq 1)$

Строки: 441;457;462;484

5. $W = 4$.

$(0 \leq X19 < 1) \& (0 \leq X20 < 1) \& (0 < X17 \leq 1)$

Строки: 466;476;477;478

6. $W = 4$.

$(0 \leq X13 < 1) \& (0 \leq X20 < 1) \& (1 < X19 \leq 2)$

Строки: 469;470;485;515

7. $W = 4$.

$(0 \leq X23 < 1) \& (0 \leq X20 < 1) \& (1 < X19 \leq 2)$

Строки: 469;508;526;536

8. $W = 3$.

$(0 \leq X13 < 1) \& (2 < X2 < 4) \& (0 \leq X21 < 1) \& (0 \leq X24 < 1)$

1) & (0 <= X10 < 1) & (0 < X23 <= 1) &

(0 < X19 <= 2) & (0 < X9 <= 1)

Строки: 486;490;491

9. W= 3.

(0 < X5 <= 1) & (0 <= X20 < 1) & (0 < X23 <= 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 <= X21 < 1)

Строки: 427;448;464

10. W= 3.

(0 < X16 < 2) & (3 <= X2 < 4)

Строки: 440;444;452

11. W= 3.

(0 < X5 <= 1) & (0 < X15 <= 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 <= X4 < 1)

Строки: 434;448;456

12. W= 3.

(0 < X7 <= 1) & (0 <= X22 < 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 < X9 <= 1) & (0 < X13 <= 1)

Строки: 498;528;537

13. W= 2.

(0 < X16 <= 2) & (0 <= X22 < 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 < X23 <= 1) & (0 < X4 <= 1) & (0 <= X6 < 1)

Строки: 422;439

Таблица

Долевые значения результирующих составляющих математической модели

Номер результирующей составляющей	Мощность результирующей составляющей	Результирующая составляющая	Вероятность положительного исхода, %
1	10	(X20 = 0) & (X24 = 1) & (X19 = 2)	39,35
2	5	(X9 = 0) & (X21 = 0) & (X20 = 0) & (X13 = 1)	19,675
3	4	(X5 = 1) & (X15 = 1) & (X2 = 3) & (X12 = 0)	15,74
4	4	(X5 = 1) & (X20 = 0) & (X8 = 1) & (X19 = 1)	15,74
5	4	(X19 = 0) & (X20 = 0) & (X17 = 1)	15,74
6	4	(X13 = 0) & (X20 = 0) & (X19 = 2)	15,74
7	4	(X23 = 0) & (X20 = 0) & (X19 = 2)	15,74
8	3	(X13 = 0) & (X2 = 3) & (X21 = 0) & (X24 = 0) & (X10 = 0) & (X23 = 1) & (0 < X19 <= 2) & (X9 = 1)	11,805
9	3	(0 < X5 <= 1) & (0 <= X20 < 1) & (0 < X23 <= 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 <= X21 < 1)	11,805
10	3	(0 < X16 < 2) & (3 <= X2 < 4)	11,805
11	3	(0 < X5 <= 1) & (0 < X15 <= 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 <= X4 < 1)	11,805
12	3	(0 < X7 <= 1) & (0 <= X22 < 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 < X9 <= 1) & (0 < X13 <= 1)	11,805
13	2	(0 < X16 <= 2) & (0 <= X22 < 1) & (0 < X24 <= 1) & (0 < X23 <= 1) & (0 < X4 <= 1) & (0 <= X6 < 1)	7,87

Для оценки доли каждой результирующей составляющей, вносимой в общую долю (39,35%) контингента пациентов, которым показано ГБО, необходимо воспользоваться одной из методик вычисления максимальной суммарной мощности, используемых для построения экспертных систем на базе АМКЛ [13]. В данном случае, учитывая небольшое число главных результирующих составляющих в математической модели, этот расчет можно сделать без специального программного обеспечения.

Первым шагом вычисления максимальной суммарной мощности является анализ результирующих составляющих на предмет их взаимного пересечения. В данном случае все 13 результирующих составляющих не пересекаются друг с другом. Таким образом, каждая из результирующих составляющих не является подмножеством какой либо другой результирующей составляющей. Следовательно, нет необходимости в суммировании мощностей результирующих составляющих и максимальная суммарная мощность будет равна мощности первой результирующей составляющей (т.е. равна 10).

Вторым шагом вычисления находим долю каждой результирующей составляющей как 39,35% умноженное на отношение мощности результирующей составляющей к максимально возможной суммарной мощности (табл.).

Вывод. Предложенный способ позволил, как показано в результирующей табл., выявить заметную долю пациентов, которым показано ГБО.

Литература

1. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дальнев В.И. Предварительный анализ медицинских данных: Методическое пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 29 с.
2. Щеглов В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем: Автореф. дисс. к.т.н. Л.: Технологический институт им. Ленсовета, 1983. 20 с.
3. Щеглов В.Н., Хромушин В.А. Интеллектуальная система на базе алгоритма построения алгебраических моделей конструктивной (интуиционистской) логики // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С. 131–132.
4. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2011. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf> (дата обращения: 16.08.2011).
5. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Бучель В.Ф., Хромушин О.В. Алгоритмы и анализ медицинских данных // Учебное пособие. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2010. 123 с.

6. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю. Хромушин О.В. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №4. С. 7–11.
7. Хромушин В.А. Сравнительный анализ алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 1-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf>. (Дата обращения: 12.08.2013).
8. Хромушин В.А., Хадарцев А.А. Особенности и функциональные возможности алгебраической модели конструктивной логики // Известия Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова. Юбилейный том, посвященный 20-летию Академии инженерных наук РФ / Под ред. Ю.В. Гуляева. Москва – Н.Новгород: НГТУ, 2011. С. 196–205.
9. Хромушин В.А. Использование алгебраических моделей конструктивной логики в медицине и биологии // XXXXV научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»: Сборник статей. Тула, 2009. С. 147–154.
10. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Дзасохов А.С., Хромушин О.В. Оптимизация алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4710.pdf> (Дата обращения: 20.01.2014). DOI: 10.12737/2691
11. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Жеребцова В.А., Честнова Т.В. Программа построения алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике, биологии и медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С. 173–174.
12. Хромушин В.А., Хромушин О.В., Минаков Е.И. Алгоритм и программа анализа результирующих импликант алгебраической модели конструктивной логики // XXXXVI научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»: Сборник статей. Тула, 2010. С. 138–148.
13. Хромушин В.А., Паньшина М.В., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация №1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>. (Дата обращения: 03.01.2013).
14. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: автореф. дисс. д.б.н. Тула: ТулГУ, 2006. 44 с.
15. Прокопченко Д.В. Системный анализ химического состава шунгитовой породы, как основы ее биологической активности: автореф. дисс. к.б.н. Тула: ТулГУ, 2008. 26 с.
16. Хадарцева К.А. Системный анализ параметров вектора состояния организма женщин репродуктивного возраста при акушерско-гинекологической патологии: автореф. дисс. д.м.н. Тула: ТулГУ, 2009. 43 с.
17. Серегина Н.В. Системный анализ изменений вирулентных свойств условно-патогенных бактерий при взаимодействии их с природными биологически активными веществами: автореф. дисс. к.б.н. Тула: ТулГУ, 2008. 27 с.
18. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ первичной инвалидности взрослого населения Тульской области: автореф. к.м.н. Тула: ТулГУ, 2012. 27 с.
19. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Литвяк О.И., Овсянникова Е.Н. Разработка методики углубленного многофакторного анализа первичной инвалидности, с использованием усовершенствованной методики обобщенной оценки показателей здравоохранения и алгебраической модели конструктивной логики // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2012. №4. С.40–45.
20. Хромушин В.А., Китанина К.Ю. Анализ инвалидности населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2012. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>. (Дата обращения: 21.02.2012).
21. Аверьянова Д.А., Лебедев М.В., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитические исследования с использованием алгебраической модели конструктивной логики. Учебное пособие. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 120 с.
22. Щеглов В.Н., Бучель В.Ф., Хромушин В.А. 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 // Радиация и риск. 2002. Вып. 13. С. 56–59.
23. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Хромушин В.А. Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №1. С. 210–211.
24. Хромушин В.А., Махалкина В.В. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №3. С.39–40.
25. Хромушин О.В. Способ выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых ме-

дицинских технологий. Электронный журнал. 2012. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3966.pdf> (Дата обращения: 15.05.2012).

26. Хромушин В.А., Хромушин О.В. Программа для выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. (Дата обращения: 26.08.2014). DOI: 10.12737/5612

References

1. Khromushin VA, Kitanina KYu, Dal'nev VI. Predvaritel'nyy analiz meditsinskikh dannykh: Metodicheskoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.

2. Shcheglov VN. Algebraicheskie modeli konstruktivnoy logiki dlya upravleniya i optimizatsii khimiko-tehnologicheskikh sistem [dissertation]. L.: Tekhnologicheskii institut im. Lensovet; 1983. Russian.

3. Shcheglov VN, Khromushin VA. Intellektual'naya sistema na baze algoritma postroyeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy (intuitsionnoy) logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:131-2. Russian.

4. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2011[cited 2011 Aug 16];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf>.

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, Lastovetskiy AG, Kitani-na KYu, Khromushin OV. Opyt vypolneniya analiticheskikh raschetov s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;4:7-11. Russian.

7. Khromushin VA. Sravnitel'nyy analiz algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Aug 12];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4500.pdf>.

8. Khromushin VA, Khadartsev AA. Osobennosti i funktsional'nye vozmozhnosti algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Izvestiya Akademii inzhenernykh nauk im. A.M. Prokhorova. Yubileyny tomy, posvyashchennyy 20-letiyu Akademii inzhenernykh nauk RF. Pod red. Yu.V. Gulyaeva. Moscow – N. Novgorod: NGTU; 2011. Russian.

9. Khromushin VA. Ispol'zovanie algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii. XXXV nauchno-prakticheskaya konferentsiya professorsko-prepodavatel'skogo sostava TulGU «OBShchestvennoe zdorov'e i zdoravookhraneniye: profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina»: Sbornik statey. Tula; 2009. Russian.

10. Khromushin VA, Buchel' VF, Dzasokhov AS, Khromushin OV. Optimizatsiya algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2013 Jan 20];1:[about 11 p.]. Russian. available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4710.pdf>. DOI: 10.12737/2691

11. Khromushin VA, Buchel' VF, Zherebtsova VA, Chestnova TV. Programma postroyeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v bio-fizike, biologii i meditsine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;4:173-4. Russian.

12. Khromushin VA, Khromushin OV, Minakov EI. Algoritmy i programma analiza rezul'tiruyushchikh implikantov algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. XXXVI nauchno-prakticheskaya konferentsiya professorsko-prepodavatel'skogo sostava TulGU «OBShchestvennoe zdorov'e i zdoravookhraneniye: profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina»: Sbornik statey. Tula; 2010. Russian.

13. Khromushin VA, Pan'shina MV, Dal'nev VI, Kitanina KYu, Khromushin OV. Postroyeniye ekspertnoy sistemy na osnove algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki na primere gestozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Jan 03];1:[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>.

14. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [dissertation]. Tula: TulGU; 2006. Russian.

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

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

17. Seregina NV. Sistemnyy analiz izmeneniy virulentnykh svoystv uslovno-patogennykh bakteriy pri vzaimodeystvii ikh s prirodnyimi biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [dissertation]. Tula: TulGU; 2008. Russian.

18. Kitanina KYu. Mnogofaktornyy analiz pervichnoy invalidnosti vzroslogo naseleniya Tul'skoy oblasti [dissertation]. Tula: TulGU; 2012. Russian.

19. Kitanina KYu, Khromushin VA, Litvyak OI, Ovsyannikova EN. Razrabotka metodiki uglublennogo

mnogofaktornogo analiza pervichnoy invalidno-sti, s ispol'zovaniem usovershenstvovannoy meto-diki ob-obshchennoy otsenki pokazateley zdravookhra-neniya i algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti. 2012;4: 40-5. Russian.

20. Khromushin VA, Kitanina KYu. Analiz inva-lidnosti naseleniya Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [inter-net]. 2012[cited 2013 Feb 21];1. Russian. available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>.

21. Aver'yanova DA, Lebedev MV, Khromushin VA, Lastovetskiy AG. Travmatizm v dorozhno-transportnykh proissheshtviyakh: analiticheskie issledo-vaniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli kon-struktivnoy logiki. Uchebnoe posobie. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2014. Russian.

22. Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Lo-gicheskie 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. Radiatsiya i risk. 2002;13:56-9. Rus-sian.

23. Martynenko PG, Volkov VG, Khromushin VA.

Prognozirovanie prezhddevremennykh rodov: rezul'taty algebraicheskogo modelirovaniya na osnove konstruk-tivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnolo-giy. 2009;1:210-1. Russian.

24. Khromushin VA, Makhalkina VV. Obobsh-chennaya otsenka rezul'tiruyushchey algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsin-skikh tekhnologiy. 2009;3:39-40. Russian.

25. Khromushin OV. Sposob vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostavlyayushchikh v algebrai-cheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [inter-net]. 2012[cited 2012 May 15];1:[about 6 p.]. Rus-sian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bul-letin/E2012-1/3966.pdf>.

26. Khromushin VA, Khromushin OV. Programma dlya vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostav-lyayushchikh v algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elek-tronnoe izdanie [internet]. 2014[cited v2014 Aug 26];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. DOI: 10.12737/5612

УДК: 615.47-114:616-07-08

DOI: 10.12737/13306

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ УРЕАЗНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI*

А.Б. МАТАНЦЕВ, В.Х. ЯСОВЕЕВ, Ю.О. УРАЗБАХТИНА

ФГБОУ ВПО Уфимский государственный авиационный технический университет, К. Маркса, 12, г. Уфа, Россия, 450000

Аннотация. В статье описаны существующие методы диагностики хеликобактериоза, представлены проце-дуры их проведения и интерпретация получаемых результатов, а также предложен метод диагностики с приме-нением полупроводниковых каталитических датчиков газа, объединённых в систему. Датчики газа обладают пе-рекрёстной чувствительностью к различным газам помимо того, для которого они рассчитаны. Применяя мно-жество датчиков возможно снизить влияние примесных газов. Данная методика особенно актуальна в условиях медицинских учреждений, где в воздухе зачастую могут находиться пары спирта или хлорамина. При этом дат-чики выбирают таким образом, чтобы они были чувствительны к разным газам и максимально перекрывали зо-ну перекрёстной чувствительности основного датчика. Таким образом обеспечивается компенсация влияния примесных газов на основной датчик. Предлагаемая система использует методы нейросетевых технологий, что позволяет повысить стабильность показаний в условия изменяющейся газовой среды. Благодаря микроконтрол-лерному управлению система автоматически осуществляет обработку данных. Предлагаемая система позволяет уменьшить влияние факторов, вносящих погрешность в результат измерения. Данные измерений могут быть переданы на персональный компьютер, что может использоваться для создания электронной базы данных или ведения истории пациента.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, датчик газа, нейросеть.

METHODS TO IMPROVE THE ACCURACY OF UREASE RESPIRATORY DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI*

A.B. MATANTSEV, V.KH. YASOVEEV, YU.O. URAZBAKHTINA

Ufa State Aviation Technical University, K.Marks Str., 12, Ufa, Russia, 450000

Abstract. This article describes existing methods of *H. pylori* diseases diagnosis, procedures of interpreting ac-quired results and the diagnosis method with the use of semi-conductor catalytic gas sensors combined into the system.

Gas sensors have cross-sensitivity to various gases in addition for which they are designed. The use of several sensors allows to reduce the influence of mixed gases. This method is especially useful within medical entities, where air inside can contain alcohol or chloramine vapors. Sensors are selected in the way to overlap main sensor's cross-sensitivity zone to the maximum extent possible. This is how mixed gases' influence on the main sensor is compensated. The proposed system uses methods of artificial neural network technology, which allows to enhance system's stability in changing gas mixture. Due to microcontroller driven calculations, the system can automatically provide data processing. The proposed system can reduce the influence of factors that contribute uncertainty to the measurement result. These results can be transmitted to PC, which one can use to create electronic database or to hold case history.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, gas sensor, neural network.

Цель исследования. *Helicobacter pylori* – бактерия, впервые обнаруженная в 1875 г. в слизи оболочки желудка человека. Учёным не удалось вырастить культуру этой бактерии на питательных средах, известных в то время, и открытие было забыто. Тщательное исследование бактерии началось в 1979-1981 гг. Робинот Уорреном и Барри Маршаллом. Они впервые сумели выделить и изолировать *H. pylori* из желудка человека, а также культивировать его на искусственных средах. Как вскоре выяснилось, бактерия способствует развитию гастритов и язв желудка. В своей публикации исследователи предположили, что *H. pylori* является причиной развития большинства случаев перечисленных заболеваний.

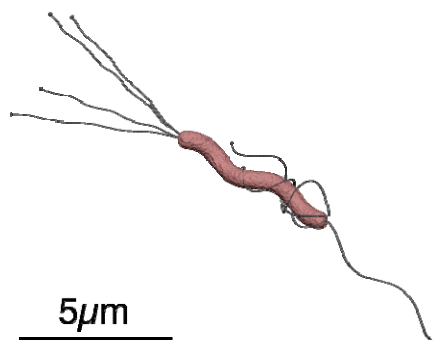


Рис. 1. Строение *Helicobacter pylori*

Одно из наиболее убедительных доказательств привёл Барри Маршалл, сознательно выпив содержимое чашки Петри с культурой *H. pylori*. Через некоторое время у него диагностировали гастрит. Три из четырёх постулатов Коха были выполнены, когда бактерию обнаружили в слизи желудка исследователя. На следующей эндоскопии, проведённой через 10 дней после намеренного заражения, были обнаружены признаки гастрита в присутствии *H. pylori*. Тем самым был выполнен четвёртый постулат Коха.

С течением времени стала понятна этиологическая роль бактерии в развитии различных желудочных заболеваний [4]. По данным всемирной организации гастроэнтерологов до 50% населения западной и до 70% восточной Европы инфицированы штаммом *H. pylori* [5].

Исследованиями было продемонстрировано, что *H. pylori* может выживать до нескольких дней в молоке и проточной воде в инфекционной форме. В речной воде бактерия может сохраняться до нескольких месяцев, преобразуясь при этом в кокковидную форму. Кокковидная форма *H. pylori* не поддаётся культивированию и не является инфекционной для человека. До сих пор не было точно установлено, способна ли бактерия восстанавливаться в инфекционную форму из коккоида.

Таким образом, ранняя диагностика и эрадикация *Helicobacter pylori* являются актуальными задачами. Целью данного исследования является поиск методов повышения точности и сокращения времени диагностирования инфекции *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы исследования. В настоящее время существует широкое разнообразие методов диагностики *H. pylori*. Традиционно их разделяют на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным методам относят бактериологический метод, гистологическое исследование, ПЦР слизистой оболочки желудка, цитологический метод и определение специфических IgG к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови. Неинвазивные методы включают определение специфических IgG, IgA к *Helicobacter pylori* в кале, моче или слюне, ПЦР слюны, кала, зубного налета, а также уреазные дыхательные тесты на основе изотопов ^{13}C , ^{14}C [1]. Ниже приведён краткий обзор данных методов.

Самым специфичным методом, «золотым стандартом» лабораторной диагностики *Helicobacter pylori* является бактериологический. Для посева используют биопсийный материал, высеваемый на особые питательные среды (колумбийский агар или сердечно-мозговой агар со специальными добавками) в течение 2-4 часов после взятия. В качестве транспортной среды используют стерильный 20% раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида, тиогликолевые среды для контроля стерильности и др. Инкубация посевов осуществляется в специальных анаэробставах при микроаэрофильных условиях с содержанием кислорода около 5%. Ответ может быть получен через 5-7 суток. Колонии *Helicobacter pylori*, полученные в результате посева, используют для приготовления мазков с последующей окраской их по Граму, постановкой уреазного, оксидантного и каталазного тестов. На

основе результатов этих исследований и осуществляется идентификация возбудителя.

Ложноотрицательные результаты при использовании метода могут быть обусловлены мозаичностью заселения желудка *Helicobacter pylori*, различной степенью обсемененности некоторых участков даже одного биоптата и несоблюдением рекомендованных временных интервалов между забором и посевом. Длительность и трудоемкость не дают возможности широко использовать этот метод, но только он позволяет точно идентифицировать возбудителя, провести его генотипирование и исследовать чувствительность к антимикробным препаратам.

Гистологический метод позволяет не только идентифицировать *Helicobacter pylori*, но и оценить степень морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Обнаружить *H. pylori* можно и на обычных, окрашенных гематоксилином и эозином препаратах, но это удастся лишь на достаточно тонких и хорошо окрашенных срезах. Обычно используются окраски акридиновым оранжевым (чувствительность 85%), метод Гимзы (чувствительность 79%), по Граму (чувствительность 72%) и серебрения по Вартин — Старри — 67%.

Мазки-отпечатки для цитологического исследования чаще всего окрашивают по методу Гимзы. При изучении *H. pylori* в гистологических или цитологических препаратах можно выделить три степени обсеменения слизистой оболочки. При этом оценивают количество микробных тел в поле зрения микроскопа при увеличении 630 крат:

1. слабая степень — до 20 микробных тел в поле зрения;
2. средняя степень — до 50 микробных тел в поле зрения;
3. высокая степень — более 50 микробных тел в поле зрения.

Следует отметить, что эффективность гистологической диагностики во многом зависит от квалификации морфолога и его опыта работы.

Обычный биопсийный материал, фиксированный в формалине и залитый в парафин, может быть подвергнут исследованию иммуноцитохимическими методами с помощью моноклональных антител, ПЦР или методами гибридизации ДНК. Ввиду сложности выполнения в обычной гастроэнтерологической практике эти методы не нашли широкого применения.

Из всех серологических методов наибольшее распространение в мире получил метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Обычно для ИФА используют комплекс антигенов микроба или его отдельные антигены, причем чувствительность и специфичность коммерческих тестов зависят именно от применяемых антигенов, от их чистоты.

В настоящее время разработаны быстрые серологические тесты, которые может проводить врач

непосредственно на рабочем месте без специального оборудования (*Rapid Physician-Office Test*).

Иммунологические методы широко используют для проведения эпидемиологических исследований, для длительного катamnестического наблюдения после успешной эрадикации *H. pylori*, для скрининга больных с диспепсическими жалобами.

Тем не менее метод ИФА имеет ряд недостатков:

- из-за слабого иммунного ответа он недостаточно информативен у детей; у новорожденных и детей до 6 месяцев серопозитивность может быть выявлена вследствие транс-плацентарной передачи антител от матери;
- длительная серопозитивность сохраняется после успешной эрадикации (ложноположительные тесты), что исключает возможность использования метода для контроля лечения;
- до 60-го дня с момента инфицирования из-за слабости иммунного ответа могут быть ложноотрицательные тесты;
- чувствительность и специфичность иммунологических тестов с использованием слюны и мочи недостаточно изучены.

Метод основан на идентификации видоспецифичного для *HP* фрагмента ДНК. Это один из наиболее точных и высокоспецифичных методов. Материалом для ПЦР может служить не только биоптат слизистой оболочки желудка, но и желудочный сок, слюна, зубной налет, смывы из ротовой полости и кал.

Из-за сложности и высокой стоимости в рутинной медицинской практике метод не нашел широкого применения. В то же время он незаменим для научных исследований, так как дает возможность типировать и дифференцировать штаммы бактерий, что позволяет осуществлять их эпидемиологическое изучение, отличить случаи реинфицирования от рецидива инфекции, особенно при внутрисемейном заражении.

Методика ПЦР включает три этапа:

1. выделение ДНК из клинического образца;
2. амплификация специфических фрагментов ДНК;
3. детекция продуктов амплификации.

Если нет возможности провести исследование сразу, образцы помещаются в морозильную камеру и хранятся при температуре -20 °С и ниже.

Выделение ДНК осуществляется с использованием специальных комплектов для выделения ДНК. В результате этого процесса получают раствор очищенной ДНК, свободной от ингибиторов и готовой к амплификации.

На этапе амплификации полученный материал соединяют со специфическими праймерами, которые при определенных температурных условиях обеспечивают накопление специфических фрагментов ДНК в количестве, достаточном для проведения анализа. Выполняется специальная подготовка образцов. Реакция амплификации проводится с ис-

пользованием специальных программ, включающих три этапа с повторением цикла 35 раз:

1. денатурация ДНК (расплетение двойной спирали) при температуре 94 °С — 30 с;
2. отжиг (присоединение) праймеров при температуре 57 °С — 60 с;
3. достраивание цепей ДНК при температуре 72 °С — 60 с.

Детекция продуктов амплификации проводится посредством горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, который образует с фрагментами ДНК прочные соединения, способные флюоресцировать под воздействием УФ-облучения. Это регистрируется в специальных камерах (трансиллюминаторах) в виде светящихся полос. При проведении электрофореза обязательным условием является нанесение маркера с известной молекулярной массой, для того чтобы иметь точку отсчета, относительно которой определяются искомые фрагменты (рис. 2). По интенсивности флуоресцентного свечения можно также провести полуколичественную оценку содержания *Helicobacter pylori* в образце и, следовательно, косвенно — в организме человека.

Неинвазивная дыхательная диагностика (с использованием мочевины, меченной ^{13}C , ^{14}C) эксплуатирует высокую уреазную активность *Helicobacter pylori*. Под действием уреазы в желудке мочевины, меченная изотопом углерода, расщепляется до аммиака и углекислого газа, содержащего метку. Углекислый газ попадает в кровь и выводится из организма через легкие, при этом в выдыхаемом воздухе возрастает содержание углерода.

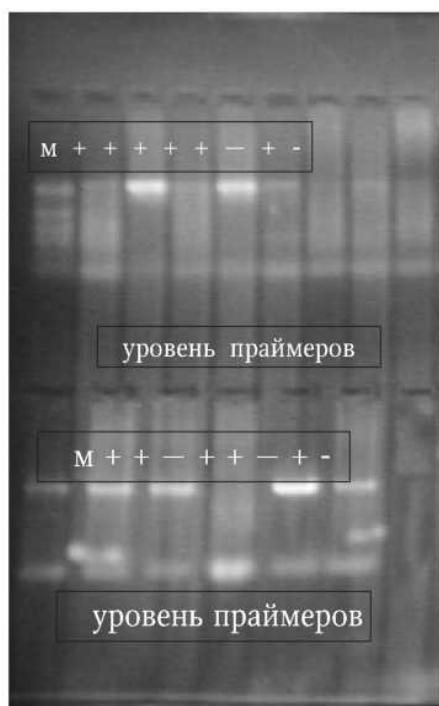


Рис. 2. Нанесение маркеров

За рубежом широко применяются радиоактивный ^{14}C , для регистрации которого необходим сцинтилляционный счетчик, и нерадиоактивный ^{13}C изотоп, для определения которого используют масс-спектрометры. Оба варианта являются высокоспецифичными и высокочувствительными, однако широкому внедрению метода мешают значительная стоимость, трудоемкость, необходимость наличия специального оборудования и высококвалифицированного персонала. Другой недостаток (особенно у детей) — необходимость приема внутрь мочевины, меченной изотопом.

Тем не менее в последние годы метод стал применяться и в России в различных модификациях, в том числе с использованием стабильных изотопов.

Радиационное воздействие недопустимо при диагностических процедурах у беременных, младенцев и детей. В связи с этим в последние годы значительное внимание уделяется методам с применением стабильных изотопов. Преимущество использования стабильных изотопов вполне очевидно — их полная безопасность: они нерадиоактивны и нетоксичны. Интенсивное внедрение методов стабильных изотопов в практическую медицину стимулировано высоким уровнем современного развития и совершенствования изотопной масс-спектрометрической техники для измерения стабильных изотопов и развитием технологий по производству препаратов, обогащенных стабильными изотопами. Применяемые дозы препаратов сопоставимы по содержанию стабильных изотопов с поступлением их в организм естественным путем вместе с пищей, водой, воздухом.

Кроме того, стабильные изотопы имеют еще одно немаловажное преимущество перед радиоактивными изотопами. Время жизни радиоактивных изотопов мало по сравнению с некоторыми биологическими процессами, протекающими в организме (период полураспада азота 10 мин, кислорода — 124 с), поэтому использовать их в качестве трассеров очень сложно. С помощью стабильных изотопов кислорода, азота и т.д. можно изучать длительно протекающие процессы, дифференцировать механизмы различных превращений веществ в организме, динамику метаболических процессов, распад и синтез различных соединений, участвующих в непрерывном химическом взаимодействии.

Применяемые в диагностических методах дозы препаратов, меченных изотопами, безопасны для здоровья. В последние годы разработан новый метод диагностики инфицированности человека *Helicobacter pylori*. Наличие бактерий диагностируют с помощью вещества (мочевина), обогащенного изотопом ^{13}C . Фермент уреазы, вырабатываемый бактериями, катализирует гидролиз мочевины до CO_2 , NH_3 и H_2O . В результате разложения ^{13}C -обогащенной мочевины и последующего метаболизма выдыхаемый углекислый газ обогащается тяжелым изотопом углерода.

Оценка степени ^{13}C -обогащения CO_2 позволяет диагностировать степень инфицированности.

В данной статье рассматриваются погрешности, возникающие при реализации уреазной дыхательной диагностики с применением полупроводниковых датчиков газа. Наиболее часто такие датчики выполняются в виде двух резистивных элементов, образующих плечо резистивного мостика Уитстона. Схема включения таких датчиков приведена на рис. 3.

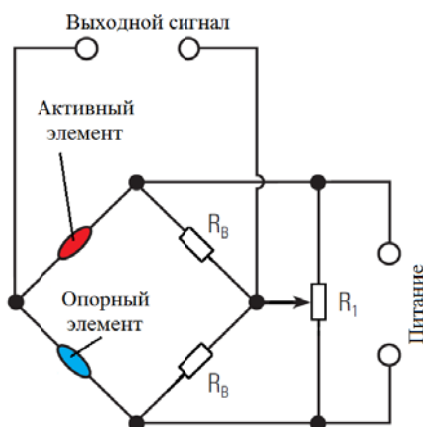


Рис. 3. Схема включения полупроводникового датчика газа

Здесь R_1 является подстроечным резистором для балансировки моста. Сбалансированный мост не выдаёт сигнала. Номиналы резисторов R_B и R_1 выбираются в широком диапазоне для обеспечения правильного функционирования схемы. Когда газ сгорает на покрытой катализатором поверхности датчика, выделяющееся тепло вызывает повышение температуры, которое, в свою очередь, вызывает изменение сопротивления активного элемента датчика (рис. 3). Мост разбалансируется и на его диагонали возникает разность потенциалов, которая измеряется в качестве выходного сигнала. При этом важно, чтобы опорный элемент датчика сохранял своё сопротивление неизменным при воздействии газа, иначе результат измерения будет неточным.

Однако основным источником погрешностей при измерении концентрации газа является перекрёстная чувствительность датчика. Это явление заключается в том, что датчик, помимо чувствительности к некоторому газу (наиболее высокой чувствительности) обладает также чувствительностью к другим газам (как правило, меньшей). При этом примесные газы, находящиеся в составе смеси, могут оказать влияние на показания датчика. Рис. 4 иллюстрирует явление перекрёстной чувствительности датчика TGS2444 производства фирмы Figaro, Япония.

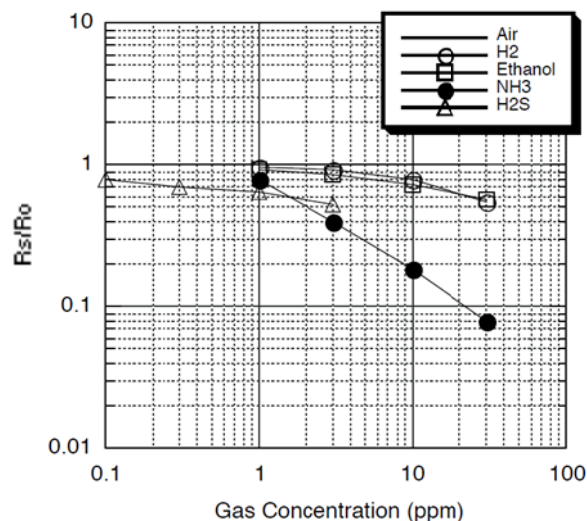


Рис. 4. Перекрёстная чувствительность датчика TGS2444

Как видно из рис. 4, присутствие $10 \cdot 10^{-6}$ объёмных долей аммиака снижает сопротивление датчика до 0,2 от его первоначального значения. Присутствие $2 \cdot 10^{-6}$ долей этанола снижает сопротивление до 0,9 от начального значения. Погрешность от воздействия примесного газа, выраженная в процентах, составляет

$$\varepsilon = \frac{\Delta S_{\text{примесн}}}{\Delta S_{\text{осн}}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где $\Delta S_{\text{примесн}} = \Delta R_{\text{примесн}} / R_0$ – изменение характеристики датчика при воздействии примесных газов; $\Delta S_{\text{осн}} = \Delta R_{\text{осн}} / R_0$ – изменение характеристики датчика при воздействии газа, к которому датчик имеет наибольшую чувствительность; ε – относительная погрешность измерения. При значениях $\Delta S_{\text{примесн}} = 0,1$ дек $^{-1}$ и $\Delta S_{\text{осн}} = 0,9$ дек $^{-1}$ погрешность составляет 11%.

Другим источником погрешности является зависимость показаний датчика от влажности и температуры. На рис. 5 приведена зависимость показаний датчика TGS2620 от влажности и температуры.

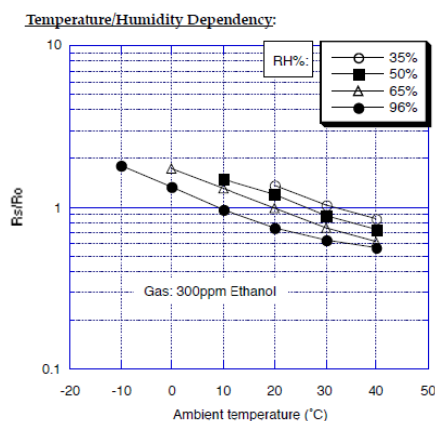


Рис. 5. Зависимость показаний датчика TGS2620 от температуры и влажности

Как видно из рис. 5, изменение температуры от 20 °С до 30 °С вызывает изменение характеристики датчика на 10% от его начального сопротивления. Изменение относительной влажности воздуха в пределах (35...50) % также вызывает отклонение показаний датчика до 10%.

Одним из способов уменьшения погрешности является использование нескольких датчиков, чувствительных к разным газам [2,3]. При этом вспомогательные датчики выбираются таким образом, чтобы обеспечить максимальную чувствительность к газам, к которым перекрёстно чувствителен основной датчик. Так, согласно рис. 4, вспомогательные датчики должны быть чувствительны к водороду, этанолу и сероводороду. Датчики подключаются к нормирующим преобразователям, выходы которых соединяют с многоканальным сигма-дельта АЦП. При этом могут применяться как АЦП с одновременным вводом сигнала со всех каналов, так и с последовательным опросом. Такая возможность обусловлена тем, что показания датчиков изменяются медленно по сравнению со скоростью переключения каналов современных АЦП. Пример структуры входных цепей системы с несколькими датчиками приведен на рис. 6.

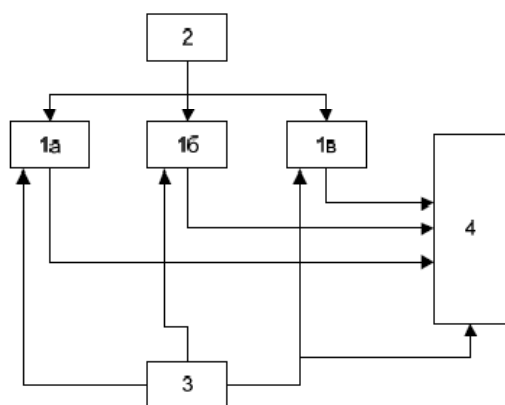


Рис. 6. Структура входных цепей системы с несколькими датчиками. 1а, 1б, 1в – полупроводниковые датчики газа; 2 – источник питания нагревательных элементов датчиков; 3 – источник опорного напряжения; 4 – АЦП

В табл. 1 приведены данные по чувствительности датчиков, которые могут быть использованы в перспективной системе дыхательной диагностики хеликобактериоза.

Таблица 1

Величины чувствительности датчиков

№	Датчик/ чувствительность к газам (ед./дек)	Аммиак	Пары спирта	Органические летучие соеди- нения
1	TGS2444	0,6	0,3	0,2
2	TGS823	-	1,3	0,7
3	TGS6810	-	-	2,2

Характеристика чувствительности датчика выражается формулой

$$\frac{R_s}{R_0} = \sum_{i=1}^n (s_i \cdot c_i), \quad (2)$$

где n – количество газов, к которым чувствителен датчик; s_i – чувствительность датчика к i -му газу; c_i – концентрация i -го газа.

Обработка сигналов производится с помощью искусственной нейросети. Обученная правильным образом нейросеть минимизирует влияние случайных помех и перекрёстной чувствительности. Дополнительно к набору датчиков газа могут быть добавлены датчики температуры и влажности, что позволит корректировать влияния данных величин на показания датчика. Пример реализации системы газоанализа с шестью датчиками газа и применением нейросети показан на рис. 7.

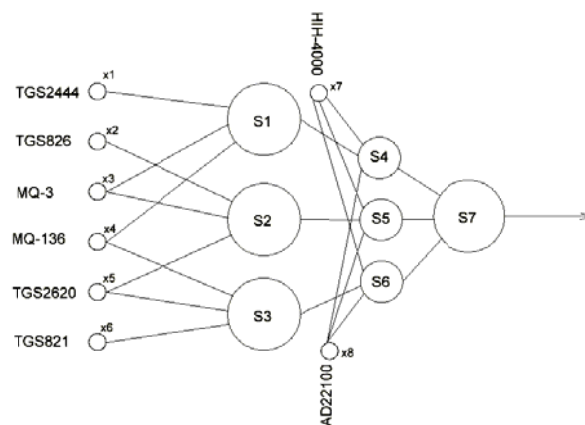


Рис. 7. Система газоанализа с применением нейросети

Для моделирования работы нейронной сети предлагается использовать нейросетевой пакет *NeuroSolutions 7* фирмы *NeuroDimension*. Данное программное обеспечение обладает возможностями загрузки данных из файлов *.csv, которые могут быть легко получены с помощью *Microsoft Excel*. В *NeuroSolutions* имеется около 100 разновидностей объектов, а также графический редактор, позволяющий наглядно представить нейросеть. Фрагмент нейросети, представленной на рис. 7, выполненный в графическом редакторе *NeuroSolutions*, представлен на рис. 8.

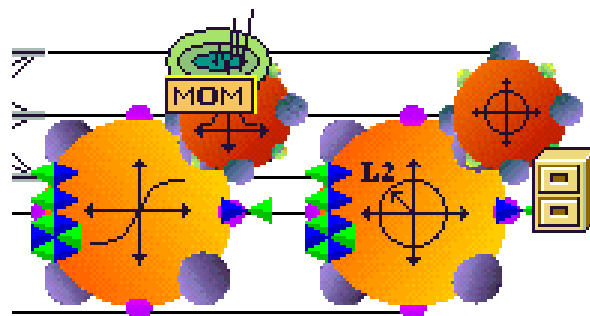


Рис. 8. Фрагмент нейросети в графическом редакторе *NeuroSolutions*

Ввод параметров осуществляется с реальных датчиков через микроконтроллер. Для сохранения и записи данных на персональный компьютер была разработана программа регистрации данных. Данные передаются по интерфейсу *UART*, а в ПК устанавливается адаптер *UART-USB*. Программа содержит область графика, на котором сигнал с датчика отображается в реальном времени.

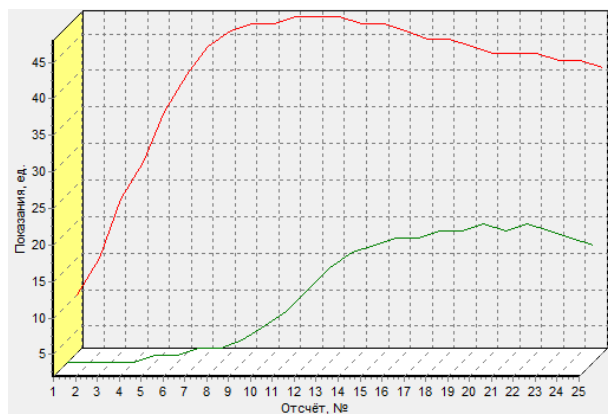


Рис. 9. Отображение сигнала с датчиков газа в реальном времени

Результаты и их обсуждение. Моделирование работы системы диагностики хеликобактериоза в нейросетевом пакете показало, что среднеквадратическая погрешность измерения концентрации аммиака может быть уменьшена до 7,6% с учётом внешних воздействующих факторов (примесные газы, влажность, температура). Система, оборудованная несколькими датчиками, показывает лучшую устойчивость к помехам, вносимым внешними воздействиями, благодаря работе нейросети. Разработанное программное обеспечение для получения данных с датчиков позволяет произвести набор статистики с различными газовыми смесями, для каждого случая проанализировать поведение нейросети и, при необходимости, произвести корректировку весов и связей сети.

Выводы. В соответствии с российскими стандартами для диагностики хеликобактериоза необходимо использовать одновременно не менее двух тестов. Это обусловлено тем, что ни один из применяемых методов не обладает абсолютной специфичностью для диагностики *H. pylori*. Чувствительность методов у детей раннего возраста существенно ниже, чем у взрослых.

Поэтому поиск новых методов неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, остается актуальным на сегодняшний день.

В данной статье были рассмотрены методы уменьшения погрешности измерения концентрации аммиака при помощи использования нескольких датчиков и применения нейросети. Моделирование показало, что среднеквадратическая погрешность измерения концентрации аммиака может быть уменьшена до 7,6% с учётом внешних воздействующих факторов (примесные газы, влажность, температура).

Литература

1. Методы диагностики хеликобактериоза / под ред. Козлова А.В., Новиковой В.П. СПб.: «Диалектика», 2008. 88 с.
2. Матанцев А.Б., Уразбахтина Ю.О., Ясовеев В.Х. Система диагностики хеликобактерной инфекции // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: 5-я Междунар. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 14-15 нояб. 2013): пят. конф. СПб.: СПбГПУ, 2013. С. 142–143.
3. Матанцев А.Б., Уразбахтина Ю.О., Ясовеев В.Х. Система неинвазивной диагностики хеликобактериоза // Вестник УГАТУ. 2014. Т. 18, № 2. С. 69–73.
4. Biljana Miljković-Selimović, Branislava Kocić, Tatjana Babić. «Campylobacter and helicobacter in the etiology of gastrointestinal diseases» // Archives of Biological Sciences. 2012. 64 (4). P. 1389–1404.
5. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. «Helicobacter pylori in developing countries», WGO Global Guideline, August, 2010. 15 p.

References

1. Metody diagnostiki khelikobakterioza. pod red. Kozlova AV, Novikovoy VP. SPb.: «Dialektika»; 2008. Russian.
2. Matantsev AB, Urazbakhtina YuO, Yasoveev VKh. Sistema diagnostiki khelikobakternoy infektsii. Vysokie tekhnologii, fundamental'nye i priklad'nye issledovaniya v fiziologii i meditsine: 5-ya Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Sankt-Peterburg, 14-15 noyab. 2013): pyat. konf. SPb.: SPbGPU; 2013. Russian.
3. Matantsev AB, Urazbakhtina YuO, Yasoveev VKh. Sistema neinvazivnoy diagnostiki khelikobakterioza. Vestnik UGATU. 2014;18(2):69-73. Russian.
4. Biljana Miljković-Selimović, Branislava Kocić, Tatjana Babić. «Campylobacter and helicobacter in the etiology of gastrointestinal diseases». Archives of Biological Sciences. 2012;64(4):1389-404.
5. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. «Helicobacter pylori in developing countries», WGO Global Guideline, August; 2010.

УДК: 615.036.8

DOI: 10.12737/13307

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВМЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА И АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.В. ВАСИЛЬЕВА*, Д.И. ЛАХИН**

**Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая 10, г. Воронеж, Россия, 394036*

***Липецкая областная клиническая больница, ул. Московская 6а, г. Липецк, Россия, 398005*

Аннотация. Цель работы – оценить эффективность совместного применения метформина и аторвастатина для коррекции метаболического синдрома у больных остеоартрозом. В исследование включено 70 больных с диагностированным остеоартрозом и метаболическим синдромом, которые были поделены на 2 группы: контрольную и основную. В контрольной группе пациенты получали только патогенетическое лечение остеоартроза и гипотензивную терапию. Больные основной группы также принимали метформин по 500 мг х 2р/сут. и аторвастатин по 10 мг/сут. Отслеживались биохимические, антропометрические показатели, оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем подсчета числа болезненных суставов и припухших суставов согласно индексу Ричи, интенсивность суставного синдрома вычислялась по визуальной аналоговой шкале, также определяли индексы WOMAC и Lequesne в обеих группах больных на 1-3, 7-10 день, через 3, 6 и 12 месяцев. На фоне совместного применения данных препаратов удалось достичь достоверно положительных изменений со стороны показателей углеводного обмена, показателей липидного спектра крови, антропометрических данных, а также снижения выраженности болевого синдрома и числа припухших суставов при отсутствии побочных реакций. Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность совместного применения метформина и аторвастатина не только в отношении компонентов метаболического синдрома, но и относительно суставного статуса при остеоартрозе.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартроз, метформин, аторвастатин.

THE CLINICAL EFFICACY OF COMBINED USE OF THE METFORMIN AND THE ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

L.V. VASIYEVA*, D.I. LAKHIN**

**Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, Russia, 394036*

***Lipetsk Regional Clinical Hospital, Moscovskaya Str., 6A, Lipetsk, Russia, 398005*

Abstract. The purpose was to evaluate the effectiveness of combined use of the Metformin and the Atorvastatin for the correction of the metabolic syndrome in patients with osteoarthritis. The study included 70 patients with osteoarthritis and metabolic syndrome, who were divided into 2 groups: control and basic. In the control group, the patients received only pathogenetic treatment of osteoarthritis and anti-hypertensive therapy. Patients of the main group also received the Metformin 500 mg x 2 times and the Atorvastatin 10 mg/day. The authors monitored biochemical, anthropometric indicators, assessed the severity of articular syndrome by calculation of the number of tender joints and swollen joints according to the index Richie. The intensity of articular syndrome was evaluated by the visual analogue scale, the authors determined the index WOMAC and Lequesne in both groups of patients 1-3, 7-10 days, 3, 6, and 12 months. On the background of combined use of these drugs has been able to achieve significantly positive changes in the characteristics of carbohydrate metabolism, lipid spectrum of blood, anthropometric data, as well as reducing the severity of pain and the number of swollen joints in the absence of side reactions. These results confirm the clinical efficacy of combined use of the Metformin and Atorvastatin not only for the metabolic syndrome, but for the articular status in osteoarthritis.

Key words: metabolic syndrome, osteoarthritis, the Metformin, the Atorvastatin.

Метаболический синдром (МС), и лежащая в его основе инсулинорезистентность, представляет собой симптомокомплекс, значительно повышающий риски развития кардиоваскулярных катастроф, в настоящее время привлекает к себе пристальное внимание в общемировом масштабе, что связано с широким распространением данной патологии, достигающей 24% в общей популяции, увеличивающейся с возрастом и представляющей собой серьезную

проблему для здравоохранения [2,9]. В свою очередь, остеоартроз занимает первое место по распространенности среди суставной патологии, и поражает не менее 20% населения земного шара [6]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. На сегодняшний день имеются данные о взаимосвязи остеоартроза с мета-

болическими нарушениями [4]. Наличие признаков МС у больных остеоартрозом ассоциируется с более тяжелым поражением хряща и рецидивирующими синовитами [3,5]. Данные факты подтверждают необходимость поиска новых, более эффективных путей коррекции МС в данной группе больных.

В настоящее время одним из препаратов, применяемых для коррекции МС, является метформин. Препарат, относящийся к группе бигуанидов и снижающий инсулинорезистентность, традиционно длительного время использовался только для терапии сахарного диабета. Но на сегодняшний день накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость: так было установлено, что препарат обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием [9,15], снижает риск тромбообразования, приводит к снижению вазоконстрикции, повышая активность натриевого насоса и продукцию оксида азота, [4,13], препарат способен реализовывать противовоспалительные эффекты, блокируя высвобождение ИЛ-1 и ИЛ-6 [11], улучшать эндотелийзависимую дилатацию [13]. Для коррекции дислипидемий в настоящее время широко применяются статины, блокирующие ГМГ-КоА-редуктазу, и тем самым ограничивая скорость синтеза холестерина. На сегодня доказаны положительные эффекты ряда синтетических статинов не только на уровень холестерина *липопротеидов низкой* (ХС-ЛПНП), но и отношении холестерина *липопротеидов высокой* (ХС-ЛПВП) плотности, уровня *триглицеридов* (ТГ) [7]. Также известен целый ряд плейотропных эффектов статинов, включающий в себя противовоспалительное действие, вазодилатацию, антиоксидантный и антиагрегантный эффекты [14].

Цель исследования – оценить эффективность совместного применения метформина и аторвастатина у пациентов остеоартрозом с МС.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование «случай-контроль» было включено 70 пациентов остеоартрозом с МС. Все больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» в 2012-2014 гг. При постановке диагноза ОА использовались критерии R.D. Althmann (1995 г.). У всех 70 пациентов была диагностирована II стадия рентгенологических изменений согласно классификационным критериям I. Kellgren и I. Lawerens (1957 г.) и II степень функциональной недостаточности. В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению метформина и аторвастатина: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к метформину или аторвастатину. Обследованные больные были подразделены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 35 человек, вошли больные остеоартрозом с диагности-

рованным МС – 28 женщин и 7 мужчин в возрасте от 44 до 65 лет (средний 54,3±1,71 лет), получавшие патогенетическое лечение артроза. В основной группе оказалось 35 пациентов артрозом с МС – 30 женщины и 5 мужчин в возрасте от 41 до 62 лет (среднем 52,4±1,83 лет), получавших на фоне патогенетической терапии артроза метформин (сиофор) и аторвастатин (липтонорм). Проведение исследования соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных Международной федерацией диабета (IDF, 2005 г.). МС устанавливался при наличии у пациента белой расы трех и более из следующих признаков:

- Центральное ожирение – ОТ>94 см у мужчин, ОТ>80 см у женщин (у других этнических групп другие специфические особенности) и два из следующих 4 факторов:

1. Повышение ТГ≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл), или получение лечения по поводу этого состояния.

2. Снижение ХС-ЛПВП<1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, ХС-ЛПВП<1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин, или получение лечения по поводу этого состояния.

3. Повышение АД≥130/85 мм рт. ст., или прием антигипертензивных препаратов.

4. Повышение уровня гликемии в плазме натощак≥5,6 ммоль/л (100 мг/дл), или диагностированный ранее сахарный диабет 2 типа.

Антропометрические методы исследования включали измерение роста (см), веса (кг), *окружностей талии* (ОТ) (см) и *бедер* (ОБ) (см). На основании проведенных измерений подсчитывали *индекс массы тела* (ИМТ) (кг/м²) по формуле Кетле – отношение веса (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Биохимическими методами определяли показатели углеводного обмена: уровень базальной глюкозы и уровень базального инсулина, вычисляли *индекс инсулинорезистентности* (НОМА) по формуле: базальная глюкоза (ммоль/л) × базальный инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 (при превышении значений индекса выше 2,77 у пациентов диагностировалась инсулинорезистентность). Также определяли показатели липидного спектра крови: холестерина суммарного, холестерина *липопротеидов высокой* (ХС-ЛПВП) и *низкой* (ХС-ЛПНП) плотности, *триглицеридов* (ТГ). Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем подсчета *числа болезненных суставов* (ЧБС), *числа припухших* (ЧПС) суставов согласно индексу Ричи, оценивали интенсивность болевого синдрома при движении и в покое по *визуальной аналитической шкале* (ВАШ) (мм), вычисляли индексы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) (см) и Lequesne (баллы).

Во время стационарного лечения пациенты обеих групп получали *нестероидные противовоспалитель-*

тельные препараты (НПВП) (нимесулид 100 мг х 2р, либо мелоксикам 15 мг/утром), хондроитин 100 мг в/м, при наличии синовитов внутрисуставно вводили лорноксикам 8 мг после пункции сустава. Амбулаторно пациенты также получали симптом-модифицирующие препараты медленного действия (хондроитин сульфат 1000 мг/сут. и глюкозамин 1500 мг/сут. по 3 месяца 2 курса в год). НПВП системно амбулаторно пациенты обеих групп не принимали. Также пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и гипотензивные средства, причем метаболически нейтральные – ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 месяцев) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг лорноксикама внутрисуставно после пункции сустава. Метформин назначался пациентам основной группы по 500 мг х 2р/сут., а аторвастатин – по 10 мг/сут. В контрольной и основной группах отслеживались биохимические и антропометрические данные, а также показатели суставного статуса на 1-3, 7-10 день стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы *Microsoft Excel*. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ *Statistics*. В нем для обработки полученных результатов использовался метод вариационной статистики с вычислением средней выборочной (M), ошибки среднего (m). Достоверность различий изученных показателей в контрольной и основной группах определяли по критерию Стьюдента, при этом критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов, включенных в исследование, уровни базальной гликемии были нормальными и не превышали значений в 5,5 ммоль/л. Однако значения базального инсулина были выше пороговых значений и индекс НОМА также подтверждал наличие инсулинорезистентности у пациентов основной и контрольной групп. В основной группе за время нахождения в стационаре достоверных изменений показателей углеводного обмена отмечено не было, однако спустя 3, 6 и 12 месяцев уровень базальной глюкозы, базального инсулина и индекса НОМА были достоверно ниже первоначальных значений ($p<0,001$). При этом значения гликемии оставались в пределах референтных значений и случаев гипогликемии зарегистрировано не было. В контрольной группе больных достоверных изменений показателей углеводного обмена за время наблюдения отмечено не было, хотя намечалась тенденция к росту всех трех показателей. При сравнении данных показателей между пациентами обеих групп были зафиксированы достоверно более низкие значения базальной глюкозы в основ-

ной группе через 3 месяца ($p=0,016$), 6 месяцев ($p=0,004$) и 12 месяцев ($p<0,001$), при этом уровень базального инсулина и индекса НОМА спустя 3, 6 и 12 месяцев также оказались достоверно меньше в основной группе больных ($p<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей углеводного обмена в контрольной и основной группах пациентов

	Группа	1-3 сутки	7-10 сутки	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Глюкозатощак (ммоль/л)	Основная	5,09±0,10	5,04±0,11	4,59±0,09***	4,57±0,10***	4,55±0,11***
	Контрольная	4,84±0,12	4,83±0,10	4,94±0,11	5,01±0,11	5,2±0,14
p		нд	нд	0,016	0,004	<0,001
Инсулинотощак (мкМЕ/мл)	Основная	25,9±0,62	25,2±0,58	18,4±0,56***	16,8±0,54***	14,9±0,49***
	Контрольная	25,1±0,58	25,0±0,56	25,8±0,60	26,4±0,62	26,7±0,65
p		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс НОМА (ед.)	Основная	5,93±0,21	5,89±0,20	3,89±0,19***	3,07±0,17***	2,97±0,14***
	Контрольная	5,62±0,23	5,64±0,21	5,94±0,20	6,03±0,19	6,11±0,17
p		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001

В группе больных, получавших метформин и аторвастатин, уровень суммарного холестерина достоверно уменьшился уже спустя 3 месяца от начала лечения с 5,95±0,2 ммоль/л до 5,24±0,17 ммоль/л ($p=0,009$) и в дальнейшем продолжил снижаться, составив 5,08±0,15 ммоль/л ($p<0,001$) через 6 месяцев и 4,9±0,14 ммоль/л ($p<0,001$) через 12 месяцев. Аналогичная картина была и с уровнем ТГ, который достоверно снизился с 2,36±0,13 ммоль/л до 1,94±0,09 ммоль/л ($p=0,01$), в дальнейшем составив 1,83±0,08 ммоль/л ($p<0,001$) через 6 месяцев и 1,62±0,07 ммоль/л ($p<0,001$) к концу исследования. Значения ХС-ЛПВП спустя 3, 6 и 12 месяцев оказались выше первоначальных ($p<0,001$), а показатель ХС-ЛПНП достоверно снизился с 3,97±0,08 ммоль/л до 3,65±0,07 ммоль/л ($p=0,004$) через 3 месяца, составив 3,52±0,05 ммоль/л ($p<0,001$) через 6 месяцев и 3,40±0,07 ммоль/л ($p<0,001$) к концу исследования.

Среди пациентов контрольной группы уровень суммарного холестерина и ТГ на протяжении всего исследования достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к увеличению обоих показателей. В это же время уровень ХС-ЛПВП достоверно уменьшился с 1,04±0,04 ммоль/л до 0,91±0,02 ммоль/л ($p=0,005$) к концу исследования, а значения ХС-ЛПНП выросли с 3,99±0,11 ммоль/л до 4,41±0,09 ммоль/л ($p=0,004$) через 12 месяцев. Достоверных различий в контрольной и основной группах по всем показателям липидного спектра удалось достичь уже через 3 месяца (табл. 2), достоверность которых росла на

протяжении всего исследования и достигла максимума к концу исследования ($p<0,001$).

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови в контрольной и основной группах пациентов

Показатель	Группа	1-3 день	7-10 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Холестерин суммарный (ммоль/л)	Основная	5,95±0,2	5,48±0,18	5,24±0,17	5,08±0,15	4,9±0,14
	Контрольная	5,7±0,15	5,5±0,13	5,72±0,14	5,77±0,15	5,9±0,13
	<i>p</i>	нд	нд	0,033	0,002	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	Основная	2,36±0,13	2,12±0,12	1,94±0,09	1,83±0,08	1,62±0,07
	Контрольная	2,33±0,13	2,27±0,12	2,37±0,12	2,44±0,13	2,5±0,13
	<i>p</i>	нд	нд	0,006	<0,001	<0,001
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	Основная	0,97±0,02	0,98±0,02	1,07±0,02	1,12±0,02	1,15±0,02
	Контрольная	1,04±0,04	1,07±0,03	0,98±0,03	0,99±0,03	0,91±0,02
	<i>p</i>	нд	0,015	0,015	<0,001	<0,001
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	Основная	3,97±0,08	3,79±0,07	3,65±0,07	3,52±0,05	3,4±1,07
	Контрольная	3,99±0,11	3,66±0,1	4,09±0,09	4,2±0,09	4,41±0,09
	<i>p</i>	нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3

Динамика антропометрических показателей в контрольной и основной группах пациентов

Показатель	Группа	1-3 день	7-10 день	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Вес, кг	Основная	86,9±1,86	86,4±1,85	81,4±1,75	76,6±1,77	71,3±1,69
	Контрольная	86,9±2,55	88,2±2,02	89,4±2,05	90,6±2,06	92,2±2,03
	<i>p</i>	нд	нд	0,004	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	Основная	33,3±0,73	33,1±0,72	32,2±1,41	29,4±0,68	27,5±0,67
	Контрольная	32,7±0,56	33,2±0,56	33,7±1,61	34,1±0,58	34,7±0,6
	<i>p</i>	нд	нд	нд	<0,001	<0,001
ОТ, см	Основная	107,5±1,35	107,5±1,34	104,6±1,29	102,1±1,22	98,1±1,8
	Контрольная	107,5±0,94	107,1±0,87	107,6±0,92	108,6±0,94	109,8±0,99
	<i>p</i>	нд	нд	нд	<0,001	<0,001
ОБ, см	Основная	114,5±2,09	114,4±2,09	111,8±2,02	109,2±1,94	106,3±1,78
	Контрольная	115,3±3,11	115,1±1,37	115,4±1,37	116,1±1,37	117,1±1,39
	<i>p</i>	нд	нд	нд	0,005	<0,001

В основной группе больным удалось снизить вес с 86,9±1,86 кг до 81,4±1,75 кг ($p=0,035$) спустя 3 месяца, в дальнейшем данный показатель продолжал снижаться, составив 76,6±1,77 кг ($p<0,001$) через 6 месяцев и 71,3±1,69 кг ($p<0,001$) через 12 месяцев. ИМТ также достоверно уменьшился с 33,3±0,73 кг/м² до 29,4±0,68 кг/м² ($p<0,001$) через 6 месяцев, составив 27,5±0,67 кг/м² ($p<0,001$) к концу исследования. Достоверное снижение ОТ было обнаружено через 6 месяцев с 107,5±1,35 см до 102,1±1,22 см ($p=0,004$), а к концу 12 месяцев достигло 98,1±1,80 см ($p<0,001$). Показатель ОБ при этом достоверно уменьшился к концу исследования ($p=0,004$).

Среди пациентов контрольной группы масса тела на протяжении всего исследования достоверно не менялась, однако наблюдалась тенденция к ее увеличению, ИМТ достоверно вырос к концу исследования ($p=0,017$). Достоверных изменений показателей окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) обнаружено не было, хотя также отмечалась тенденция к их увеличению (табл. 3). При сравнении антропометри-

ческих данных между пациентами обеих групп оказалось, что вес в основной группе спустя 3 месяца был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,004$), а спустя 6 и 12 месяцев в основной группе больных достоверно ниже оказались все 4 показателя (табл. 3).

Среди пациентов обеих групп чаще всего были поражены коленные суставы – 32 пациента (91%) контрольной группы, 31 больной (89% – основной). Дефильтрация коленных суставов была выявлена у 25 пациентов (71%) контрольной группы и 27 больных (77%) основной. В обеих группах поражение суставов нижних конечностей составляло 100%, что косвенно подтверждает негативное влияние избыточной массы тела на течение суставного синдрома. В стационаре всем больным проводилось комплексное патогенетическое лечение остеоартроза, в связи с чем на 7-10 день у всех пациентов удалось достичь достоверного снижения выраженности болевого синдрома по всем 4 показателям – индекс ВАШ в покое и при движении, индекс WOMAC, индекс Lequesne ($p<0,001$). Пациенты, получавшие метформин и аторвастатин, смогли сохранить достоверность снижения выраженности болевого синдрома по всем 4 показателям через 3, 6 и 12 месяцев (табл. 4). В контрольной группе достоверных различий по индексу ВАШ в покое и при движении, индексу WOMAC, Lequesne через 3, 6, 12 месяцев по отношению к исходным значениям найдено не было.

При сравнении данных показателей между пациентами обеих групп оказалось, что изначально индекс ВАШ при движении в основной группе был достоверно выше по отношению к контрольной ($p=0,018$), через 7-10 дней существенных различий по данному показателю в двух группах обнаружено не было, а через 3, 6 и 12 месяцев выраженность суставного синдрома по всем 4 показателям в основной группе оказалась достоверно ниже ($p<0,001$). Существенных различий по количеству болезненных суставов у пациентов получено не было, однако припухших суставов в основной группе больных через 7-10 день, через 3, 6 и 12 месяцев обнаружено не было, в то время как в контрольной группе число припухших суставов в течение наблюдения статистически достоверно не менялось. Кроме того, в основной группе 17 пациентов (49%) на фоне приема метформина и аторвастатина смогли сократить суточный прием НПВП на 50%, а 5 больных (14%) – полностью отказались от приема НПВП через 3 месяца от начала наблюдения.

Таблица 4

**Динамика показателей суставного статуса
в контрольной и основной группах пациентов**

Показатель	Группа	1-3 день	7-10 день	Через 3 месяца	Через 6 меся- цев	Через 12 меся- цев
ЧБС	Основная	6,07±0,69	6,0±0,71	5,7±0,64	5,7±0,64	5,7±0,64
	Контрольная	4,86±0,63	4,83±0,63	4,97±0,62	4,97±0,62	5,03±0,62
p		нд	нд	нд	нд	нд
ЧПС	Основная	1,6±0,25	0	0	0	0
	Контрольная	1,54±0,33	0,34±0,15	1,26±0,32	1,4±0,32	1,5±0,33
p		нд				
ВАШ в покое (мм)	Основная	23±1,12	11±0,49	10,2±0,43	9,6±0,46	9,7±0,37
	Контрольная	20,9±1,49	10,7±0,6	18,9±1,57	20,1±1,54	21,5±1,62
p		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001
ВАШ при движении (мм)	Основная	58,4±0,41	29,97±0,35	29,0±0,41	28,8±0,32	28,2±0,37
	Контрольная	56,5±0,67	30,6±0,55	53,3±1,86	55,2±1,54	57,1±1,55
p		0,018	нд	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс WOMAC (см)	Основная	111,2±12,71	62,4±4,88	62,4±4,25	62,3±4,6	60,8±10,69
	Контрольная	104,1±17,7	65,7±14,7	99,7±31,22	107,0±17,7	111,0±18,2
p		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс Lequesne (баллы)	Основная	20,7±0,7	16,43±0,21	16,3±0,19	15,9±0,18	15,6±0,17
	Контрольная	22,5±1,17	17,2±0,2	20,1±0,47	21,3±0,3	21,6±0,29
p		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001

Метформин в коррекции метаболических нарушений на сегодняшний день выходит на первый план. Эффективность данного препарата широко изучена при сахарном диабете. Устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффектов, оказывая положительное влияние на различные компоненты метаболического синдрома [1,10,12]. Кроме того, данный препарат обладает доказанным профилактическим эффектом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью [16]. В свою очередь статины заняли прочное место в терапии сердечно-сосудистых заболеваний в связи со снижением смертности и улучшением прогноза у пациентов с ИБС и другими проявлениями атеросклероза, а также в лечении нарушений липидного обмена [8]. МС сам по себе представляет собой набор синдромов, каждый из которых является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Данный факт подтверждает необходимость включения статинов в терапию больных МС. Кроме того, полученные данные о плейотропных эффектах данной группы препаратов позволяют судить и о благоприятном воздействии на эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляцию, а также о противовоспалительных эффектах статинов [7,14].

В данном исследовании на фоне совместного применения метформина и аторвастатина негативных побочных нежелательных реакций, потребовавших отмены терапии, отмечено не было. На фоне лечения пациенты без увеличения физических нагрузок и строгих ограничений в диете, смогли похудеть в среднем на 15,6 кг, что составило 17,9% от их первоначального веса. Также достоверно уменьшился ИМТ на 17,4%, про-

изошло уменьшение окружности талии на 9,4 см (8,7%), окружности бедер на 8,2 см (7,2%). На фоне лечения также было отмечено улучшение липидного спектра крови: показатели суммарного холестерина к концу исследования достоверно снизились на 17,6%, ТГ – на 31,4%, уровень ХС-ЛПВП увеличился на 18,6%, а уровень ХС-ЛПНП снизился на 14,4%. Уровень базальной гликемии среди пациентов основной группы достоверно снизился уже через 3 месяца, но до конца исследования оставался в пределах нормальных значений. Также удалось уменьшить интенсивность болевого синдрома, синовитов; припухших суставов через 6 и 12 месяцев от начала лечения не регистрировалось, в то время как показатели выраженности суставного синдрома у больных контрольной группы не только достоверно не отличались к концу исследования от первоначальных, но даже наметилась тенденция к дальнейшему прогрессированию деструкции хрящевой ткани.

Выводы. В целом, совместное применение метформина и аторвастатина для коррекции метаболических нарушений у пациентов остеоартрозом является эффективным в отношении основных проявлений метаболического синдрома. Данная схема лечения эффективно снижает выраженность абдоминального ожирения и веса в целом, нормализует липидный спектр крови, способствует снижению уровня гликемии и инсулинемии при отсутствии гипогликемических эффектов. Кроме того, на фоне совместного применения данных препаратов часть пациентов смогла сократить среднесуточную потребность в НПВП вдвое, часть пациентов отказались от приема НПВП вовсе, что косвенно доказывает и противовоспалительные эффекты данного метода лечения, и эффективность терапии в отношении проявлений суставного синдрома. У пациентов на фоне лечения не было обнаружено припухших (дефигурированных) суставов, выраженность болевого синдрома была сопоставима с цифрами, полученными в стационаре. Данные факты подтверждают клиническую эффективность совместного применения метформина и аторвастатина у пациентов остеоартрозом с метаболическим синдромом.

Литература

1. Применение метформина (сиофор®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) / Барскова В.Г. [и др.] // Терапевтический архив. 2005. № 12. С. 44–48.
2. Беляева Е.А., Хадарцев А.А. Системный подход к медицинской реабилитации пациентов с остеопорозом // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 1. С. 13–17.
3. Беляева Е.А., Хадарцев А.А. Теоретические аспекты восстановительного лечения остеопороза при коморбидной патологии // Вестник новых меди-

цинских технологий. 2010. № 3. С. 96–98.

4. Збровский А.Б., Стажаров М.Ю., Мартемьянов В.Ф. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита // Терапевтический архив. 2000. № 4. С. 21–24.

5. Курылева К.В. Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи: автореф. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2005. 26 с.

6. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Насонова В.А. [и др.]. Москва, 2003. 506 с.

7. Рандамизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / Сусеков А.В. [и др.] // Русс. мед. журнал. 2006. Т.14, №10. С. 790–795.

8. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Чазов Е.И. [и др.]. М.: Литтерра, 2004. 972 с.

9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // *Angiology*. 2004. Vol. 55 (6). P. 589–612.

10. Effects of Metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Jadhav S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48 (5). P. 956–963.

11. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-(kappa)B in human vascular wall cells / Isoda K. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26 (3). P. 611–617.

12. Kereiakes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic // *Circulation*. 2003. Vol. 108 (13). P. 1552–1553.

13. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats / Kim Y.W. [et al.] // *J. Androl.* 2007. Vol. 26 (3). P. 34–38.

14. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy // *Curr. Opin. Lipidol.* 2005. Vol. 16 (6). P. 624–629.

15. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G.A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29 (4 Pt 2). P. 6S71–76.

16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 854–865.

References

1. Barskova V.G., et al. Применение метформина (siofor®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного

наблюдения). *Терапевтический архив*. 2005;12:44–8. Russian.

2. Belyaeva E.A., Khadartsev A.A. Sistemnyy podkhod k meditsinskoj reabilitatsii patsientov s osteoporozom. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(1):13–7. Russian.

3. Belyaeva E.A., Khadartsev A.A. Teoreticheskie aspekty vosstanovitel'nogo lecheniya osteoporoza pri komorbidnoy patologii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;3:96–8. Russian.

4. Zbrovskiy A.B., Stazharov M.Yu., Martem'ya-nov V.F. Fermenty purinovogo metabolizma v diagnostike i differentsial'noy diagnostike osteo-artroza i podagricheskogo artrita. *Tерапевтический архив*. 2000;4:21–4. Russian.

5. Kuryleva K.V. Osteoartroz i metabolicheskiy sindrom: kliniko-immunologicheskie vzaimo-svyazi [dissertation]. Yaroslavl' (Yaroslavl' region); 2005 Russian.

6. Nasonova V.A., et al. Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy. Moscow; 2003. Russian.

7. Susekov A.V., et al. Randaemizirovannoe issledovanie «FARVATER»: effekt atorvastatina 10 i 20 mg/sut. na uroven' lipidov, S-reaktivnogo belka i fibриногена u bol'nykh s IBS i dislipidemiye. *Russ. med. zhurnal*. 2006;14(10):790–5. Russian.

8. Chazov E.I., et al. Ratsional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. Moscow: Litterra; 2004. Russian.

9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome. *Angiology*. 2004;55(6):589–612.

10. Jadhav S., et al. Effects of Metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(5):956–63.

11. Isoda K., et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-(kappa)B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(3):611–7.

12. Kereiakes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation*. 2003;108(13):1552–3.

13. Kim Y.W., et al. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats. *J. Androl.* 2007;26(3):34–8.

14. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005;16(6):624–9.

15. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G.A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab.* 2003;29(4 Pt 2):6S71–6.

16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–65.

ЛОКАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОСУДИСТОЙ НАГРУЗКИ СЕРДЦА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УПРАЖНЕНИЙ ГИМНАСТИКИ «ПИЛАТЕС»

М.Ю. РОСТОВЦЕВА, В.Р. ОРЕЛ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ, А.Г. ЩЕСЮЛЬ

*Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма,
Сиреневый бульвар, д. 4, Москва, Россия, 105122*

Аннотация. Эффекты адаптации сердечно-сосудистой системы при выполнении мышечной работы и после ее завершения характеризуются определенными согласованными изменениями комплекса показателей центральной гемодинамики, сосудистой нагрузки сердца и его сократимости. Совместные изменения показателей гемодинамики и показателей взаимодействия сердца и сосудов определяются функциональным состоянием испытуемого, а также мощностью работы, выполняемой соответствующими группами мышц. Показано, что при выполнении отдельных упражнений гимнастики ««Пилатес»» величины сосудистых сопротивлений (при вполне нормальных величинах систолического и диастолического артериального давления) могут достигать значений гипертонического уровня (свыше 2000 дин·с·см⁻⁵ для периферического сопротивления R и свыше 2000 дин·см⁻⁵ – для эластического сопротивления Ea). Такие величины сосудистых сопротивлений как сосудистой нагрузки сердца получены в ходе некоторого переходного процесса в ходе должного напряжения групп позных мышц, которые обеспечивают возможность выполнения определенного упражнения гимнастики ««Пилатес»». В отличие от динамических физических упражнений, выполняемых, например, на велоэргометре, упражнения гимнастики ««Пилатес»» выполняются в квазистатическом режиме. В обоих случаях происходит рост эластического сопротивления, но при динамическом режиме происходит довольно резкое снижение периферического сопротивления, а при квазистатическом режиме одновременно с ростом Ea происходит также увеличение и периферического сопротивления R.

Ключевые слова: сосудистые сопротивления, физические упражнения, гимнастика ««Пилатес»».

LOCAL HYPERTENSIVE VASCULAR EFFECTS OF LOAD OF THE HEART DURING PILATES EXERCISES

M.YU. ROSTOVTSOVA, V.R. OREL, A.V. SMOLENSKY, A.G. SCHESYUL

Russian State University of physical culture, sport, youth and tourism, Sirenevy bvd., 4, Moscow, Russia, 105122

Abstract. The effects of adaptation of cardiovascular system during muscular work and after completion are characterized by a certain agreed set of indicators of central hemodynamics, vascular workload of the heart and its contractility. The coordinated changing of hemodynamics and interactions indices of heart and vessels are determined by a functional subject's state and also by capacity of the work performed by the relevant muscle groups. It is shown that when performing certain exercises of gymnastics Pilates, the values of vascular resistance (under normal systolic and diastolic blood pressure) can reach values of hypertensive level (over 2000 din·c/cm⁵ for peripheral vascular resistance – R and over 2000 din/cm⁵ for elastic vascular resistance – Ea). Such values of vascular resistance, as vascular load of the heart, are obtained during a transitional process with proper voltage group of postural muscles that provide the ability to perform certain exercises Pilates. In contrast to dynamic physical exercises, for example cycling, exercises Pilates are performed in quasi-static mode. In both cases, there is the growth of elastic vascular resistance, but in dynamic mode there is a fairly dramatic decrease in peripheral resistance, and in the quasi-static regime - an increasing EA simultaneously with the increase in peripheral resistance R.

Key words: vascular resistances, physical exercises, exercises Pilates.

Цель исследования – выявление гемодинамических эффектов при достижении повышенных значений гипертонического уровня показателей сосудистой нагрузки сердца при выполнении упражнений гимнастики ««Пилатес»».

Материалы и методы исследования. Исследования показателей центральной гемодинамики [3] и сосудистой нагрузки сердца [4,5,7] при выполнении упражнений гимнастики ««Пилатес»» проводились в условиях лаборатории НИИ спорта РГУФКСМиТ. В

исследованиях участвовали 12 студенток кафедры ТиМ гимнастики. Девушки выполняли по 5 основных упражнений гимнастики ««Пилатес»» [6], ориентированных на работу мышц пресса, мышц передней и задней поверхностей бедер, ягодичных мышц. Упражнения выполнялись в плавном режиме, без резких движений рук и спины, что необходимо для качественной регистрации реограмм центрального пульса [2]. На каждом кардиоцикле реограммы центрального пульса определялись длительность сердечного цикла

и соответствующее значение ЧСС, ударный объем крови (УО), длительность периода изгнания (S), по которым с учетом ранее измеренных величин систолического и диастолического артериального давления определялись [4,7] величины периферического (R) и эластического сопротивлений (Ea) артериальной системы. Следует отметить, что возможности регистрации реограмм центрального пульса [2] для определения основных показателей центральной гемодинамики [3,8], а также возможности изучения сосудистой нагрузки сердца [4,5,7] стали доступны только благодаря широкому применению компьютерной техники [10] в биомедицинских исследованиях.

Результаты и их обсуждение. Одним из современных направлений в фитнесе является использование комплексов упражнений изотонической направленности [9]. Близким по направленности воздействий на мышечный аппарат является комплекс упражнений «Пилатес» [6], выполнение которых происходит в значительно более плавном режиме, чем при занятиях Изотоном [9].

Прослежены изменения ЧСС, УО, минутного кровотока и сосудистых сопротивлений (периферического и эластического) при выполнении упражнений гимнастики «Пилатес» [6].

На рис.1 представлены изменения ЧСС и ударного объема крови при непрерывном выполнении упражнений гимнастики «Пилатес» одной из испытуемых.

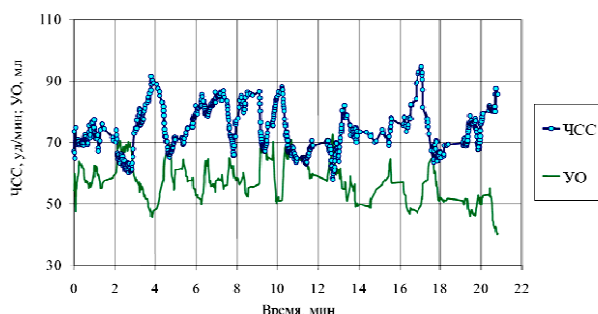


Рис. 1. Изменения ЧСС и ударного объема крови (УО) при тестировании отдельных упражнений гимнастики «Пилатес»

При выполнении 1-го упражнения «Сотня» (3-4-я минуты) [6] с циклической нагрузкой мышц прессы ЧСС возрастает от 65 до 93 уд/мин, а УО снижается с 70 до 45 мл. Одновременно происходит уменьшение минутного кровотока (МОК) с 6 до 3,4 л/мин, что сопряжено с натуживанием, снижающим венозный возврат. Аналогичные эффекты наблюдаются с 5-й по 6-ю минуты («Круг ногой»), а также с 9-й по 10-ю («Велосипед») и с 16-й по 17-ю минуты («Крест») выполнения упражнений гимнастики «Пилатес» [6]. Эти упражнения характеризуются прямо противоположными (реципрокными) изменениями ЧСС и УО.

Следует отметить, что синхронные и разнонаправленные (рис. 1) изменения ЧСС и УО при вы-

полнении упражнений гимнастики «Пилатес» и соответствующих восстановлений весьма отличаются от изменений ЧСС и УО при работе на велоэргометре. При педалировании в ходе вработывания наблюдается синхронный рост как ЧСС, так и УО, а при восстановлении эти показатели также синхронно снижаются [3].

В этих условиях также получены данные о динамике сосудистых сопротивлений (периферического и эластического), которые вычислялись по известным формулам [4,7].

Периферическое сопротивление (рис. 2) на первой половине времени выполнения комплекса упражнений (до 11 минуты) изменялось в пределах от 1500 до 2000 дин·с·см⁻⁵. После 11-й минуты исследования периферическое сопротивление в основном изменялось в зоне от 2000 до 2500 дин·с·см⁻⁵. Повидимому, это связано с напряжением позных мышц, обеспечивающих круговые горизонтальные движения ног гимнастики, которые выполняются при стоянии гимнастики в упоре на руках и коленях.

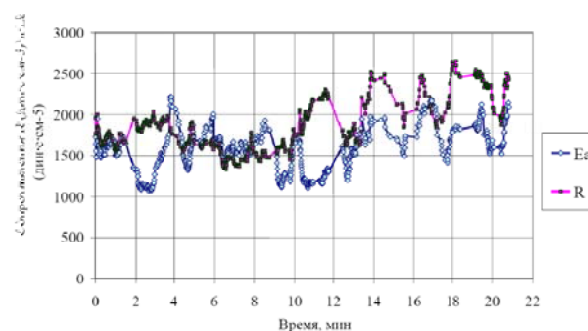


Рис. 2. Периферическое (R) и эластическое (Ea) сопротивления при тестировании отдельных упражнений гимнастики «Пилатес»

Изменения эластического сопротивления артериальной системы на первой половине исследования происходили в пределах от 1100 до 2300 дин·с·см⁻⁵, а на второй половине исследования Ea изменялось в пределах от 1500 до 2500 дин·с·см⁻⁵ (рис. 2). Это также связано с напряжением позных мышц и обуславливает выраженное снижение УО (рис. 1).

Подчеркнем, что при малых нагрузках упражнений комплекса «Пилатес» величины эластического и периферического сопротивлений артериальной системы за счет эффектов натуживания прессы и напряжения позных мышц могут одновременно превышать 2000 дин·с·см⁻⁵, что характерно для этих сосудистых сопротивлений при гипертонической болезни [7].

На рис. 3 в RE-координатах представлена RE-диаграмма двух фрагментов 30-секундных повторов упражнений комплекса «Пилатес».

Происходит (рис. 3) одновременное увеличение периферического и эластического сопротивлений артериальной системы, а затем их практически син-

хронное снижение. При этом рост периферического и эластического сопротивлений проходит по правой растущей ветви каждой кривой, а последующее снижение сопротивлений в ходе восстановления проходит вдоль левых нисходящих ветвей этих кривых. Начало и окончание фрагментов кривых на рис.5 локализованы практически на верхней границе зоны RE-нормы (остальные зоны из [5] не представлены на рис. 3). Сами же кривые изменения сосудистой нагрузки сердца (рис. 3) почти полностью расположены в переходной промежуточной зоне между областями RE-нормы и RE-гипертонии [7], несколько входя и в зону гипертонии (рис. 3) начальной стадии.

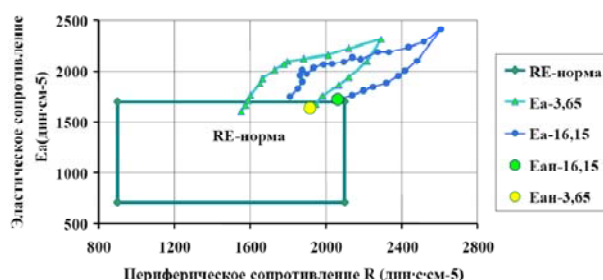


Рис. 3. RE-диаграмма фрагментов повторов упражнений комплекса гимнастики «Пилатес» и восстановления на 3-й и 4-й и на 16-й и 17-й минутах

На восходящих ветвях кривых (рис. 3) отражены процессы вазоконстрикции капилляров периферического русла (рост периферического сопротивления R) и усиления жесткости стенок аорты и крупных артерий (рост эластического сопротивления E). На левых нисходящих ветвях (рис. 3) одновременного снижения обоих сосудистых сопротивлений отражены процессы расширения капилляров периферического русла и расслабления гладких мышц стенок аорты и других крупных сосудов аортальной компрессионной камеры.

Отметим достоверные уровни [1] корреляционных связей ($p < 0,02$) между наборами величин сосудистых сопротивлений R и Ea , по которым построены кривые на рис. 3: $r = 0,586$ на левой кривой и $r = 0,538$ – на правой кривой.

Восходящие ветви обеих кривых (рис. 3) хорошо согласуются с правой ветвью квадратичной параболы, проведенной по средним данным сосудистых сопротивлений в покое (норма), при двух физических нагрузках (500 и 1000 кгм/мин) и при гипертонической болезни [5]. Процессы восстановления после прекращения повторов упражнений гимнастики «Пилатес» проходят по нисходящим ветвям обеих кривых. Причем нисходящие ветви не повторяют форму и положение соответствующих восходящих ветвей (рис. 3). И хотя в конечных точках кривых восстановления (рис. 3) величины эластического сопротивления возвращаются к начальным значениям Ea , величины периферических сопротивлений в конечных точках обеих кривых оказываются меньше, чем в начальных точках. Иными

словами, периферическое сопротивление после выполнения малоинтенсивных физических нагрузок гимнастики «Пилатес» [6] в ходе краткого процесса восстановления становится ниже своего исходного уровня перед выполнением нагрузки.

Выводы:

1. В отличие от велоэргометрических нагрузок в условиях малых физических нагрузок комплекса «Пилатес» ЧСС возрастает при одновременном снижении ударного объема крови, а затем ЧСС снижается при восстановлении одновременно с компенсаторным ростом ударного объема крови.

2. При малых нагрузках упражнений комплекса «Пилатес» величины эластического и периферического сопротивлений артериальной системы за счет эффектов натуживания пресса и напряжения позных мышц могут кратковременно превышать 2000 (дин·см⁻⁵ и дин·с·см⁻⁵ соответственно), что характерно для величин этих сопротивлений при гипертонической болезни.

3. Переходный процесс при квазистатических нагрузках отдельных упражнений гимнастики «Пилатес» сопровождается одновременным увеличением периферического и эластического сопротивлений вдоль усредненной квадратичной зависимости между R и E , полученной с учетом данных нормы, динамических мышечных нагрузок и показателей при гипертонической болезни.

4. Периферическое сопротивление после выполнения физических нагрузок гимнастики «Пилатес» в ходе краткого процесса восстановления становится ниже своего исходного донагрузочного уровня.

Литература

1. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. 2-е изд. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». 2006. 432 с.
2. Инструментальные методы исследования в кардиологии / Под научн. Ред. Г.И. Сидоренко. Минск, 1994. 272 с.
3. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: ФиС, 1982. 135 с.
4. Эластическое сопротивление артериальной системы у спортсменов / Карпман В.Л., Орел В.Р., Кочина Н.Г. [и др.] // Клиникофизиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов. М.: РГАФК, 1994. С. 117–129.
5. Орел В.Р., Амнуэль Л.Ю., Орел В.В., Травинская А.Г. Уровень артериального давления и сосудистые сопротивления // В сб.: Спортивная медицина и исследования адаптации к физическим нагрузкам. Научные чтения, посвященные 80-летию со дня рождения проф. В.Л.Карпмана. М.: РГУФК, 2005. С. 49–58.
6. Орел В.Р., Ростовцева М.Ю., Головина Л.Л., Александрова В.А., Маркарян В.С., Щесоль А.Г. Гемодинамические особенности упражнений гимнастики «Пилатес» // В сб.: Спортивная медицина и исследования адаптации к физическим нагрузкам. Научные чтения, посвященные 80-летию со дня рождения проф. В.Л.Карпмана. М.: РГУФК, 2005. С. 59–68.

стики ««Пилатес»» // В сб.: Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. XI-я научно-практическая конференция. М.: ГКГ МВД РФ, 2009. С. 303–310.

7. ОREL В.Р., Смоленский А.В., Червяков Д.М., Качалов А.А. Артериальное давление и неинвазивные оценки величин сосудистых сопротивлений (норма, мышечная работа, гипертоническая болезнь) // Терапевт. 2013. №6. С. 57–61.

8. Парашин В.Б., Иткин Г.Н. Биомеханика кровообращения / Под ред. С.И.Шукина. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э.Баумана, 2005. 224 с.

9. Селуянов В.Н. Методика силовой подготовки в оздоровительной физической культуре // Аэробика. 2000. Зима. С. 2–5.

10. Noordergraaf A. Hemodynamics // In Biological engineering. 1969. V. 9. P. 391–545.

References

1. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika: Uchebnoe posobie. 2-e izd. SPb.: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2006. Russian.

2. Instrumental'nye metody issledovaniya v kardiologii / Pod nauchn. Red. G.I. Sidorenko. Minsk; 1994. Russian.

3. Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov. Moscow: FiS; 1982. Russian.

4. Karpman VL, Orel VR, Kochina NG, et al. Elasticheskoe soprotivlenie arterial'noy sistemy u sportsme-

nov. Klinikofiziologicheskie kha-rakteristiki serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov. Moscow: RGAFK; 1994. Russian.

5. Orel VR, Amnuel' LYu, Orel VV, Travinskaya AG. Uroven' arterial'nogo davleniya i sosudi-stye soprotivleniya. V sb.: Sportivnaya meditsina i issledovaniya adaptatsii k fizicheskim nagruzkam. Nauchnye chteniya, posvyashchennye 80-letiyu so dnya rozh-deniya prof. V.L. Karpmana. Moscow: RGUFK; 2005. Russian.

6. Orel VR, Rostovtseva MYu, Golovina LL, Aleksandrova VA, Markaryan VS, Shchesyl' AG. Gemo-dinamicheskie osobennosti uprazhneniy gimnastiki ««Pilates»». V sb.: Diagnostika i lechenie narusheniy regul'yatsii serdechno-sosudistoy sistemy. KhI-ya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Moscow: GKG MVD RF; 2009. Russian.

7. Orel VR, Smolenskiy AV, Chervyakov DM, Kachalov AA. Arterial'noe davlenie i neinvazivnye otsenki velichin sosudistikh soprotivleniy (norma, myshechnaya rabota, gipertonicheskaya bolezn'). Tera-pevt. 2013;6:57-61.

8. Parashin VB, Itkin GN. Biomekhanika krovoobrashcheniya. Pod red. S.I.Shchukina. Moscow: Izd-vo MGTU im. N.E. Bauman; 2005. Russian.

9. Seluyanov VN. Metodika silovoy podgotovki v ozdorovitel'noy fizicheskoy kul'ture. Aerobika. 2000;Zima:2-5. Russian.

10. Noordergraaf A. Hemodynamics. In Biological engineering. 1969;9:391-545.

УДК: 616.12-008.3-073.96:796/799

DOI: 10.12737/13309

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОСУДИСТОЙ НАГРУЗКИ СЕРДЦА У ЛУЧНИКОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАТЯЖЕНИЯ ЛУКА

В.Р. ОРЕЛ, Р.В. ТАМБОВЦЕВА, А.А. ШИТЯ, А.Н. ГАЦУНАЕВ

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Сиреневый бульвар, д. 4, Москва, Россия, 105122

Аннотация. Комплексные исследования центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у спортсменов различных специализаций и уровней мастерства проводятся в РГУФКСМиТ в течение последних 30 лет. Однако данные о показателях центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у высококвалифицированных лучников в условиях натяжения лука практически отсутствуют. Определение величин сосудистых сопротивлений – периферического и эластического при натяжении лука затруднено из-за необходимости измерения артериального давления, что практически невозможно, поскольку при обычном способе натяжения лука напряжены обе руки. Для моделирования натяжения лука используется эспандер, один из концов которого жестко закреплен, а растяжение эспандера с другого конца одной рукой моделирует натяжение лука и позволяет на второй руке производить измерение артериального давления. Показано, что в ходе исследований сосудистые сопротивления изменяются в широких пределах – от оптимальных и нормальных уровней до предгипертонических и гипертонических уровней их величин. При этом систолическое и диастолическое давления остаются на уровне нормы как до начала растяжения эспандера, так и в ходе натяжения и при восстановлении. С ростом сосудистых сопротивлений величины ударного и минутного объемов крови достоверно снижаются.

Ключевые слова: лучники, растяжение эспандера, ударный объем крови, эластическое сопротивление, периферическое сопротивление, минутный кровоток.

CENTRAL HEMODYNAMIC AND VASCULAR RESISTANCES IN THE ARCHERS IN THE SIMULATION OF THE DRAW

V.R. OREL, R.V. TAMBOVTSEVA, A.A. SHIYA, A.N. GATSUNAEV

Russian State University of physical culture, sport, youth and tourism, Sirenevyi bvd., 4, Moscow, Russia, 105122

Abstract. The integrated studies of central hemodynamics and vascular load of the heart in athletes of various specializations and skill levels are carried out over the last 30 years at RSUPE. However, data on the central hemodynamics and vascular load of the heart in highly skilled archers in the conditions of the draw are virtually absent. Determination of the vascular resistances (peripheral and elastic) during the draw is difficult because of the need of blood pressure measuring [4], it is virtually impossible since a typical way to draw both arms stiff. To simulate the draw, the authors have used the expander, one end of which is rigidly fixed, and stretching expander at the other end with one hand simulates the draw thus the second hand is free to measure blood pressure. It is shown that in the course of research the vascular resistances change in wide limits - from optimal normal levels to prehypertonic and hypertonic levels of their values. Thus, the systolic and diastolic pressures remain normal before stretching expander, and during the tensioning and recovery. With the increase in vascular resistance the values of the stroke and minute blood volumes are significantly reduced.

Key words: archers, stretching expander, stroke volume, elastic resistance, peripheral resistance, minute blood-stream.

Цель исследования – изучение влияния эффектов натуживания при растяжении эспандера, которое моделирует влияние процесса натяжения лука, на показатели центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у высококвалифицированных лучников.

Материалы и методы исследования. Измерения показателей центральной гемодинамики – ударного объема крови (УО) и минутного кровотока (МО), а также измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и основных фаз сердечного цикла [3,6] производятся с помощью тетраполярной реографии [2]. После измерения систолического и диастолического артериального давлений по специальным компьютерным программам производятся вычисления эластического (E_a) и периферического (R) сопротивлений артериальной системы [4,6,9,10]. При статистической обработке данных вычисляются средние значения показателей, их стандартные отклонения, а также уровень статистической достоверности различий между средними значениями [1,2].

Измерение артериального давления производилось после принятия испытуемым поз ортопробы (сидя, стоя, сидя) и эти данные артериального давления (систолическое – АДс и диастолическое – АДд) вводились в диалоговом режиме в память программно-измерительного комплекса РЕОДИН. Затем в память комплекса РЕОДИН записывались данные реографии (в течение 30-40 секунд). Аналогично этому, в состоянии должного натяжения эспандера правой рукой, на свободной левой руке измерялось артериальное давление, которое затем вводилось в память комплекса РЕОДИН. Одновременно в память комплекса РЕОДИН так же в состоянии натяжения эспандера производилась запись реограммы центрального пульса.

В исследованиях принимали участие 15 спортсменов-лучников с разрядом не ниже 1-го. Натяжение эспандера у всех спортсменов составляло 11-12 кг. Результаты (показатели гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца) оказались у испытуемых довольно близкими. Поэтому ниже приведены близкие к средним данные спортсмена С.Н.

Отметим также, что исследование [10], выполненное по средним данным около 250 квалифицированных спортсменов различных видов спорта в условиях покоя или восстановления, показало довольно высокий уровень подобия этих результатов с данными центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у практически любого спортсмена при их регистрации на каждом кардиоцикле и при большом числе ($n > 100$) таких учтенных кардиоциклов.

Для вычисления t -статистики Стьюдента использовалась [1] известная расчетная формула

$$t = \frac{|\bar{X} - \bar{Y}|}{\sqrt{\frac{\sigma_X^2}{N_X} + \frac{\sigma_Y^2}{N_Y}}}, \quad (1)$$

где $\bar{X}, \bar{Y}, \sigma_X, \sigma_Y, N_X, N_Y$ – средние значения, стандартные отклонения и количества элементов в сравниваемых выборках X и Y соответственно.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 приведены средние значения и стандартные отклонения показателей центральной гемодинамики (ЧСС, АДс, АДд, УО, МО) и сосудистой нагрузки сердца (E_a и R), измеренные у лучника С.Н. в условиях до начала натяжения эспандера и в условиях должного натяжения эспандера правой рукой. Судя по данным таблицы 1, ЧСС при натяжении эспандера статистически достоверно ($p < 0,0001$) возросла от 78,1 до 106,8 уд/мин. Величины АДс и АДд также достоверно увеличились (табл. 1). В свою очередь, эластическое сопротивление E_a также (табл. 1) статистически достоверно возросло ($p < 0,0001$) от 1132 до 1436 дин·см-5.

При этом и периферическое сопротивление артериальной системы (табл.1) значимо ($p < 0,0001$) увеличилось от 1232 до 1395 дин·с·см-5. Следовательно, сосудистая нагрузка сердца достоверно повысилась при натяжении эспандера по сравнению с данными до начала растяжения эспандера. Эти результаты принципиально отличаются от результатов, полученных при выполнении динамической мышечной работы [3,4,7], когда периферическое сопротивление достоверно снижается.

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у лучников до натяжения эспандера и при натяжении эспандера одной рукой

Показатель	До натяжения эспандера	При натяжении эспандера	t-статистика и достоверность различия
ЧСС, уд/мин	78,1±26,1	106,8±5,5	18,3, $p<0,0001$
АДс, мм рт.ст.	116,5±6,6	118,1±2,4	17,4, $p<0,0001$
АДд, мм рт.ст.	68,7±9,4	80±4,30	13,6, $p<0,0001$
Еа, дин см-5	1132,8±289,6	1435,8±137,8	14,3, $p<0,0001$
R, дин с см-5	1232,0±161,4	1394,6±117,7	11,0, $p<0,0001$
УО, мл	92,9±35,5	56,4±5,8	17,5, $p<0,0001$
МО, л/мин	6,36±0,71	6,0±0,5	5,5, $p<0,001$

УО статистически достоверно (табл.1) снизился в этих условиях от 92,9 до 56,4 мл ($p<0,0001$). МО также (табл. 1) статистически достоверно ($p<0,0001$) снизился в этих условиях от 6,36 до 6,0 л/мин.

Заметим, что довольно большие значения t-статистики Стьюдента [1] в табл.1 связаны с вычислениями по формуле (1) при средних значениях и стандартных отклонениях, приведенных в табл. 1, и числах использованных кардиоциклов N_x и N_y , больше 100.

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у лучников при натяжении эспандера и сразу после натяжения эспандера

Показатель	При натяжении эспандера	Сразу после натяжения эспандера	t-статистика и достоверность различия
ЧСС, уд/мин	106,8±5,5	105,3±4,05	2,2, $p<0,04$
АДс, мм рт.ст.	118,1±2,4	125±3,5	15,2, $p<0,0001$
АДд, мм рт.ст.	80±4,30	84±5,2	12,5, $p<0,0001$
Еа, дин см-5	1435,8±137,8	1637,3±337,8	5,2, $p<0,001$
R, дин с см-5	1394,6±117,7	1580,4±311,4	5,3, $p<0,001$
УО, мл	56,4±5,8	54,8±11,4	1,2, $p>0,1$
МО, л/мин	6,0±0,5	5,75±1,07	2,0, $p<0,05$

В табл. 2 приведены средние значения и стандартные отклонения показателей центральной гемодинамики (ЧСС, АДс, АДд, УО, МО) и сосудистой нагрузки сердца (Еа и R), измеренные у лучника в условиях натяжения эспандера правой рукой и сразу после прекращения натяжения эспандера.

Судя по данным табл. 2, ЧСС после натяжения эспандера статистически достоверно ($p<0,0001$) снизилась от 106,8 до 105,3 уд/мин, а величины артериального давления АДс и АДд – достоверно (табл. 2). Эластическое и периферическое сопротивления артериальной системы при этом (табл. 2) статистически достоверно возросли ($p<0,0001$) от 1436 до 1638 дин·с·см-5 (Еа) и от 1232 до 1395 дин·с·см-5 (R). Следовательно, сосудистая нагрузка сердца достоверно повысилась при натяжении эспандера по сравнению с данными табл. 1.

УО (табл. 2) в среднем снизился в этих условиях от 56,4 до 54,8 мл. МО также (табл. 2) статистически достоверно ($p<0,05$) снизился в этих условиях от 6,00 до 5,75 л/мин.

В табл. 3 представлены коэффициенты парной корреляции между показателями центральной гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями до начала процесса натяжения эспандера, которые получены при обработке исходных данных для лучника С.Н. с числом кардиоциклов не ниже $n=103$. Практически все коэффициенты корреляции (табл. 3) являются статистически достоверными [2] с уровнем значимости $p<0,001$.

Таблица 3

Коэффициенты парной корреляции между показателями центральной гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями до начала натяжения эспандера

	ЧСС	Еа	R	УО	МО
ЧСС	1	0,4914	0,3370	-0,565	-0,397
Еа	0,491	1	0,9807	-0,936	-0,933
R	0,337	0,9807	1	-0,919	-0,9492
УО	-0,565	-0,936	-0,919	1	0,981
МО	-0,397	-0,933	-0,9492	0,981	1

Согласно данным табл. 3, рост ЧСС статистически достоверно сопряжен с увеличением периферического и эластического сопротивлений артериальной системы, а также со снижением величин УО и МО. В свою очередь, увеличение эластического сопротивления Еа достоверно (табл. 3) связано с ростом периферического сопротивления R, а также с достоверным [2] снижением величин УО и МО.

В табл. 4 приведены величины коэффициентов корреляции между показателями, представленными в табл. 3, при натяжении эспандера.

В отличие от данных, полученных до начала натяжения эспандера (табл. 3), корреляционная связь (табл. 4) ЧСС с периферическим сопротивлением и с МО практически отсутствует ($p>0,1$) [2]. Корреляционная же связь с остальными показателями не изменилась, оставаясь на прежнем (табл. 3) высоком [2] уровне.

Таблица 4

Коэффициенты парной корреляции между показателями центральной гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями при натяжении эспандера

	ЧСС	Ea	R	УО	МО
ЧСС	1	0,5407	0,0262	-0,5218	-0,0098
Ea	0,5407	1	0,8176	-0,953	-0,7986
R	0,0262	0,8176	1	-0,860	-0,994
УО	-0,5218	-0,953	-0,860	1	0,857
МО	-0,0098	-0,7986	-0,994	0,857	1

На рис. 1 приведены зависимости между ЧСС и УО до начала натяжения эспандера (кружки) и при натяжении эспандера (треугольники).

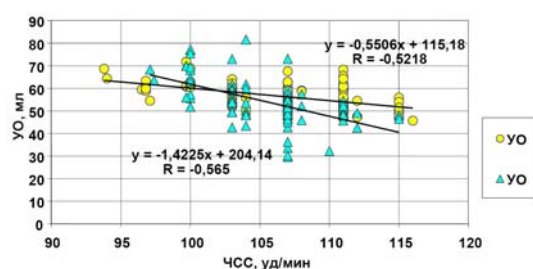


Рис. 1. Зависимость ударного объема крови от ЧСС до начала натяжения и при натяжении эспандера

Обе регрессионные зависимости УО от ЧСС (рис. 1) указывают на то, что рост ЧСС сопряжен со снижением ударного объема крови как, до начала растяжения эспандера, так и в ходе натяжения эспандера.

На рис. 2 представлены зависимости УО от Ea.

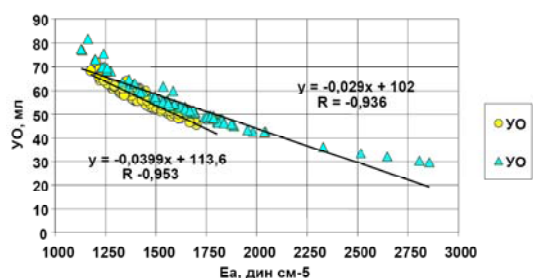


Рис. 2. Зависимость УО от Ea

Представленные (рис. 2) данные как до начала растяжения эспандера (кружки), так и в ходе самого натяжения эспандера (треугольники). Рост эластического сопротивления Ea (рис. 2) сопряжен со снижением УО, как до начала натяжения эспандера, так и при растягивании эспандера с постоянным усилием.

Величины ударного объема крови при изменении Ea от 1100 до 1750 дин см⁻⁵ (изменения [9] Ea от оптимального до предгипертонического уровня) достаточно близки (рис. 2) между собой как до растягивания эспандера, так в процессе его натяжения. Максимальные значения УО около 78-82 мл (рис. 2) достигаются при оптимальных [9] значениях Ea по-

рядка 1100 дин см⁻⁵. При дальнейшем увеличении Ea ударный объем крови УО монотонно снижается (рис. 2) от 45 до 30 мл. Такие малые значения УО достигаются при величинах (рис. 2) Ea гипертонического уровня [9] – свыше 2000 дин см⁻⁵.

При этом артериальное давление как в ходе натяжения эспандера, так и при восстановлении после натяжения (табл. 2) имеет выраженно нормальную величину, хотя эластическое сопротивление (рис. 2) достигает гипертонического уровня [9]. УО принимает минимальные значения (рис. 2) от 30 до 40 мл при достижении эластическим сопротивлением гипертонического уровня от 2000 до 2800 дин см⁻⁵.

На рис. 3 представлены зависимости МО от эластического сопротивления Ea как до начала растяжения эспандера (кружки), так и в ходе самого натяжения эспандера (треугольники).

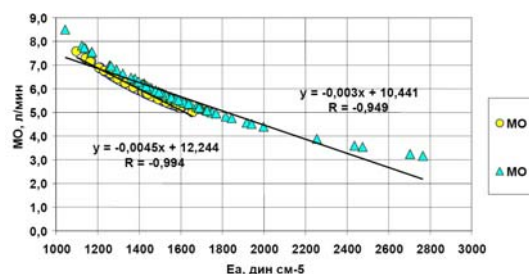


Рис.3. Зависимость МО от Ea

Рост эластического сопротивления Ea (рис. 3) сопряжен со снижением МО, как до начала натяжения эспандера, так и при натягивании эспандера с постоянным усилием. Величины минутного объема крови при изменении Ea от 1100 до 1750 дин см⁻⁵ (рис. 3) достаточно близки между собой как до растягивания эспандера, так в процессе его натяжения.

При дальнейшем увеличении Ea ударный объем крови МО монотонно снижается (рис. 3) от 4,5 до 3,0 л/мин. Такие малые значения МО достигаются при величинах (рис. 3) Ea гипертонического уровня [9] – свыше 2000 дин см⁻⁵.

Максимальные значения МО около 7,8-8,5 л/мин (рис. 3) достигаются при оптимальных значениях Ea порядка 1100 дин см⁻⁵. Регрессионные прямые, представленные на рис. 2 и рис. 3, отвечают статистически достоверным [1,2] зависимостям между УО и Ea соответственно как в условиях до начала растягивания эспандера, так и в ходе его растяжения, поскольку соответствующие коэффициенты корреляции (рис. 2, рис. 3) по абсолютной величине больше 0,9.

На рис. 4 представлены зависимости эластического сопротивления Ea от периферического сопротивления R как до начала растяжения эспандера (кружки), так и в ходе самого натяжения эспандера (треугольники) с постоянным усилием.

Рост эластического сопротивления Ea (рис. 4) сопряжен с увеличением периферического сопротивления R, как до начала натяжения эспандера, так

и при натягивании эспандера с постоянным усилием. Величины эластического сопротивления E_a при изменении R от 1100 до 1750 дин см⁻⁵ (рис. 4) достаточно близки между собой как до натягивания эспандера, так в процессе его натяжения.

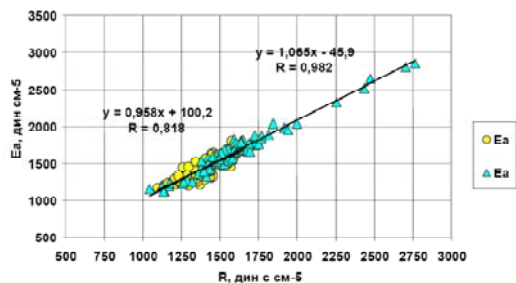


Рис. 4. Зависимость E_a от R

При дальнейшем увеличении периферического сопротивления R эластическое сопротивление монотонно растет (рис. 4) от 1750 до 2750 дин см⁻⁵. Такие большие значения E_a достигаются при величинах (рис. 4) R гипертонического уровня [9] – свыше 2000 дин см⁻⁵.

Регрессионные прямые, представленные на рис.4, отвечают статистически достоверным [1,2] зависимостям между R и E_a соответственно как в условиях до начала растягивания эспандера, так и в ходе его растяжения, поскольку соответствующие коэффициенты корреляции (рис. 4) по абсолютной величине больше 0,9.

Выводы:

1. Растяжение эспандера одной рукой приводит к достоверному росту ЧСС по сравнению с исходными данными до начала натяжения эспандера.
2. Растяжение эспандера одной рукой приводит к достоверному росту эластического и периферического сопротивлений по сравнению с исходными данными по E_a и R до начала натяжения эспандера.
3. Растяжение эспандера одной рукой приводит к достоверному снижению ударного объема и минутного объема крови по сравнению с исходными данными по УО и МО до начала натяжения эспандера.

Литература

1. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. 2-е изд. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. 432 с.
2. Иберла К. Факторный анализ. М.: Статистика, 1980. 308 с.
3. Импеданская плетизмография (реография). // В сб.: Инструментальные методы исследования в кардиологии / Под научн. ред. Г.И.Сидоренко. Минск, 1994. С. 81–90.
4. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: ФиС, 1982. 135 с.
5. Эластическое сопротивление артериальной

системы у спортсменов / Карпман В.Л., Орел В.Р., Кочина Н.Г. [и др.] // Клиникофизиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов. М.: РГАФК, 1994. С. 117–129.

6. Орел В.Р. Адаптивные эффекты взаимодействия сердца и сосудов у спортсменов // Спортсмен в междисциплинарном исследовании. Монография. / Под ред. М.П. Шестакова. М.: ТВТ Дивизион, 2009. С. 210–258.

7. Орел В.Р., Войтенко Л.Ю., Качалов А.А. Сосудистые реакции и эффекты утомления спортсмена при экстремальных тестирующих нагрузках // Безопасность в экстремальных ситуациях: медико-биологические, психолого-педагогические и социальные аспекты. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 2–3 марта 2015 г. Москва: РГУФКСМиТ, 2015. С. 89–92.

8. Орел В.Р., Попов Г.И., Качалов А.А., Малхасян Э.А., Маркарян В.С. Селективные взаимосвязи между показателями гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями при магнитной стимуляции мышц бедер // Терапевт. 2015. №3. С. 10–15.

9. Орел В.Р., Смоленский А.В., Червяков Д.М., Качалов А.А. Артериальное давление и неинвазивные оценки величин сосудистых сопротивлений (норма, мышечная работа, гипертоническая болезнь) // Терапевт. 2013. №6. С. 62–69.

10. Орел В.Р., Шиян В.В., Щесюль А.Г., Червяков Д.М. Показатели центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца в покое (регрессионные соотношения) // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. XII-я научно-практическая конференция. М.: ГКГ МВД РФ, 2010. С. 82–93.

References

1. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika: Uchebnoye posobie. 2-e izd. SPb.: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2006. Russian.
2. Iberla K. Faktornyy analiz. Moscow: Statistika; 1980. Russian.
3. Impedanskaya pletizmografiya (reografiya). V sb.: Instrumental'nye metody issledovaniya v kardiologii. Pod nauchn. red. G.I.Sidorenko. Minsk; 1994. Russian.
4. Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov. Moscow: FiS; 1982. Russian.
5. Karpman VL, Orel VR, Kochina NG, et al. Elasticheskoe soprotivlenie arterial'noy sistemy u sportsmenov. Klinikofiziologicheskie kharakteristiki serdechno-sosudistoy sistemy u sport-smenov. Moscow: RGAFK; 1994. Russian.
6. Orel VR. Adaptivnye efekty vzaimodeyst-viya serdtsa i sosudov u sportsmenov. Sportsmen v mezhd-

distsiplinarnom issledovanii. Monografiya. Pod red. M.P. Shestakova. Moscow: TVT Divizion; 2009. Russian.

7. Orel VR, Voytenko LYu, Kachalov AA. Sosudistyie reaktsii i efekty utomleniya sportsmena pri ekstremal'nykh testiruyushchikh nagruzkakh. Bezopasnost' v v ekstremal'nykh situatsiyakh: mediko-biologicheskie, psikhologo-pedagogicheskie i sotsial'nye aspekty. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 2-3 marta 2015 g. Moscow: RGUFKSMiT; 2015. Russian.

8. Orel VR, Popov GI, Kachalov AA, Malkha-syan EA, Markaryan VS. Selektivnye vzaimosvyazi me-zhdu pokazatelyami gemodinamiki i sosudistymi soprotivleniyami pri magnitnoy stimulyatsii myshts beder. Tera-

pevt. 2015;3:10-5. Russian.

9. Orel VR, Smolenskiy AV, Chervyakov DM, Kachalov AA. Arterial'noe davlenie i neinvazivnye otsenki velichin sosudistyykh soprotivleniy (norma, myshechnaya rabota, gipertonicheskaya bolezni'). Tera-pevt. 2013;6:62-9. Russian.

10. Orel VR, Shiyan VV, Shchesyl' AG, Chervyakov DM. Pokazateli tsentral'noy gemodinamiki i sosudistoy nagruzki serdtsa v pokoe (regressionnye sootnosheniya). Diagnostika i lechenie narusheniy regul'yatsii serdechno-sosudistoy sistemy. KhII-ya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Moscow: GKG MVD RF; 2010. Russian.

УДК: 611.69

DOI: 10.12737/13310

ВАКУУМНАЯ АСПИРАЦИОННО-РЕЗЕКЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В.А. ОДИНЦОВ*, С.В. ОДИНЦОВА*, А.З. ГУСЕЙНОВ**

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022

**Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300028

Аннотация. Статья посвящена актуальной проблеме диагностики и лечения очаговых образований молочной железы. В уточняющей диагностике имеет значение комплекс проводимых исследований: ультразвуковое исследование, рентгеномаммография, тонкоигольная аспирационная биопсия, магнитно-резонансная томография и др. Традиционно последним этапом диагностики и общепринятым методом лечения в клинической практике остается секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием операционного материала. Предложенная авторами методика вакуумной аспирационно-резекционной биопсии является перспективной малоинвазивной технологией и позволяет удалять все визуализируемые при сонографии непальпируемые новообразования до 2 см. Преимуществом методики является ее минимальная травматичность, проведение под местной анестезией, в амбулаторных условиях. По мнению авторов, в перспективе методика вакуумной аспирационно-резекционной биопсии может заметно сократить количество традиционных секторальных резекций со снижением финансовых затрат. Вместо общепринятой практики наблюдения в динамике в статье подчеркивается в перспективе преобладание методики вакуумной аспирационно-резекционной биопсии в плане уточняющей диагностики очаговых образований размерами до 1 см, особенно непальпируемого характера.

Ключевые слова: очаговое образование молочной железы, малоинвазивная технология, вакуумная аспирационно-резекционная биопсия.

VACUUM ASPIRATION-RESECTION BIOPSY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FOCAL FORMATIONS MAMMARY GLANDS

V.A. ODINTSOV*, S.V. ODINTSOVA*, A.Z. GUSEINOV**

*Saint-Petersburg State Acad. I. P. Pavlov Medical University, st. Leo Tolstoy, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022

**Tula State University, Medical Institute, Boldin st., 128, Tula, Russia, 300028

Abstract. The article is devoted to the diagnosis and treatment of focal formations mammary gland. To clarify the diagnosis, it is important complex research: ultrasound, x-ray mammography, fine needle aspiration biopsy, magnetic resonance imaging, etc. Traditionally, the last stage of diagnosis and conventional treatment in clinical practice remains a sectoral resection with urgent histological examination of the surgical material. The proposed method of vacuum aspiration-resection biopsy is a promising minimally invasive technology and allows you to delete all visualized by means sonography the non-palpable tumors up to 2 cm.

The advantage of this method is its minimal invasiveness, the use of local anesthesia and outpatient settings. According to the authors, in the future, the method of vacuum aspiration-resection biopsy can significantly reduce the number of traditional sectoral resections with lower financial costs.

The authors emphasize the predominance in perspective the method of vacuum aspiration-resection biopsy to clarify the diagnosis of focal formations up to 1 cm, especially non-palpable character.

Key words: focal formation mammary gland, minimally invasive technology, vacuum aspiration-resection biopsy.

«Очаговое образование в молочной железе» – широкое понятие, включающее как доброкачественные и злокачественные опухоли, так и кисты, гранулемы, локализованную мастопатию и др. [1,9].

Точная диагностика направлена на правильный выбор тактики лечения, так как образования в зависимости от характера патологии требуют разного подхода в лечении [2,11].

Наиболее жизнеопасным среди очаговых образований молочной железы является рак молочной железы, который и предопределяет всю необходимость проведения дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий [2,8].

В клинической практике для верификации диагноза проводят стандартное комплексное обследование, включающее *ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеномаммографию (РМГ), тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ)*. При недостаточности данных проведенного комплексного исследования выполняют *магнитно-резонансную томографию (МРТ)* или *рентгено-компьютерную томографию (РКТ)*. При таком подходе в большинстве случаев удается достаточно аргументировано определить характер образования, исключить или подтвердить наличие в молочной железе злокачественной опухоли [3,4].

Завершающим этапом диагностики и традиционным методом лечения в клинической практике остается секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием операционного материала [4,5].

При непальпируемых и глубоко расположенных образованиях молочной железы возникает необходимость предоперационной маркировки образования, что усложняет проводимое вмешательство и не всегда гарантирует адекватность проводимого хирургического вмешательства [6,9]. Кроме того, нельзя не учитывать и травматичность операции – как правило, хирургический доступ и объем резецированных тканей заметно превышают размеры очагового образования молочной железы, подлежащего удалению.

Указанная проблема на протяжении последних десятилетий решается путем снижения объема удаляемых тканей при выполненной секторальной резекции молочной железы. На смену классических операций пришли модифицированные типы с минимизацией объема удаляемых тканей [2,7,10].

Следует отметить, что и модифицированные операции не позволяют полностью решить проблему непальпируемых и небольших по размеру образований молочной железы. Со снижением объема

удаляемых тканей появляется необходимость предоперационной маркировки под УЗ навигацией, возрастает риск неполного удаления образования. Не устраняется также негативный косметологический эффект операции.

Актуальность проблемы диагностики непальпируемых и малых (до 1 см) по размеру образований в молочной железе, снижения травматичности проводимых традиционных операций предопределили появление новых подходов и медицинских технологий.

В русле общей тенденции развития методов интервенционной радиологии и альтернативой традиционной секторальной резекции молочной железы явилось создание и внедрение в практическую медицину вакуумной установки для биопсии молочной железы. Эта установка позволяет полностью резецировать образование и проводить забор тканевого материала с точностью 100%, что совмещает в себе возможности уточняющей диагностики и полноценного хирургического лечения [1,2,8].

Объективность и полноценность методики обеспечивается УЗ контролем проводимой *вакуумной аспирационно-резекционной биопсии (ВАРБ)*. Достаточное количество тканевого материала при проводимой ВАРБ позволяет верифицировать гистологическую структуру образования, проводить иммуногистохимическое исследование, определить тканевые факторы прогноза и другие показатели с целью выбора оптимального лечения и наблюдения [4,7,11].

Однако в клинической практике недостаточно определены место и показания к выполнению метода ВАРБ очаговых образований молочной железы, в том числе непальпируемого характера.

Цель исследования – определение роли и места ВАРБ в диагностике и лечении очаговых образований молочной железы.

Материалы и методы исследования. Нами проанализированы результаты проведенного вмешательства – ВАРБ под ультразвуковой навигацией с полным удалением образований у 36 пациенток, выполненных в течение 2013-2014 гг.

Возраст женщин – от 18 до 60 лет, средний возраст – $33 \pm 2,4$ лет.

У всех пациенток проводилось стандартное предоперационное лабораторное исследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, глюкозу, определение антител к *Tr. Pallidum*, исследование крови на *австралийский антиген (HBSAG)*, антитела к вирусному гепатиту С, к ВИЧ 1,2, определение группы

крови и резус принадлежности.

27 (75%) пациенткам было проведено РМГ и УЗИ молочных желез, 9(25%) с возрастом до 35 лет было выполнено только УЗИ. УЗИ молочных желез выполняли на аппаратах оснащенных мультисекторными линейными датчиками с частотой 7,5-10,5 МГц. При УЗИ молочных желез, кроме визуализации патологического образования, проводили также цветное доплеровское картирование кровотока, спектральный анализ кровотока, энергетическое доплеровское картирование с созданием объемного изображения с 3-D реконструкцией.

Описание ультразвуковой картины проводилось с помощью разработанной одним из авторов автоматизированной компьютерной программы, на основании которой проводился дистанционный отбор пациентов для проведения биопсии в соответствии с МКБ и классификацией *BI-RADS* [6].

22 (61,1%) пациенткам с выявленными узловыми образованиями для исключения рака до проведения манипуляции была выполнена ТАБ под ультразвуковой навигацией.

Получение материала для гистологического исследования осуществляли автоматическими пружинными пистолетами системы *BARD* с помощью игл размером 14 G.

Для выполнения ВАРБ применяли систему *EnCor (SenoRx)* с размерами игл 7, 10, 12 G.

Анализируются результаты морфологического исследования удаленных очаговых образований с помощью ВАРБ. Выявлена интра- и периканаликулярная фиброаденома у 29 (80,6%), локализованная мастопатия – у 4 (11,1%), липогранулема – у 2 (5,5%) и склерозирующий аденоз – у 1 (2,8%) пациентки.

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами исследования показали, что дооперационное по ПК программе моделирование очаговых поражений молочных желез в соответствии с классификацией *BI-RADS* позволяет предварительно дифференцировать образования молочных желез.

Проведенная ТАБ относительно информативна в плане исключения рака молочной железы, хотя в проведении ВАРБ по сравнению с секторальной резекцией молочной железы необходимости нет.

Важное преимущество метода, по сравнению с традиционной секторальной резекцией: ВАРБ выполняется амбулаторно, под местной анестезией [5].

В отличие от аспирационной биопсии и биопсии системой «пистолет-игла» многократный забор материала происходит без удаления зонда из зоны очагового образования, что снижает травматичность процедуры [6,7,9].

На основании проведенных исследований нами определены показания и противопоказания к проведению ВАРБ.

Показания к ВАРБ под контролем сонографии:

- для уточнения характера непальпируемого

узлового образования молочной железы, визуализируемого при УЗИ;

- для гистологического исследования и определения тканевых факторов прогноза новообразований в молочной железе с лечебной целью;

- для удаления непальпируемых доброкачественных образований молочной железы до 1,1-1,2 см как альтернатива хирургическому вмешательству.

Противопоказания к ВАРБ:

- отсутствие визуализации изображения образования при УЗИ;

- участки локального скопления микрокальцинатов, невидимых при УЗИ;

- злокачественный характер образования молочной железы;

- наличие гнойного воспаления;

- при близком – меньше 0,6-0,5 см – расположении новообразования к коже и сосково-ареолярной зоне;

- патология свертывающей системы крови.

Данные литературы и наш практический опыт подтверждают возможности удаления посредством ВАРБ всех визуализируемых при сонографии непальпируемых новообразований до 2 см в амбулаторных условиях.

В перспективе методика ВАРБ может заметно сократить количество секторальных резекций со снижением финансовых затрат [8].

Обязательным, без нарушения общепринятых онкологических принципов, при проведении ВАРБ считаем проведение срочного гистологического исследования удаленного материала, что позволяет повысить информативность методики.

Анализ проведенных нами исследований показал, что необходим разумный компромисс в использовании методики ВАРБ и секторальной резекции молочной железы. Оптимальным является проведение ВАРБ при размерах образования до 1,1-1,2 см. При размерах очагового образования более указанного параметра предпочтительнее проведение секторальной резекции молочной железы.

Кроме того, противопоказанием к выполнению ВАРБ является рак молочной железы, как верифицированный, так и при аргументированном подозрении на рак. В остальных случаях ВАРБ можно рекомендовать и использовать как методику раннего выявления рака при диагнозе непальпируемого очагового образования молочной железы.

При наличии неясного характера уплотнений в рубцах, особенно после ранее проведенного оперативного вмешательства, ВАРБ рубцовой зоны может стать важным методом в удалении патологического очага и верификации диагноза.

В ближайшей перспективе ВАРБ может стать определяющим в плане уточняющей диагностики очаговых образований размерами до 1см, особенно непальпируемого характера, вместо общепринятой

практики наблюдения в динамике.

Выводы:

1. ВАРБ является малотравматичной амбулаторной операцией, проводимой под местной анестезией, призванной заменить традиционную секторальную резекцию молочной железы.
2. Выполнение ВАРБ показано при размерах очагового образования до 1,2 см. При размерах более 1,2 см предпочтение следует отдавать секторальной резекции молочной железы.
3. Противопоказанием к ВАРБ является верифицированный или клинический рак молочной железы.
4. При наличии неясного характера уплотнений в рубцах, особенно после ранее проведенного оперативного вмешательства, ВАРБ рубцовой зоны может стать важным методом в верификации диагноза.
5. В диагностике раннего рака молочной железы ВАРБ может найти достойное место как малоинвазивное и высокоинформативное вмешательство.

Литература

1. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Заболевания молочной железы. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. 243 с.
2. Рожкова Н.И., Харченко В.П. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Выпуск 3: Лучевая синдромная диагностика заболеваний молочной железы. М.: Фирма СТРОМ. 2000, 166 с.
3. Саакян Р.А. Предоперационная маркировка и хирургическое лечение внутрипротоковых папиллом молочной железы: дисс. ...канд. мед.наук. М., 2002.
4. Старинский В.В., Петрова Г.В., Харченко Н.В., Грецова О.П. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 году // Новые информационные технологии в онкологической статистике / Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб, 2001. С. 8–9.
5. Фролов И.М. Возможности различных методов диагностики в выявлении метастатических лимфоузлов подмышечной области при раке молочной железы // В кн.: Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения. Екатеринбург, 1996. С. 83–84.
6. Харченко В.П., Фролов И.М., Рожкова Н.И., Галил-Оглы Г.А., Яровая Н.Ю. Возможности различных диагностических методов исследования в оценке состояния подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 1996, № 1. С. 20–24.
7. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Прокопенко С.П. Интервенционная сонография молочной железы // Мат. к сб. тезисов конференции «Состояние, перспективы развития маммологической службы РФ и роль общественных организаций». М., 2005. С. 87–88.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2004, 256 с.
9. Prognostic significance of occult bone marrow micrometastases of breast cancer detected by quantitative polymerase chain reaction for cytokeratin 19 mRNA / Ikeda N., Miyoshi Y., Motomura K. [et al.] // Jpn J Cancer Res. 2000. 91. P. 918–924.
10. Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity // Benign disorders and diseases of the breast. Elsevier, 2009. P. 107–139.
11. Stereotactic Breast biopsy as an alternative to open excisional biopsy / Michael J. Cross, W. Phil Evans, George N. Peters [et al.]. // Annals of surgical oncology. 2002. 2(3). P. 195–200.

References

1. Guseynov AZ, Istomin DA. Zabolevaniya molochnoy zhelezy. Tula: Izd-vo TulGU; 2011. Russian.
2. Rozhkova NI, Kharchenko VP. Luchevaya diagnostika zabolevaniy molochnoy zhelezy, lechenie i reabilitatsiya. Vypusk 3: Luchevaya sindromnaya diagnostika zabolevaniy molochnoy zhelezy. Moscow: Firma STROM; 2000. Russian.
3. Saakyan RA. Predoperatsionnaya markirovka i khirurgicheskoe lechenie vnutripotokovykh papillom molochnoy zhelezy [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.
4. Starinskiy VV, Petrova GV, Kharchenko NV, Gretsova OP. Osnovnye pokazateli onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2000 godu. Novye informatsionnye tekhnologii v onkologicheskoy stati-stike. Pod red. V.M. Merabishvili. SPb; 2001. Russian.
5. Frolov IM. Vozmozhnosti razlichnykh metodov diagnostiki v vyyavlenii metastaticheskikh limfouzlov podmyshechnoy oblasti pri rake molochnoy zhelezy. V kn.: Voprosy onkologicheskoy pomoshchi na etape reformirovaniya zdravookhraneniya. Ekaterinburg; 1996. Russian.
6. Kharchenko VP, Frolov IM, Rozhkova NI, Galil-Ogly GA, Yarovaya NYu. Vozmozhnosti razlichnykh diagnosticheskikh metodov issledovaniya v otsenke sostoyaniya podmyshechnykh limfaticeskikh uzlov pri rake molochnoy zhelezy. Vestnik rentgenologii i radiologii. 1996;1:20-4. Russian.
7. Kharchenko VP, Rozhkova NI, Prokopenko SP. Interventsionnaya sonografiya molochnoy zhelezy. Mat. k sb. tezisov konferentsii «Sostoyanie, perspektivy razvitiya mammologicheskoy sluzhby RF i rol' obshchestvennykh organizatsiy». Moscow; 2005. Russian.
8. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2002 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2004. Russian.
9. Ikeda N, Miyoshi Y, Motomura K, et al. Prognostic significance of occult bone marrow micro-metastases of breast cancer detected by quantitative polymerase chain reaction for cytokeratin 19 mRNA. Jpn J Cancer

Res. 2000;91:918-24.

10. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. Benign disorders and diseases of the breast. Elsevier; 2009.

11. Michael J. Cross, W. Phil Evans, George N. Peters et al. Stereotactic Breast biopsy as an alternative to open excisional biopsy. Annals of surgical oncolog. 2002;2(3):195-200.

УДК: 612.822.3:612.858.742.3:612.816.2:534.61:621.391

DOI: 10.12737/13311

ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ АУДИОГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

А.А. ПЕРМЯКОВ, Е.В. ЕЛИСЕЕВА, А.Д. ЮДИЦКИЙ, Л.С. ИСАКОВА

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Россия, 426034, e-mail: norm-phys_igma@mail.ru

Аннотация. Для описания динамики процесса используется создание его моделей, которые должны содержать основные механизмы, приводящие к наблюдаемым электрофизиологическим эффектам. Одной из таких моделей является экспериментальная модель сенсорной аудиогенной дезинтеграции, важнейшим центральным звеном которой является гиппокамп. Гиппокамп реагирует на все виды сенсорной стимуляции, но особенно чувствителен к звуковым стимулам. Аудиогенные воздействия с участием гиппокампа модулируют множество электрофизиологических реакций: синхронизацию-десинхронизацию, усвоение и забывание ритма, аудиогенный киндлинг, аудиогенное сенсорное прекодиционирование. Обработка ЭЭГ нами проводилась методами Фурье и вейвлет-анализа. Метод вейвлет-анализа является более информативным в выявлении частотных характеристик электроэнцефалограмм, чем анализ Фурье.

В хронических опытах у крыс на модели аудиогенной сенсорной дезинтеграции методами спектрального преобразования Фурье и дискретного вейвлет-преобразования с расчетом вейвлет-энергии изучена электрическая активность поля СА1 гиппокампа. Использованный метод вейвлет-анализа является более информативным в выявлении частотно-временных характеристик электроэнцефалограмм, чем анализ Фурье. На 10 и 20 дни аудиогенных воздействий происходит уменьшение долей вейвлет-энергии декомпозиционного уровня D5, который соответствует тета-ритму, при этом максимум спектра приходится на области тета- и альфа-ритмов. Выявленные электрофизиологические перестройки гиппокампа могут быть связаны с формированием очага застойного возбуждения в лимбической системе мозга.

Ключевые слова: гиппокамп, ЭЭГ, дискретное вейвлет-преобразование, вейвлет-энергия, тета-ритм

THE WAVELET-ANALYSIS OF ELECTRIC ACTIVITY DORSAL HIPPOCAMPUS IN RATS AT CHRONIC AUDIOGENIC EFFECTS

A.A. PERMYAKOV, E.V. ELISEEVA, A.D. YUDITSKIY, L.S. ISAKOVA

Izhevsk State Medical Academy, st. Communards, 281, Izhevsk, Russia, 426034, e-mail: norm-phys_igma@mail.ru

Abstract. To describe the dynamics of the process, the authors use the creation of its models, which should contain the basic mechanisms leading to the observed electrophysiological effects. One of such models is an experimental model of sensory audiogenic disintegration. The hippocampus is the main central element. The hippocampus reacts to all kinds of touch stimulation, but it is especially sensitive to sound stimulus. Audiogenic effects with participation of the hippocampus modulate set of electrophysiological reactions: synchronisation-desynchronisation, mastering and forgetting a rhythm, audiogenic kindling, audiogenic sensory precondition. The authors conducted the processing of the EEG using the Fourier methods and wavelet analysis. The method of wavelet analysis is more informative in identifying frequency characteristics of the EEG than the Fourier analysis.

Electrical activity in field CA1 of the hippocampus was studied in chronic experiments in rats to model audiogenic sensory disintegration spectral methods Fourier transform and discrete wavelet transform calculating wavelet energy. Used method of the wavelet analysis is more informative in identifying time-frequency characteristics of the EEG than the Fourier analysis. At 10 and 20 days audiogenic effects there is a reduction of the lobes of the wavelet energy decomposition levels D5, which corresponds to the theta rhythm, while the maximum of the spectrum falls on the field of theta and alpha rhythms. Revealed electrophysiological restructuring of the hippocampus may be associated with the formation of the center of stagnant excitation in the limbic system of the brain.

Key words: hippocampus, EEG, discrete wavelet transform, wavelet energy, theta rhythm.

Появление современных теорий в науке о деятельности живых организмов стимулировало возникновение новых методов их изучения и использование другой идеологии в принципах функционирования сложных систем [4,14]. Благодаря этому для выявления изменений электрической активности мозговых структур появилась возможность применять эффективные современные стратегии и алгоритмы, к числу которых относится вейвлет-анализ [3,12]. Выбор метода вейвлет-анализа (непрерывного или дискретного) зависит от целей эксперимента, задач исследования и вида обрабатываемого сигнала [2]. Вейвлеты несколько необычны для исследователей, так как они не могут быть записаны в аналитической форме, а характеризуются набором численных коэффициентов в некоторых функциональных уравнениях, содержащих изменение масштаба и сдвиг аргументов исследуемых данных. В практических вычислениях для определения конкретной формы вейвлетов не используются абсолютные значения, а только величины их коэффициентов. Специальная процедура многомасштабного (мультирезольюционного) анализа в прикладных программах делает возможными быстрые численные расчеты локальных характеристик на разных масштабах [2]. Каждая шкала содержит независимую неперекрывающуюся информацию о сигнале в виде вейвлет-коэффициентов, которые вычисляются с помощью процедуры быстрого вейвлет-преобразования. Вейвлеты помогают распознать и описать скрытые характеристики сигнала, но не позволяют объяснить лежащую в их основе динамику и физическую природу процесса, при этом приходится проводить физиологическую интерпретацию полученных данных с учетом классических представлений о нейрофизиологических механизмах мозга [13]. Для описания динамики процесса используется создание его моделей, которые должны содержать основные механизмы, приводящие к наблюдаемым электрофизиологическим эффектам. Одной из таких моделей является экспериментальная модель сенсорной аудиогенной дезинтеграции, важнейшим центральным звеном которой является гиппокамп [7]. Гиппокамп реагирует на все виды сенсорной стимуляции, но особенно чувствителен к звуковым стимулам [5,15]. Аудиогенные воздействия с участием гиппокампа модулируют множество электрофизиологических реакций: синхронизацию-десинхронизацию, усвоение и забывание ритма, аудиогенный киндлинг, аудиогенное сенсорное прекондиционирование [1,6,10,15]. Благодаря своим особенностям гиппокамп участвует в патогенезе различных видов патологии [8,9].

Цель исследования – изучить электрическую активность поля СА1 гиппокампа при хронических аудиогенных воздействиях методами спектрального преобразования Фурье и мультирезольюционного вейвлет-анализа.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 35 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Исследования осуществлялись в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств», «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267)».

Операцию по вживлению электродов для регистрации биоэлектрической активности гиппокампа проводили по стереотаксической методике под наркозом (нембутал, 45 мг/кг) и местной анестезией 2% раствором новокаина. Нихромовые электроды вживляли по координатам атласа мозга Paxinos [11] в область поля СА1 дорсального гиппокампа ($AP = -5,3$; $L = 3$; $S = 3$), референтный электрод находился в области в носовой кости. Регистрация биоэлектрической активности поля СА1 гиппокампа проводилась монополярно при помощи многофункциональной системы *BIOPAC Systems*® (*Biopac Systems, Inc., USA*) в условиях фиксации животного в стереотаксическом аппарате СЭЖ-2 до аудиогенных воздействий, а затем через 10 и 20 дней.

С целью проведения сенсорной дезорганизации экспериментальных животных подвергали акустическому воздействию по методике «*Keys ringing*» («Звон ключей»), которое проводили в специальной камере (60x40x40 см) по ранее разработанной схеме [7]: после полутораминутного действия сильной электрической сирены (110-115 Дб) подавали «звон ключей» («*keys ringing*»), через 15 мин делали трехминутный перерыв и затем повторяли сочетания звуковых стимулов. Общее время хронического аудиогенного воздействия составляло 60 мин ежедневно в течение 20 дней. Контрольная группа животных акустическому воздействию не подвергалась.

Процесс обработки полученных данных включал в себя несколько этапов.

1. С целью автоматического улучшения и первичной фильтрации графика ЭЭГ проводили обработку оцифрованных электроэнцефалограмм. Для этого использовали специализированную программу *BSL PRO 3.9*® (*Biopac Systems, Inc., USA*). На полученной ЭЭГ выделяли эпохи по 10 сек, проводили фильтрацию при помощи окна *Hamming* в режиме *Band Pass*. Частота дискретизации была выбрана с учетом не только классического спектрального анализа Фурье, но и последующего разложения сигнала на декомпозиционные уровни вейвлета Добеши 4, которая в соответствии с теоремой Котельникова-Найквиста составила 200,0 Гц [13].

2. С целью определения спектральной мощности классических ритмов ЭЭГ и частоты доминирующего ритма проводилась обработка энцефалограмм *методом Фурье* (FFT). Для частотного преобразования Фурье использовался алгоритм вычисления, заложенный в программе *BSL PRO 3.9®*, в результате получался график Фурье-спектра (рис. 1).

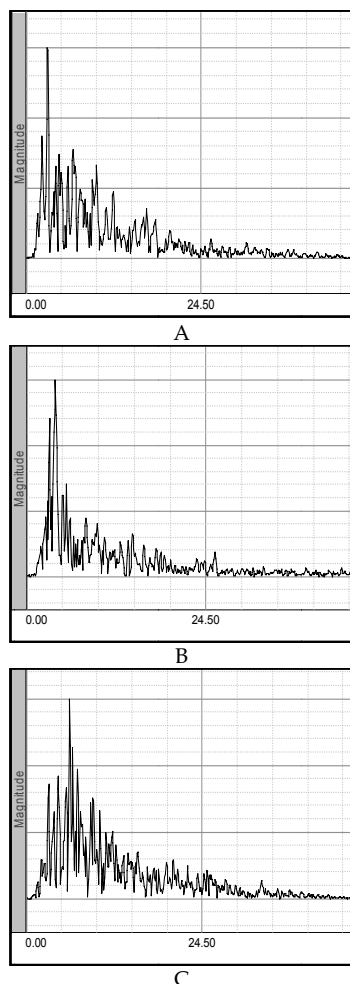


Рис. 1. График Фурье-спектра А, В, С соответственно до, через 10 и 20 дней после аудиогенного стресса

3. С целью выявления дополнительных изменений структуры сигнала ЭЭГ производили *дискретное вейвлет-преобразование* (DWT). Для этого использовали модуль из пакета программ *MATLAB 2009*: в качестве материнского вейвлета применялся вейвлет Добеши 4 порядка. Для дискретного вейвлет-преобразования оцифрованного ЭЭГ-сигнала применяли высокочастотный фильтр с разложением исследуемого сигнала на *аппроксимирующую* (A1) и *детализирующую* (D1) части с последующей аналогичной фильтрацией аппроксимирующей части A1 (рис. 2). Последовательное дискретное вейвлет-преобразование ЭЭГ-сигнала показано на рис. 3. Для максимального соответствия частот применяемых декомпозиционных уровней частотам, соответствующим классическим ритмам ЭЭГ использовалось разложение на 5 уровней (рис. 2). Выбор

шкалы декомпозиционных уровней частот произведен на основании работ *S.M.Rathod, S.C.Kulkarni* [12] и *A.Subasi, E.Erċelebi* [13].

4. С целью количественной оценки и стандартизации энергии обработанного вейвлет-сигнала ЭЭГ проводили *мультирезолюционный* (многомасштабный) анализ. Для этого также использовали модуль из пакета программ *MATLAB 2009*. Для каждого уровня разложения рассчитывали детализирующие коэффициенты и вейвлет-энергию уровня в абсолютных значениях. Полная вейвлет-энергия спектра составила сумму вейвлет-энергий всех уровней спектра. На рис. 3 показано графическое изображение вейвлет-коэффициентов с уровнем долей энергии на каждый данный момент регистрации.

ЭЭГ (0-100 Гц) → A1 (0-50 Гц) → A2 (0-25 Гц) → A3 (0-12,5 Гц) → A2 (0-6,25 Гц) → **A5** (0-3,125 Гц)
 ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
D1 (50-100 Гц) **D2** (25-50 Гц) **D3** (25-12,5 Гц) **D4** (12,5-6,25 Гц) **D5** (6,25-3,125 Гц)

Рис. 2. Алгоритм многомасштабного анализа с разложением исходной ЭЭГ на декомпозиционные уровни с указанием заданных частот (выделены декомпозиционные уровни, используемые для дальнейшего анализа)

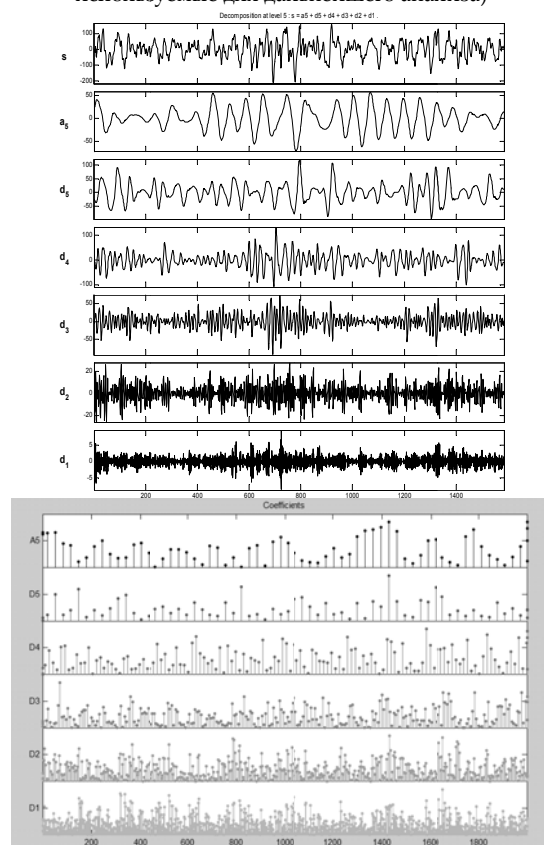


Рис. 3. А. Дискретное вейвлет-преобразование ЭЭГ-сигнала. Б. Мультирезолюционный анализ ЭЭГ-сигнала. Примечание: Б – точками с вертикальными линиями от них показаны вейвлет-коэффициенты с уровнем долей энергии на каждый данный момент регистрации

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе *Statistica 6.0 for Windows.Ru* сетевая версия *Serial number AXXR006E676618FAN30* (Ижевская государственная медицинская академия). Достоверность различий между группами животных оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты спектрального анализа Фурье. Частотное распределение ритмов после обработки фоновой биоэлектрической активности гиппокампа методом спектрального анализа Фурье представлено в табл. Максимум спектра в течение всех сроков эксперимента (до аудиогенного стресса, на 10-й и 20-й дни) приходился на область тета-ритма (4-8 Гц). В целом при обработке фоновой электрической активности гиппокампа методом спектрального анализа Фурье достоверных отличий между показателями в динамике хронического аудиогенного воздействия, по сравнению с контрольной группой животных выявлено не было, доминирующим остается тета-ритм (табл.).

Таблица

Результаты обработки спонтанной биоэлектрической активности поля СА1 гиппокампа до и после (через 10 и 20 дней) аудиогенной стимуляции (АС) методами спектрального анализа Фурье (FFT) и дискретного (мультирезолюционного) вейвлет-преобразования (DWT)

вид анализа	ритм (FFT) и уровень декомпозиции (DWT MRA)	частота Гц,	Доли энергий (%)		
			до аудиогенной стимуляции	через 10 дней после АС	через 20 дней после АС
FFT	дельта (δ)	0,5-4,0	17,53 $\pm$ 1,13	18,38 $\pm$ 1,69	17,40 $\pm$ 0,50
DWT MRA	A5	0,0-3,125	14,65 $\pm$ 2,88	19,95 $\pm$ 2,23	18,28 $\pm$ 2,49
FFT	тета (θ)	4,0 – 8,0	26,82 $\pm$ 1,26	25,01 $\pm$ 1,51	27,5 $\pm$ 1,00
DWT MRA	D5	3,125-6,25	38,81 $\pm$ 2,03	30,11 $\pm$ 3,37 ^{##}	30,85 $\pm$ 2,05 [#]
FFT	альфа (α)	8,0-13,0	20,32 $\pm$ 0,80	19,62 $\pm$ 0,51	19,50 $\pm$ 0,80
DWT MRA	D4	6,25-12,5	27,69 $\pm$ 1,85	29,34 $\pm$ 2,73	31,11 $\pm$ 2,62
FFT	бета (β) 1	13,0-20,0	15,45 $\pm$ 0,83	15,98 $\pm$ 0,97	15,70 $\pm$ 0,76
DWT MRA	D3	12,5-25,0	9,56 $\pm$ 2,17	15,29 $\pm$ 0,60	13,82 $\pm$ 1,04
FFT	бета (β) 2	20,0-30,0	11,71 $\pm$ 0,72	12,67 $\pm$ 0,97	12,10 $\pm$ 0,82
DWT MRA	D2	25,0-50,0	3,53 $\pm$ 0,51	5,07 $\pm$ 0,79	5,07 $\pm$ 0,84
FFT	гамма (γ)	30,0-50,0	8,14 $\pm$ 1,20	8,36 $\pm$ 0,50	7,80 $\pm$ 1,05
DWT MRA	D1	50,0-100,0	0,17 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,12	0,25 $\pm$ 0,04

Примечание: достоверность для DWT MRA относительно контрольной группы (критерий Манна-Уитни), где # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$. Выделены доминирующие ритмы и частотные уровни декомпозиции

Результаты мультирезолюционного анализа. У животных экспериментальной группы до предъявления хронического аудиогенного воздействия значения долей относительной вейвлет-энергии для соответствующих уровней декомпозиции составили: A5 – 14,65 $\pm$ 2,88%; D5 – 38,81 $\pm$ 2,03%; D4 – 27,69 $\pm$ 1,85%;

D3 – 15,16 $\pm$ 2,17%; D2 – 3,53 $\pm$ 0,51%; D1 – 0,17 $\pm$ 0,03%. Доминирующий ритм приходился на декомпозиционный уровень D5, второй по степени доминации – на уровень D4 (табл.).

Через 10 дней хронического акустического воздействия изменения ЭЭГ гиппокампа наблюдались только в частотном диапазоне D5 (табл.): произошло уменьшение долей вейвлет-энергии с 38,81 $\pm$ 2,03 до 30,11 $\pm$ 3,37% ($p < 0,01$). Доминирующими ритмами в равных соотношениях оставались доли вейвлет-энергии декомпозиционных уровней D5 и D4. Произошло перераспределение долей остальных ритмов в сторону их повышения пропорционального исходному.

Таким образом, у экспериментальных животных после 10-дневной звуковой стимуляции, по сравнению с контролем до воздействия, паттерн декомпозиционных диапазонов вейвлет-энергии спонтанной ЭЭГ гиппокампа значительно поменялся. Равномерно распределенное, одинаковое по долям вейвлет-энергии доминирование сразу двух ритмов D5 и D4 произошло за счет уменьшения долей ритма D5 и перераспределения вейвлет-энергии остальных ритмов.

На 20-й день хронического аудиогенного воздействия паттерны спонтанной ЭЭГ гиппокампа были аналогичны данным 10-го дня стимуляции (табл.). Исходные значения долей относительной вейвлет-энергии для соответствующих уровней декомпозиции уменьшились только в диапазоне D5 – с 38,81 $\pm$ 2,03 до 30,85 $\pm$ 2,05% ($p < 0,05$). Доминирующими ритмами на фоновой ЭЭГ в равных соотношениях также как на 10 день стимуляции, оставались доли декомпозиционных уровней D5 и D4.

Таким образом, у экспериментальных животных после 20-дневной звуковой стимуляции, по сравнению с контролем до воздействия, паттерн декомпозиционных диапазонов вейвлет-энергии фоновой ЭЭГ гиппокампа соответствовал паттерну после 10-дневной стимуляции.

Применение спектрального анализа Фурье и мультирезолюционного вейвлет-анализа показало, что вейвлет-анализ более чувствителен, чем анализ Фурье. Исходные данные фоновой ЭЭГ, обработанные спектральным методом Фурье, выявили доминирование в гиппокампе тета-ритма, что полностью соответствует классическим представлениям [9]. Исходную осцилляторную активность гиппокампа можно рассматривать как составную часть центрального сенсорного аппарата. При обработке методом МРА максимум спектра также находился в диапазоне частот, соответствующих тета-ритму.

Длительная хроническая аудиогенная стимуляция вызывает изменения фоновой ЭЭГ к 10-му дню воздействий, к 20-му дню эти изменения сохраняются. На 10-й день воздействий фоновая активность характеризуется достоверным снижением тета-активности за счет повышения альфа-активности и максимум спектра приходится на тета- и α -ритмы, то есть фоно-

вая активность перестраивается внутри гиппокампа. Предъявление звуковой стимуляции вызывает перестройку функциональной системы тета-гамма колебаний гиппокампа [8], которая участвует в считывании информации с памяти, кодировании местоположения животного [8,9]. В наших экспериментах перестройка активности с частотным смещением происходит внутри самого гиппокампального круга. Изменения в гиппокампальной активности при действии звуковых стимулов позволяют предположить, что они имеют посткондиционирующий характер, изменение возбудимости поля CA1 в гиппокампальной формации произошло, вероятно, по принципу павловского кондиционирования.

Выводы:

1. Метод вейвлет-анализа является более информативным в выявлении частотных характеристик электроэнцефалограмм, чем анализ Фурье.
2. Аудиогенные воздействия как на 10-й, так и на 20-й день вызывают изменение электрической активности гиппокампа в виде уменьшения долей вейвлет-энергии декомпозиционного уровня D5, что соответствует тета-ритму.

Литература

1. Виноградова Л.В. Аудиогенный киндлинг у крыс WAG/RIJ: изменение поведенческих и электрофизиологических реакций на повторное предъявление короткой звуковой стимуляции // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. 2004. № 5. С. 638–647.
2. Дремин И.М., Иванов О.В., Нечитайло В.А. Вейвлеты и их использование // Успехи физических наук. 2001. Т. 171, № 5. С. 465–501.
3. Адаптивный метод распознавания характерных осцилляторных паттернов на основе вейвлет-преобразования / Назимов А.И., Павлов А.Н., Храмов А.Е. [и др.] // Радиотехника и электроника. 2013. Т. 58, № 8. С. 789–795.
4. Вейвлет-анализ в нейродинамике / Павлов А.Н., Храмов А.Е., Короновский А.А. [и др.] // Успехи физических наук. 2012. Т. 182, № 9. С. 905–939.
5. Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Исакова Л.С. Центральные адаптивные механизмы в динамике аудиогенного стресса // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47, №4. С. 114–115.
6. Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Минаева Е.В., Егоркина С.Б., Исакова Л.С. Центральные и периферические проявления системной реакции на стресс у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью // Системная регуляция вегетативных функций / Сб. под ред К.В.Судакова и др. М.: ФГБУ НИИИФ РАМН, 2013. С. 91–96.
7. Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Юдицкий А.Д. Сенсорная дезинтеграция как модель эмоциогенного стресса // Научные труды III Съезда физиологов СНГ. М.: Медицина-Здоровье, 2011. С. 233–234.

8. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410

9. Increase in Hippocampal Theta Oscillations during Spatial Decision Making / Belchior H., Lopes-dos-Santos V., Tort A.B.L. [et al.] // hippocampus. 2014. № 24. P. 693–702.

10. Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system // Nature Neuroscience. 2013. 16. P. 130–138.

11. Olesen M.V., Wortwein G., Pakkenberg B. Electroconvulsive Stimulation, but not Chronic Restraint Stress, Causes Structural Alterations in Adult Rat Hippocampus – A Stereological Study // Hippocampus. 2015. 25. P. 72–80.

12. Paxinos G. The Rat Nervous System, Third Edition // Elsevier Academic press. 2004. 1329 p.

13. Rathod S.M., Kulkarni S.C. Classification of Electroencephalogram Using Wavelet Transform and Neural Network // International Journal of Science and Research (IJSR). 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 932–935.

14. Subasi A., Erċelebi E. Classification of EEG signals using neural network and logistic regression // Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2005. 78. P. 87–99.

15. The Neural Networks Underlying Auditory Sensory Gating / Mayer A.R., Hanlon F.M., Franco A.R. [et al.] // Neuroimage. 2009. 44(1). P. 182–189. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.08.025.

References

1. Vinogradova LV. Audiogennyy kindling u kryс WAG/RIJ: izmenenie povedencheskikh i elektrofiziologicheskikh reaktsiy na povtornoe pred'yavlenie korotkoy zvukovoy stimulyatsii. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P.Pavlova. 2004;5:638-47. Russian.
2. Dremim IM, Ivanov OV, Nechitaylo VA. Veyvlety i ikh ispol'zovanie. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2001;171(5):465-501. Russian.
3. Nazimov AI, Pavlov AN, Khramov AE, et al. Adaptivnyy metod raspoznavaniya kharakternykh ostillyatornykh patternov na osnove veyvlet-preobrazovaniya. Radiotekhnika i elektronika. 2013;58(8):789-95. Russian.
4. Pavlov AN, Khramov AE, Koronovskiy AA, et al. Veyvlet-analiz v neyrodinamike. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2012;182(9):905-39. Russian.
5. Permyakov AA, Eliseeva EV, Isakova LS. Tsenral'nye adaptivnye mekhanizmy v dinamike audiogenogo stressa. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013;47(4):114-5. Russian.

6. Permyakov AA, Eliseeva EV, Minaeva EV, Egorkina SB, Isakova LS. Tsentral'nye i perifericheskie proyavleniya sistemnoy reaktsii na stress u eksperimental'nykh zhivotnykh s razlichnoy prognosticheskoy ustoychivost'yu. Sistemnaya regulyatsiya vegetativnykh funktsiyu. Sb. pod red K.V.Sudakova i dr. Moscow: FGBU NIINF RAMN; 2013. Russian.

7. Permyakov AA, Eliseeva EV, Yuditskiy AD. Sensornaya dezintegratsiya kak model' emotsiennogo stressa. Nauchnye trudy III S"ezda fiziologov SNG. Moscow: Meditsina-Zdorov'e; 2011. Russian.

8. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Mar 25];1:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410

9. Belchior H, Lopes-dos-Santos V, Tort ABL, et al. Increase in Hippocampal Theta Oscillations during Spatial Decision Making. *hippocampus*. 2014;24:693-702.

10. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and

theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature Neuroscience*. 2013;16:130-8.

11. Olesen MV, Wortwein G, Pakkenberg B. Electroconvulsive Stimulation, but not Chronic Restraint Stress, Causes Structural Alterations in Adult Rat Hippocampus – A Stereological Study. *Hippocampus*. 2015;25:72-80.

12. Paxinos G. The Rat Nervous System, Third Edition. Elsevier Academic press; 2004.

13. Rathod SM, Kulkarni SC. Classification of Electroencephalogram Using Wavelet Transform and Neural Network. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2014;3(6):932-5.

14. Subasi A, Erceelebi E. Classification of EEG signals using neural network and logistic regression. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2005;78:87-99.

15. Mayer AR, Hanlon FM, Franco AR, et al. The Neural Networks Underlying Auditory Sensory Gating. *Neuroimage*. 2009;44(1):182-9. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.08.025.

УДК: 616.127-06+616.379-008.64-085:615.225.1

DOI: 10.12737/13312

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛИЗИНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.С. ЧИЛИКИНА, А.Ш. ХАСАЕВ, С.А. АБУСУЕВ

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
площадь им. Ленина, 1, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия, 367012, e-mail: dgma@list.ru

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа составляют наиболее сложную и актуальную проблему медицинской науки и здравоохранения. Стандартные лечебные мероприятия в ряде случаев не обеспечивают существенного клинического улучшения состояния пациентов со стабильным течением заболеваний. Это требует дальнейшего изучения патогенеза поражения сердца и сосудов при сочетанной патологии и поиска новых лекарственных средств. В данной работе изучено состояние микроциркуляции с морфологической оценкой микрососудистого русла и учетом эффективности терапевтического воздействия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в суточной дозе 5 мг у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III ФК в сочетании с СД 2 типа. Исходно, через 1 и 6 месяцев лечения проведена конъюнктивальная биомикроскопия сосудов глаз с калиброметрией и морфометрическим анализом. Результаты исследования показали, что при сочетании ИБС и СД 2 типа формируются грубые нарушения микроциркуляции, выражающиеся в развитии распространенного периваскулярного отека, множественных геморрагий, резкого обеднения сосудистого русла с появлением бессосудистых очагов, внутрисосудистой агрегации эритроцитов – «сладж-феномена». Длительный комплексный прием лизиноприла вызвал положительную динамику микроциркуляторных нарушений, в особенности, ее внутрисосудистого звена с возрастанием скорости кровотока и снижением агрегации эритроцитов, что является основанием для рекомендации к широкому использованию при данной сочетанной патологии.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ишемическая болезнь сердца, конъюнктивальная биомикроскопия, микроциркуляция, сахарный диабет 2 типа.

MICROCIRCULATORY DISTURBANCES AND THEIR CORRECTION BY ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR LISINAPRIL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

N.S. CHILIKINA, A.SH. HASAEV, S.A. ABUSUEV

Dagestan State Medical Academy, Lenin Square, 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia, 367012, e-mail: dgma@list.ru

Abstract. A coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 are the most complicated and urgent problem of medical science and public health. The standard therapeutic measures in some cases do not provide significant clinical improvement of patients with a stable course of the disease. This requires further study of the pathogenesis of the heart and vessels lesions in patients with combined pathology and the search for new medicines. In this work, the authors studied the state of microcirculation with the morphological assessment of the microvascular bed, considering the effectiveness of therapeutic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril a daily dose of 5 mg in patients with ischemic heart disease (IHD), stable angina III FC in combination with type 2 diabetes. Baseline, after 1 and 6 months of treatment, the authors conducted a conjunctival biomicroscopy of the eye vessels with a caliber measurement and morphometric analysis. The results of the study were the following: the combination of IHD and type 2 diabetes forms the gross disorders of microcirculation. This is reflected in the development of widespread perivascular edema, multiple hemorrhages, sudden depletion of the vascular bed with nonvascular lesions, intravascular aggregation of erythrocytes - "sludge-phenomenon". The prolonged complex use of lisinopril caused the positive dynamics of microcirculatory disorders, in particular, intravascular link with increasing flow velocity and decreasing the aggregation of erythrocytes. This is the basis for recommendations to the widespread use of this drug in this combined pathology.

Key words: coronary heart disease, conjunctival biomicroscopy, microcirculation, angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, diabetes mellitus type 2.

Введение. По данным Всемирной федерации диабета (IDF) на 2014 г., в Российской Федерации насчитывается около 6,7 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом (СД), из них 80-90% случаев приходится на СД 2-го типа [1,7]. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) у больных диабетом мужчин и женщин выше в 2-3 и 3-5 раз соответственно, чем у сопоставимых лиц с нормальным углеводным обменом [1,5]. Наиболее полное раскрытие механизмов ускоренного формирования специфической микро- и макроангиопатии у сочетанных больных позволит проводить направленные профилактические мероприятия и адекватную медикаментозную терапию.

Цель исследования – изучить состояние микроциркуляции (МЦ) с морфологической оценкой микрососудистого русла и учетом эффективности терапевтического воздействия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприла у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III ФК в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением в условиях специализированных (кардиологического и эндокринологического) отделений находились 64 пациента (36 женщин и 28 мужчин; средний возраст $58,4 \pm 1,4$ года), страдавших ИБС, стабильной стенокардией напряжения III ФК в сочетании с СД 2-го типа. У всех больных диагноз устанавливался на основании диагностических критериев ВОЗ. Состояние углеводного обмена у 22 (34,4%) больных соответствовало компенсированному течению СД (гликированный гемоглобин (HbA1c) – $6,74 \pm 0,21\%$, гликемия натощак не более 6 ммоль/л), у 42 (65,6%) – субкомпен-

сированному течению (HbA1c $7,24 \pm 0,17\%$, гликемия натощак более 6 ммоль/л). Артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ была выявлена у 21 (37,5%) пациентов. Критериями исключения больных из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, признаки ХСН, выраженная артериальная гипотония, вероятная симптоматическая гипертензия, сопутствующая эндокринная патология, хроническая obstructивная болезнь легких, тяжелые сопутствующие заболевания.

Для изучения и оценки состояния МЦ был применен метод конъюнктивальной биомикроскопии (КБ) сосудов глаз с калиброметрией и морфометрическим анализом. Использовалась установка, состоящая из четырех основных узлов: опорной части микроскопа МБС-2 (штатив), блока освещения, подвижного столика, цифрового фотоаппарата «Olimpus C-2020» (Japan). К штативу был закреплен микроскоп (тубус и револьвер микроскопа МБИ-4). Блок освещения состоял из осветителя и фибросветовода. Исследование пациентов выполнялось в положении «сидя», голову фиксировали на лицевой установке, состоящей из пластин, размещенных на ее основании, одна из которых неподвижна, а другая свободно передвигается по вертикали в зависимости от роста пациента. Взгляд пациента просили устремить вверх и к носу для обнажения темпорального участка конъюнктивы. Под наименьшим увеличением проводили обзорный осмотр бульбарной конъюнктивы. На большем увеличении $\times 100$ детально изучали участок с захватом в одном поле зрения максимального количества разных звеньев МЦ. Фотографирование

производили в наиболее демонстративной зоне. По фотоснимкам в дальнейшем проводили измерение диаметра (d) сосудов с использованием мерной шкалы (цена деления 10 мкм), подсчетом *артериоло-венулярного коэффициента* (АВК), количества капилляров в 1 мм². Оценивали периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые изменения по 2-х балльной системе Волкова В.С. и соавт. (1976) [3] с занесением результатов в специальную карту пациента. Определяли *периваскулярный конъюнктивальный индекс* (КИ₁), отражающий проницаемость и ломкость сосудистой стенки, *сосудистый индекс* (КИ₂), свидетельствующий о состоянии венул, артериол и капилляров и их структуре, *внутрисосудистый индекс* (КИ₃), характеризующий кровоток и функциональное состояние клеток крови в микрососудах, а также подсчитывали *общий (суммарный) индекс* (КИ₀). Контрольные исследования МЦ проводили в том же участке бульбарной конъюнктивы, в одних и тех же условиях при комнатной температуре.

Картина КБ здоровых лиц представлена четким сосудистым рисунком с охватом всех звеньев МЦ на прозрачном белом фоне. Артериолы прямые, параллельно им располагаются извитые венулы. Капилляры характеризуются плавной извитостью, как и артериолы – с прямолинейным ходом и равномерным d . (рис. 1) d прекапиллярных артериол составляет 20-25 мкм, артериол – 18-20 мкм, капилляров – 8-10 мкм, посткапиллярных венул – 20-30 мкм, венул – 30-40 мкм. Отношение d артериол и сопровождающих их венул составляет 1:2,2, 1:2,5. Ток крови в артериолах, капиллярах и венулах, как правило, гомогенный и непрерывный, агрегаты отсутствуют. Скорость кровотока в капиллярах меньше, чем в артериолах.

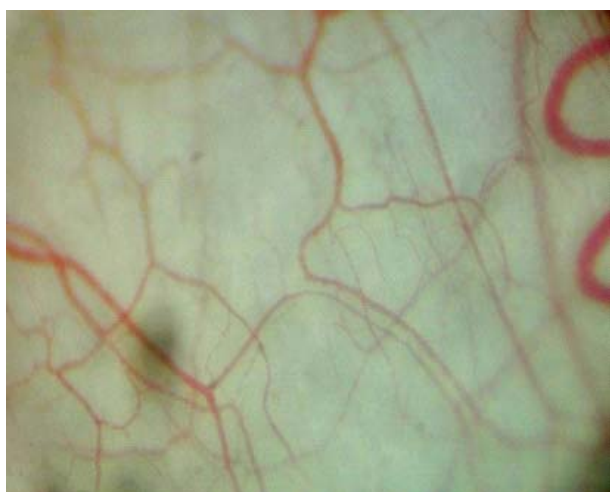


Рис. 1. Биомикрофото. М., 49 л. Практически здоровый мужчина. Ув.х100

Результаты и их обсуждение. У больных ИБС в сочетании с СД 2 типа периваскулярные расстрой-

ства были зарегистрированы в 37 случаях (57,8%). Они выражались помутнением фона, периваскулярным отеком в виде единичных ограниченных очажков микрозастоя – у 18 больных (28,1%) и распространенных – у 19 больных (29,7%). Было зарегистрировано наличие геморрагий, которые носили у 15 больных (23,4%) – единичный, у 12 (18,8%) – множественный характер, в особенности, по ходу сосудов обменного звена. Такое состояние периваскулярного пространства свидетельствовало о тяжелых обменно-дистрофических изменениях в тканях и органах, нарушениях мембранной функции стенки сосудов. КИ₁ составил $2,57 \pm 0,51$.

Почти у всех больных с сочетанием заболеваний (89%) наблюдались сосудистые изменения. Они были представлены нарушением архитектоники сосудов и имели различные проявления. Неравномерность калибра венул регистрировалась у 47 больных (73,4%), единичных – у 17 больных (26,5%), множественных – у 30 (46,9%). В артериолярном отделе терминального сосудистого русла изменения чаще ограничивались единичными сосудами – у 14 больных (21,9%), множественный характер они носили у 8 больных (12,5%). Отмечалось наличие сетчатой структуры капилляров, на небольших участках – в 26 случаях (40,6%), с обхватом обширных полей – у 15 больных (23,4%). Часто выявляемым признаком являлась извитость венул (79,7%) (рис. 2). В единичных сосудах этот признак встречался в 18 случаях (28,1%), множественная извитость наблюдалась у 33 больных (51,6%). В артериолярном отделе МЦ извитость встречалась у 20 пациентов (31,3%), при этом преобладала единичная извитость микрососудов – в 14 случаях (21,9%), множественный характер поражения был характерен лишь для 6 больных (9,4%). Также морфологическим отражением патологии микроциркуляторного кровотока явилось частое обнаружение извитости капилляров со спастической и спастико-атонической формой капиллярных петель (51,6%), из них единичная – у 19 больных (29,7%), множественная – у 14 (21,9%).

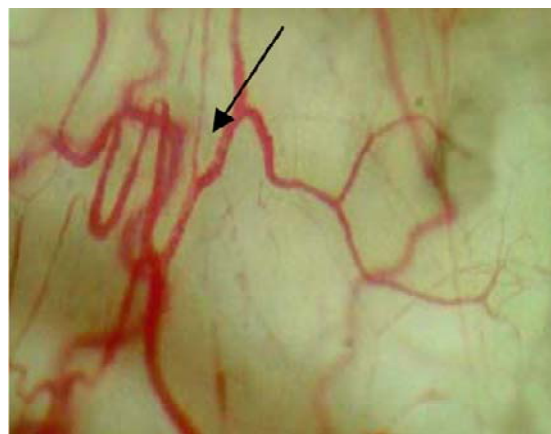


Рис. 2. Биомикрофото. С., 48 л. Выраженная извитость, ангиоизвитость венулярного отдела МЦ. Ув.х100

В процессе проведения исследования были выявлены аневризматические выпячивания микрососудов «мешотчатого» и «веретенообразного» типа (рис. 3), преимущественно, в венолярном и капиллярном отделах МЦ – у 28 и 24 больных соответственно (43,8% и 37,5%). Следует отметить, что микроаневризмы в венулах чаще носили распространенный характер, в артериолах множественные микроаневризмы встречались реже, в основном, преобладали единичные поражения сосудов.

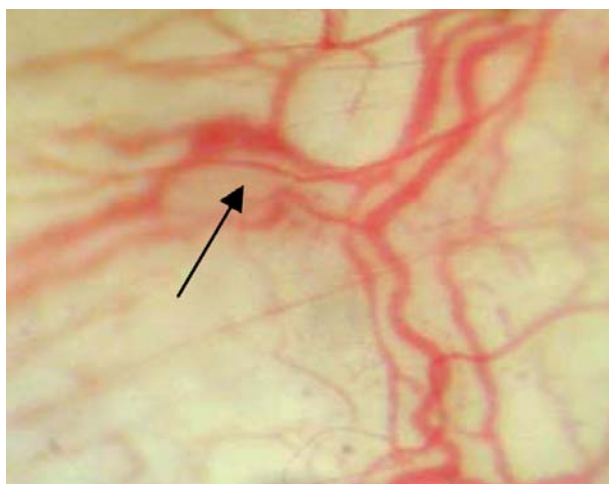


Рис. 3. Биомикрото. А., 53 л. «Мешотчатые» микроаневризмы в венулах. Ув.х100

Наряду с преобладанием распространенного характера аневризматического поражения капилляров было обнаружено формирование «малососудистых» – у 37 больных (57,8%) и «бессосудистых» зон их запустевания – в 18 случаях (28,1%) Это аргументировало снижение числа функционирующих капилляров, которое наблюдалось у всех исследуемых больных, и изменение АВК, составившего в среднем $0,27 \pm 0,06$. KI_2 составил $8,46 \pm 0,56$.

Таким образом, обнаруженные извитость и спазм артериол являются проявлением усиленной реактивной пролиферации клеточных компонентов в их стенке в ответ на развивающуюся гипоксию в тканях, вследствие чего повышается тонус микрососудов, развивается несоответствие между «нормальным» тонусом и измененной геометрией сосудов, что еще больше ухудшает обменные процессы с окружающими тканями. Это ведет к обеднению коронарного кровотока и снижению сократительной функции миокарда. Дилатация венул, отражающая напряжение емкостной функции, способствует развитию застоя крови в венолярном отделе МЦ, что влечет за собой ряд патологических нарушений – стаз крови, микротромбозы, микрогеморрагии, образование артериовеноулярных анастомозов и т.д.. В результате этого осуществляется сброс артериальной крови в венозное русло, минуя ткани, ухудшается и без того обедненный кровоток в прекапиллярном

отделе МЦ, и развивается блокада трофического звена МЦ [2,4,9].

У всех исследуемых больных были выявлены внутрисосудистые расстройства МЦ, свидетельствующие о выраженных изменениях кровотока в микрососудах конъюнктивы, нарушениях реологических свойств и агрегации форменных элементов крови. В процессе биомикроскопического анализа обращалось особое внимание на развитие «сладж-феномена» – процесса, обусловленного внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, встречающегося во всех отделах МЦ (рис. 4). В 30 случаях (46,9%) этот феномен наблюдался в крупных венулах, у 19 больных (29,7%) – в капиллярах, у 10 (15,6%) – в артериолах, что является показателем выраженности нарушений МЦ. У 58 больных (90,6%) наблюдалось замедление скорости кровотока в микрососудах, который имел прерывистый характер, причем в венулах этот процесс регистрировался у 58 обследованных больных (90,6%), с распространением на капилляры и артериолы – в 48 и 14 случаях (75,0% и 21,9% соответственно). KI_3 составил $8,16 \pm 0,64$. $KI_0 = 19,18 \pm 2,29$.

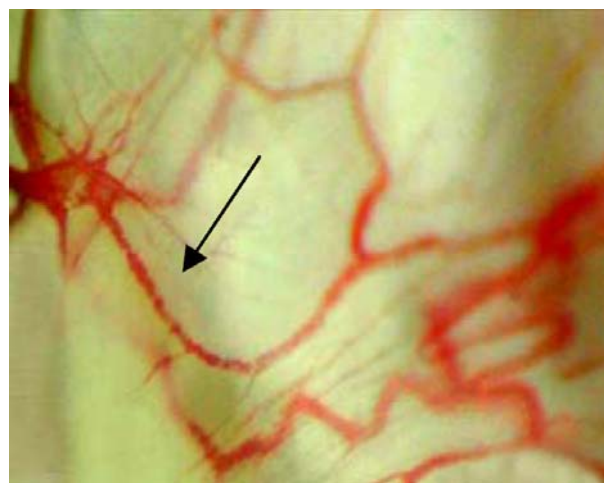


Рис. 4. Биомикрото. К., 46 л. «Сладж-феномен» в веноло-капиллярном секторе, «бусообразный» кровоток. Ув.х100

Кроме того, был проведен калиброметрический анализ МЦ русла, подсчитаны d микрососудов и количество функционирующих капилляров. Среднее значение d артериол составило $12,27 \pm 1,42$ мкм, венул – $45,4 \pm 3,14$ мкм, артериоло-веноулярный коэффициент (АВК) – $0,27 \pm 0,06$, плотность капилляров – $2,67 \pm 0,41$ кап/мм².

При проведении корреляционного анализа полученных результатов была выявлена статистическая зависимость между выраженностью внутрисосудистых нарушений и состоянием компенсации углеводного обмена ($r = +0,35$, $p < 0,01$).

Методом рандомизации были сформированы 2 группы больных, исходно не различавшиеся по половому и возрастному составу и основным клиническим параметрам. В 1-ю группу (контрольную)

вошли 30 больных, получавших нитраты (изосорбида динитрат 40 мг/сут), антиагреганты (тромбо АСС 100 мг/сут), β -адреноблокаторы (бисопролол 2,5 мг/сут), сахароснижающие препараты из группы производных сульфонилмочевины второй генерации (глибенкламид 5-15 мг/сут). 2-ю группу составили 34 больных, которым к стандартной терапии был добавлен иАПФ третьего поколения III класса лизиноприл в дозе 5 мг/сут однократно. Всем больным была выполнена КБ через 1 и 6 месяцев от начала лечения. Статистическую обработку материала проводилась на РС с использованием пакета EXEL.

Результаты свидетельствовали об улучшении состояния МЦ уже через 1 месяц приема лизиноприла. Это проявилось в снижении частоты регистрации периваскулярного отека на 20,8%, при этом локальный отек наблюдался в 16,7%, а распространенный – в 20,8% случаев. У 8,3% больных в данной группе исчезли множественные геморрагии. У 3 больных (12,5%) было отмечено появление новых функционирующих капилляров. Хороший результат показал лизиноприл в коррекции внутрисосудистых нарушений МЦ, а именно, у 29,2 и 33,3% больных наблюдалось ускорение кровотока в венулах и капиллярах, в 29,2% случаев было отмечено уменьшение внутрисосудистой агрегации эритроцитов (в венулах – в 20,8%, артериолах – в 4,2%, капиллярах – в 12,5% случаев). Отражением положительной динамики явилось снижение всех КИ в данной группе. Так, средняя величина KI_1 составила $2,21 \pm 0,09$ (на 14,7%), KI_2 – $7,88 \pm 0,13$ (на 7,2%), KI_3 снизился до $6,97 \pm 0,05$ (на 14,5%), KI_0 – до $17,06 \pm 0,12$ (на 11,2%). ($p > 0,05$). При приеме стандартной терапии со стороны сосудистого и внутрисосудистого компонентов МЦ отчетливых изменений не наблюдалось, незначительная динамика была выявлена в отношении снижения частоты регистрации периваскулярного отека (на 10%). KI_0 в данной группе составил $18,59 \pm 0,15$, что на 3,1% ниже исходных значений.

На фоне 6-месячного приема лизиноприла визуальная картина КБ продолжала улучшаться (рис. 5, 6). Почти у всех больных наблюдалось значительное просветление сосудистого фона конъюнктивы, уменьшение периваскулярного отека, сосуды при этом приобрели четкие контуры. У 10 пациентов (41,7%) было отмечено увеличение количества функционирующих капилляров. У 18 больных (75%) уменьшилась агрегация эритроцитов, кровотоки в микрососудах оживились, стал однородным, скорым, у 12 больных (50%) исчезла блокада кровотока. Средние значения KI_1 и KI_2 снизились на 50,2% и 41,9% и составили $1,29 \pm 0,02$ и $4,93 \pm 0,04$, проявив достоверность различий по сравнению с соответствующими показателями в 1-й группе ($p < 0,05$). Положительные сдвиги в структуре и характере внутрисосудистого кровотока отразились в значительном снижении среднего значения KI_3 до $3,07 \pm 0,03$ (на 62,3%), проявив высокую статистическую

значимость различий в сравнении с 1-й группой ($p < 0,01$). Следственно, уменьшилась величина KI_0 , составив $9,29 \pm 0,06$, что в 2 раза ниже исходного уровня, при этом изменения носили достоверный характер при сравнении с группой, получающей стандартную терапию ($p < 0,01$).



Рис. 5. Биомикрфото. М., 54 л. Больной ИБС в сочетании с СД 2 типа. До лечения. Ув.х100

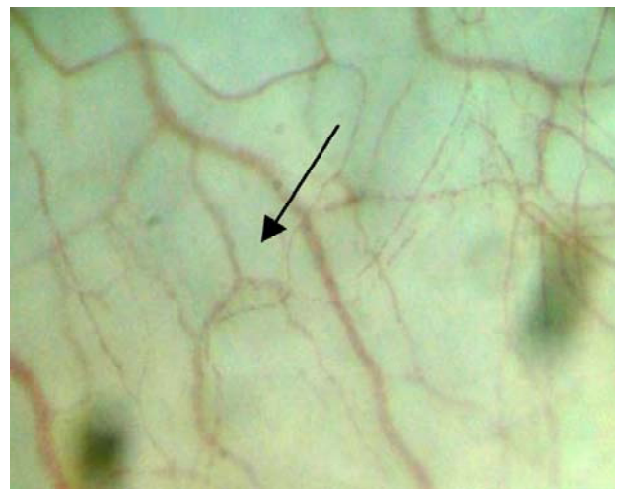


Рис. 6. Биомикрфото. М., 54 л. Больной ИБС в сочетании с СД 2 типа. Через 6 месяцев комплексного приема лизиноприла. Ув.х100

На фоне приема стандартной терапии положительная динамика была незначительной и сопровождалась уменьшением периваскулярного отека – у 3 больных (15%), при этом сохранялось замедление кровотока в венулах и капиллярах – у 15 больных (75%) и внутрисосудистая агрегация эритроцитов – у 12 больных (60%). При оценке КИ в данной группе существенных изменений зарегистрировано не было. KI_1 снизился всего лишь на 3,1%, KI_2 – на 4,8%, KI_3 – 4,1%, KI_0 – на 4,3%.

Положительное влияние иАПФ на состояние МЦ можно объяснить эффектом артериолодилатации с последующим снижением значений ОПСС. Это приводит к увеличению объемной скорости кро-

вотока зоны МЦ, появлению новых функционирующих капилляров, далее формируется венозное депо, нормализуется венозный возврат к сердцу, уменьшаются размеры и объемы полостей сердца, что также способствует улучшению состояния МЦ [6].

Кроме того, это возможно за счет частичной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эффективного воздействия на ремоделирование сосудов и устранения эндотелиальной дисфункции [8]. ИАПФ также подавляют распад брадикинина, что ведет к повышению синтеза оксида азота и простагличина, обладающие антиагрегационными свойствами [5,10].

Выводы:

1. При сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа формируются грубые нарушения микроциркуляции в виде распространенного периваскулярного отека, множественных геморрагий, резкого обеднения сосудистого русла, внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

2. Комплексное применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла в сравнении со стандартной терапией значительно улучшает состояние микроциркуляции, в особенности, ее внутрисосудистое звено у больных с сочетанной патологией.

Литература

1. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ. Эндокринология. 2014. № 13. С. 954–960.
2. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 7(5). С. 14–19.
3. Константинова Е.Э., Цапаева Н.Л. Метод конъюнктивальной биомикроскопии с использованием устройства с видеокамерой УВ-SL-85 для щелевых ламп в оценке состояния микроциркуляции при сердечно-сосудистой патологии. Минск, 2001.
4. Милутина-Якушева Д.А., Константинова Е.Э., Муравьев А.В. Изменение состояния микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц трудоспособного возраста с различными формами нарушений углеводного обмена // Ярославский педагогический вестник. 2011. Т. 3, № 4. С. 118–125.
5. Обрезан А. Г., Бицадзе Р. М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. №2 (11). С. 47–53.
6. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг» // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 17. С. 1102–1109.

7. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas / 6th edition. Berlin: App Market Report, 2014.

8. Hadi H.A., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Vascular Health and Risk Management. 2007. 3(6). P. 853–876.

9. Oral hypoglycemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / Hemmingsen B., Lund S., Wetterslev J., Vaag A. [et al.] // European Journal of Endocrinology. 2009. V. 161. P. 1–9.

10. Levy B.I. Improvement of the coronary microcirculation: a desirable goal helping to reduce the incidence of coronary events // Medicographia. 2012. Vol. 34. P. 32–38.

References

1. Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA. Sakhar-nyy diabet i serdechno-sosudistye zabolevaniya. RMZh. Endokrinologiya. 2014;13:954-60. Russian.
2. Vasil'ev AP, Strel'tsova NN, Sekisova MA. Funktsional'noe sostoyanie mikrotsirkulyatsii u bol'nykh arterial'noy gipertoniei v sochetanii s metabolicheskim sindromom i sakhar-nyim diabetom. Kardiovaskulyar-naya terapiya i profilaktika. 2008;7(5):14-9. Russian.
3. Konstantinova EE, Tsapaeva NL. Metod kon'yunktival'noy biomikroskopii s ispol'zovaniem us-troystva s videokameroi UV-SL-85 dlya shchelevykh lamp v otsenke sostoyaniya mikrotsirkulyatsii pri ser-dechno-sosudistoy patologii. Minsk; 2001. Russian.
4. Milyutina-Yakusheva DA, Konstantinova EE, Murav'ev AV. Izmenenie sostoyaniya mikrotsirkulyatsii i reologicheskikh svoystv krovi u lits trudospobnogo vozrasta s razlichnymi formami narusheniy uglevodno-go obmena. Yaroslavskiy pedagogicheskii vestnik. 2011;3(4):118-25. Russian.
5. Obrezan AG, Bitsadze RM. Struktura serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u bol'nykh sakhar-nyim diabe-tom 2 tipa, diabeticheskaya kardiomiopatiya kak osoboe sostoyanie miokarda. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2008;2(11):47-53. Russian.
6. Podzolkov VI, Osadchii KK. Serdechno-sosudistyy kontinuum: mogut li inhibitory APF razor-vat' «porochnyy krug». Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008;16(17):1102-9. Russian.
7. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas / 6th edition. Berlin: App Market Report; 2014.
8. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vascular Health and Risk Manage-ment. 2007;3(6):853-76.
9. Hemmingsen B, Lund S, Wetterslev J, Vaag A, et al. Oral hypoglycemic agents, insulin resistance and car-diovascular disease in patients with type 2 diabetesyu European Journal of Endocrinology. 2009;161:1-9.
10. Levy BI. Improvement of the coronary micro-circulation: a desirable goal helping to reduce the inci-dence of coronary events. Medicographia. 2012;34:32-8.

УДК: 612.017

DOI: 10.12737/13313

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОТКАЗА ОТ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

С.Я. КЛАССИНА, Н.А. ФУДИН

*ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Моховая ул., 11, строение 4, Москва, Россия, 125009,
e-mail: klassina@mail.ru*

Аннотация. Статья посвящена изучению состояния центральной и вегетативной нервной систем человека в восстановительный период после отказа от интенсивной физической нагрузки. В обследовании приняли участие 25 юношей-добровольцев в возрасте 18-19 лет, занимающихся физической культурой. Каждому из них предлагалась возрастающая по интенсивности ступенчато-дозированная физическая нагрузка на велоэргометре до отказа.

Для тестирования был использован велоэргометр «Спорт-Арт», а само тестирование проводилось под контролем ЭКГ и ЭЭГ. Проводили спектральный анализ ЭКГ и анализ вариабельности сердечного ритма. Расчетным путем оценивали ЧСС, вегетативный индекс Кердо, ударный объем крови, минутный объем кровотока. Оценивали полную спектральную мощность ЭЭГ и спектральные мощности отдельных ритмов. АД измеряли в фоне, в момент отказа от нагрузки и на этапах восстановления. Оценивали уровень субъективного самочувствия, фиксировали субъективные жалобы.

Показано, что в момент отказа от интенсивной физической нагрузки испытуемые достигают предельного уровня своих физических возможностей, что отражается в усилении симпатических влияний на сердце, выраженном росте ЧСС и гемодинамических показателей. Завершение испытуемыми двигательной программы и переход в состояние восстановления сопровождался достоверным повышением спектральной мощности дельта-волн в префронтальных и затылочных отделах коры левого и правого полушария в 1-ю минуту восстановления. Появление дельта-волн обусловлено нарастанием процессов торможения в коре вследствие утомления и носило защитный характер. Процесс восстановления характеризовался выраженными перестройками вегетативных механизмов регуляции. Отмечено резкое увеличение спектральной мощности VLF – волн на 3-ей минуте восстановления и снижение показателя вариабельности сердечного ритма к 6-ой минуте восстановления. Таким образом, восстановление испытуемого после интенсивной физической нагрузки характеризуется выраженными перестройками в состоянии центральной и вегетативной нервных систем.

Ключевые слова: отказ от интенсивной физической нагрузки, восстановление, центральная нервная система, вегетативная нервная система

THE CONDITION OF CENTRAL AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEMS IN THE RECOVERY PERIOD AFTER THE REFUSAL OF INTENSIVE PHYSICAL LOAD

S.YA. KLASSINA, N.A. FUDIN

*Scientific Research P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moss Street., 11, building 4, Moscow, Russia, 125009,
e-mail: klassina@mail.ru*

Abstract. The article is devoted to studying the condition of central and autonomic nervous systems in the recovery period after the refusal of intensive physical load. The study involved 25 young men aged 18, 4 ± 0, 3 year. Each of them, it was offered a test with increasing in intensity step-dosed physical load on the cycle ergometer.

“Sports Art 5005” ergometer was used for load testing, and the testing itself was conducted under ECG and EEG control. A spectral analysis of ECG and analysis of heart rate variability were conducted. The heart rate, Kerdo index, stroke volume, cardiac output blood flow were calculated. The full EEG spectral power and spectral powers of separate rhythms were evaluated. Blood pressure was measured in the «background» status, at the moment of failure to take the load and after the recovery. The authors evaluated the level of self-feeling and fixed subjective complaints.

It is shown, that at the time of failure of intense load subjects reach of the limit of their physical capacity level, which is reflected in the increasing of sympathetic effects. It's marked in increase in heart rate and hemodynamic parameters. At time when the motoric program was stopped, the subjects were begun to the recovery. It was accompanied by a significant increase in spectral power of delta waves in the prefrontal and occipital cortex of the left and right hemispheres in the 1st minute of recovery. The appearance of delta waves was due to the increasing of inhibitory processes in the cerebral cortex as a result of fatigue and they have of defensive nature. The recovery process is characterized by significant reorganizations of vegetative regulation mechanisms. It was marked a sharp increase in spectral power of VLF - waves on the third minute of recovery and a reducing of heart rate variability to the 6-th minute of recovery. Thus, the

recovery process after intense physical load is characterized by significant reorganizations in condition of central nervous system and autonomic nervous system.

Key words: refusal of intense physical load, recovery, central nervous system, autonomic nervous system.

Известно, что рост интенсивности физической нагрузки сопровождается повышением мощности функционирования всех физиологических систем организма человека, включая нервную, эндокринную, кардиореспираторную и мышечную системы. При этом особая роль отводится нервной системе, объединяющей все функциональные системы в единое целое. При этом высшим центром интеграции является кора больших полушарий головного мозга, координирующая работу всех функций организма [1].

Показано, что физические нагрузки поддерживают работу механизма, ответственного за возбудимость коры головного мозга. Так, минимальные физические нагрузки повышают возбудимость коры, а длительная и интенсивная физическая работа, наоборот, вызывает резкое снижение возбудимости и углубление тормозных процессов [3]. Однако, до сих пор отсутствует информация об изменении состояния центральной и вегетативной нервной систем человека в первые минуты восстановления после отказа от интенсивной физической нагрузки.

Цель исследования – изучение состояния центральной и вегетативной нервной систем человека в восстановительный период после отказа от интенсивной физической нагрузки.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 25 добровольцев мужского пола в возрасте 18-19 лет, занимающихся физической культурой. Каждому из них предлагалась возрастающая по интенсивности ступенчато-дозированная физическая нагрузка на велоэргометре в работе до отказа. В процессе обследования испытуемые пребывали в следующих состояниях: «фон» (2,5 мин); «разминка-60 Вт» (2 мин), «возрастающая по интенсивности этапно-дозированная нагрузка с шагом 20 Вт от 80 Вт до 120 Вт» на фоне постоянной скорости вращения педалей – 60 об / мин (по 1 мин для каждой ступени нагрузки); физическая нагрузка на ступени мощности 140 Вт до отказа на фоне той же постоянной скорости вращения педалей; «восстановление» (6 мин), причем изменения состояния обследуемых на этапе восстановления регистрировали на 1-ой («в1»), 3-ей («в3») и 6-ой («в6») минутах. Программа обследования соответствовала стандартам и была одобрена Комиссией по биомедицинской этике НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «Sports Art 5005», а само тестирование проводилось под контролем электрокардиограммы (ЭКГ, компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8» - «Нейрософт», Иваново) и энцефалограммы (ЭЭГ, компьютерный энцефалограф «Нейрон-Спектр-3» - «Нейрософт», Иваново). ЭКГ

регистрировали в I стандартном отведении и отведении V5. На основе анализа ЭКГ в фоне, при нагрузке и на этапах восстановления («в1», «в3», «в6») оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) уд/мин. Спектральный анализ ЭКГ (HF-, LF-, VLF-волны ЭКГ и полная спектральная мощность TP, мс²) и анализ вариабельности сердечного ритма (параметр SDNN, мс) проводили в исходном состоянии (фон) и на 3-ей и 6-ой минутах восстановления [10]. Расчетным путем оценивали вегетативный индекс Кердо (ВИК %), ударный объем крови (УОК, мл), минутный объем кровотока (МОК, л/мин) [6].

ЭЭГ регистрировали в фоне и на этапах восстановления (в1, в3, в6) в соответствии с международной системой «10-20», монополярно в 10 стандартных отведениях – F1A1, F2A2, C3A1, C4A2, P3A1, P4A2, O1A1, O2A2, T3A1, T4A2. При этом испытуемый находился в седле велоэргометра с закрытыми глазами. Индифферентные электроды располагались на мочках ушей. Продолжительность эпох анализа составляла 4 с. На основе спектрального анализа ЭЭГ оценивали спектральную мощность сигнала (S мкВ²) как суммарно для каждого из отведений, так и в диапазоне Δ -, θ -, α -, β н-, $\beta\delta$ -ритмов [5].

Для регистрации реальной скорости вращения педалей был использован прибор «SIGMA – bc-509» (Germany), датчик которого крепился к педали велоэргометра. АД измеряли в фоне, в момент отказа от нагрузки и на этапах восстановления («в1», «в3», «в6»), оценивали уровень субъективного самочувствия в пятибалльной шкале, фиксировали субъективные жалобы.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием пакета программ «Statistica-6.0». Достоверность различия одноименных показателей осуществлялась на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Тот факт, что каждый испытуемый отказался от продолжения работы исходя из возможностей его собственного организма, делает факт отказа от нагрузки равноценным для всех испытуемых. Именно в этот момент их организм оказался на «пределе» физиологических возможностей, и это позволяет расценивать их функциональное состояние как предельное, отраженное в значениях показателей физиологических функций.

При напряженной мышечной деятельности происходят значительные изменения практически во всех системах организма. Так, изменение функционального состояния человека в момент отказа от интенсивной физической нагрузки находит свое отра-

жение в изменении ЧСС и гемодинамических показателей. При этом отмечено резкое усиление симпатических влияний на сердце по сравнению с фоном, что находит свое отражение в выраженном росте ЧСС с $85,1 \pm 2,07$ до $173,4 \pm 3,1$ уд/мин ($p < 0,05$) и увеличении ВИК с $13,1 \pm 2,6$ до $58,4 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$). Отмечено значимое повышение АДС с $122,6 \pm 2,2$ до $150,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и тенденция к повышению АДД. Достоверно повысились ударный объем крови УОК с $69,7 \pm 2,1$ до $82,2 \pm 5,1$ мл ($p < 0,05$) и минутный объем кровотока МОК с $5,9 \pm 0,2$ до $14,8 \pm 1,1$ л/мин ($p < 0,05$). При этом испытуемые отмечали повышенное сердцебиение, одышку и боли в мышцах, что вероятно, обусловлено снижением уровня кислорода в крови и развитием мышечного утомления. Показатель их субъективного самочувствия достоверно снизился с $4,6 \pm 0,1$ до $3,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). Все это свидетельствует в пользу достижения испытуемыми уровня своих предельных возможностей.

Восстановительный период после интенсивной физической нагрузки до отказа также указывает на достижение предела физиологических возможностей испытуемых.

Известно, что сердечный ритм человека находится под контролем регуляторных систем различного уровня (кора, гипоталамус, жизненные центры продолговатого мозга), которые зачастую оказывают разнонаправленные модулирующие влияния на ритм сердца. На рис.1 представлены гистограммы, отражающие соотношение спектральных мощностей VLF-, LF- и HF-волн ЭКГ по отношению к полной спектральной мощности TP в фоне, на третьей (в3) и шестой (в6) минутах восстановления после отказа от выполнения интенсивной физической работы, где нормы для вышеперечисленных спектральных составляющих имеют вид: HF%=15-23, LF%=35-40, VLF=15-30 от полной спектральной мощности TP [10].



Рис. 1. Соотношение спектральных мощностей VLF-, LF- и HF-волн ЭКГ по отношению к полной спектральной мощности TP (%) в фоне (фон), на третьей (в3) и шестой (в6) минутах восстановления после отказа от выполнения предельной физической нагрузки (%HF – светлые столбики, %LF – узорчатые столбики, %VLF – темные столбики)

Видно, что в исходном состоянии соотношение спектральных составляющих находится в диапазоне

нормы. Интенсивная физическая нагрузка до отказа изменила соотношение спектральных компонентов сердечного ритма, причем столь радикально, что даже на 3-ей минуте восстановления соотношение ритмов имеет следующий вид: VLF-волны составили 84%, LF – 10%, HF – 6%. Установлено, что повышение мощности VLF-волн связано с активностью гипоталамуса и отражает активацию метаболических процессов, температурного центра, усиление симпатических влияний на сердце [10]. С учетом сказанного можно предположить, что повышение спектральной мощности VLF-волн и снижение мощностей остальных спектральных составляющих обусловлены увеличением активности подкорковых структур вследствие чрезмерности интенсивной физической нагрузки. Это подтверждается тем, что в момент отказа от нагрузки у испытуемых отмечалась одышка, сердцебиение и боли в мышцах ног. Вероятно, при восстановлении происходит дополнительная мобилизация метаболических резервов организма, что подтверждается резким повышением VLF-волн (третья минута восстановления – «в3»), в основе которого лежат процессы газообмена и биохимические процессы в мышцах. К 6-ой минуте восстановления («в6») мощность VLF-волн начинает снижаться, а мощность HF-волн повышается и достигает нормы. Это однозначно свидетельствует в пользу ослабления симпатических влияний на сердце, хотя механизм регуляции сердечного ритма полностью еще не восстановлен. Все это позволяет говорить о чрезмерно высоком напряжении регуляторных систем сердечной деятельности на пике интенсивной физической нагрузки и последующем восстановлении.

Показатель SDNN, мс – наиболее чувствительный из временных показателей ВСП-анализа. Он снижается при усилении симпатических влияний и, наоборот, повышается при усилении парасимпатических влияний на сердце. $SDNN = \sqrt{\sum (x_i - M)^2 / n}$ – стандартное отклонение величин кардиоинтервалов на эпохе наблюдения. Диапазон нормы SDNN имеет вид – (100-180 мс). На рис. 2 представлены изменения показателя SDNN в фоне и в период восстановления. Видно, что исходно у испытуемых преобладали симпатические влияния на сердце, а в процессе восстановления после предельной физической нагрузки показатель SDNN не только не повышался, а, наоборот, продолжал значимо снижаться вплоть до 6-ой минуты восстановления ($p < 0,05$). По мнению Г.В. Рыбкиной и А.В. Соболева (1998) при выраженном снижении SDNN происходит стабилизация сердечного ритма, в результате чего ритм становится ригидным [8]. Таким образом, период восстановления после интенсивной физической нагрузки характеризуется резкими изменениями механизмов регуляции сердечного ритма, что проявляется в перестройках соотношений спектральных компонентов сердечного ритма, а также снижении variability самого сердечного

ритма. Отмечено резкое повышение VLF% на третьей минуте восстановления и снижение SDNN к 6-ой минуте восстановления.

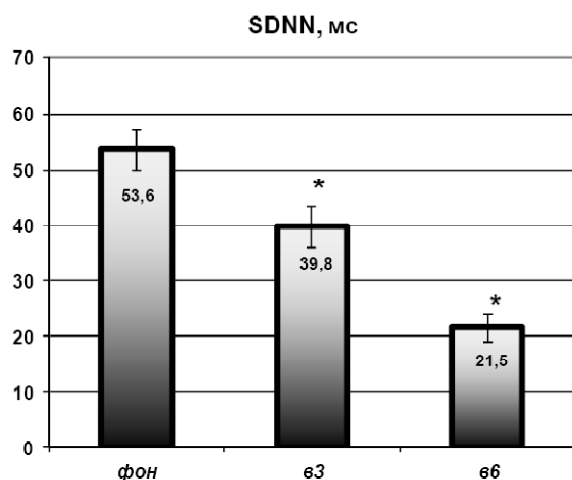


Рис. 2. Показатель SDNN (мс) в фоне (фон), на третьей (в3) и шестой (в6) минуте восстановления после отказа от выполнения предельной физической нагрузки. Обозначения: * – $P < 0,05$

Коре больших полушарий принадлежит ведущая роль в регуляции произвольных движений. В коре происходит выработка цели двигательной программы, построение программы конкретных действий, согласование моторных и вегетативных компонентов. Под влиянием коры перед началом движения повышается активность именно тех нейронов, которым предстоит участвовать в обеспечении движения, а постороннюю афферентную информацию кора тормозит, чем облегчает получение сигналов от рецепторов локомоторного аппарата [4]. Так, завершение двигательной программы и переход в состояние восстановления (в1, в3, в6) немедленно сказывается на состоянии коры больших полушарий. В префронтальных и передне-лобных отделах мозга, а также в затылке и височных долях, отмечалось выраженное повышение полной спектральной мощности ЭЭГ (Сполн, $p < 0,05$) (рис. 3).

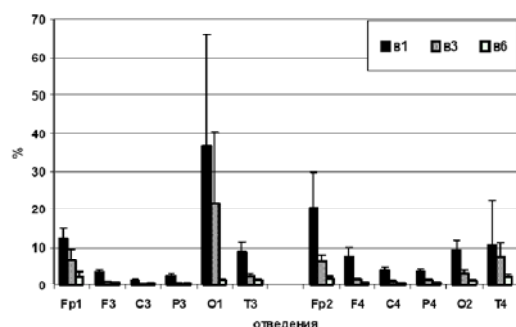


Рис. 3. Сдвиги S полн. (%) ЭЭГ по отношению к фону в первую (в1), в третью (в3) и шестую минуты (в6) восстановления

По мнению Н.Н. Даниловой (2001) префронтальная кора корректирует внутреннюю модель

внешнего мира в соответствии с поступающей извне сенсорной информацией, в том числе и от выполняемого движения. Префронтальная кора извлекает информацию из долговременной памяти и при «участии» гиппокампа осуществляет коррекцию поведенческой программы [4]. Полагаем, что наблюдаемые нами изменения биоэлектрической активности префронтальной коры и затылка обусловлены «срывом» двигательной программы в мозге вследствие прекращения двигательной активности испытуемого. Заметим, что наиболее выраженные изменения на ЭЭГ происходили именно в первую минуту восстановления («в1»), в пользу чего свидетельствовало резкое усиление дельта волн в префронтальной коре левого и правого полушария.

Известно, что дельта ритм проявляется при тормозных состояниях коры, в состоянии утомления [7], а, по мнению Н.П. Бехтерева (1994), это является защитным механизмом мозга [2]. В соответствии с Н.Н. Даниловой (2001) именно правое полушарие в большей степени связано с вегетативными реакциями и негативными эмоциями [4]. Это подтверждается тем, что уже в первую минуту восстановления (в1) на фоне усиления дельта-волн в правом полушарии отмечалось ослабление симпатических влияний, что отразилось в снижении ЧСС с $173,4 \pm 3,1$ до $128,8 \pm 3,8$ уд/мин ($p < 0,05$). При этом отмечалось подавление мощности альфа-ритма в обоих полушариях мозга, что согласуется с результатами Федотчева А.И., Бондарь А.Т., Акоевой И.Г. (2000), наблюдавшими появление медленных волн и подавление альфа-ритма в момент релаксации [9]. Таким образом, на исчезновение столь интенсивного внешнего воздействия как физическая нагрузка целостный организм испытуемых дает системный ответ, включая центральные и периферические механизмы.

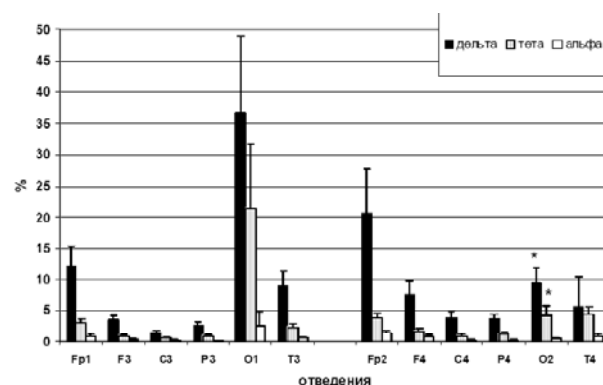


Рис. 4. Сдвиги полной спектральной мощности (%) дельта-, тета- и альфа-ритмов ЭЭГ в первую минуту восстановления

С целью поиска прогностических фоновых критериев состояния отказа от физической нагрузки, проведен корреляционный анализ. Выявлено, что показатель УОК в момент отказа от интенсивной физической нагрузки коррелирует с гемодинамическими показателями в исходном состоянии – пульсовым

давлением ($r=0,67$, $p<0,05$) и ЧСС ($r=-0,69$, $p<0,05$). Отсюда следует, что чем ниже ЧСС и выше пульсовое давление в фоне, тем больше будет величина УОК в момент отказа. Кроме того, выявлена корреляционная связь показателя $SDNN-6$ на шестой минуте восстановления с величиной спектральной мощности $\%VLF-6$ на третьей минуте восстановления ($r=-0,57$, $p<0,05$). Поскольку показатель $\%VLF$ на третьей минуте восстановления отражает уровень симпатических влияний на сердце, то наличие отрицательной связи позволяет ожидать, что показатель $SDNN$ на шестой минуте восстановления будет достоверно снижаться (рис. 2).

Заключение. В момент отказа от выполнения интенсивной физической нагрузки испытуемые достигают предельного уровня своих физических возможностей, что отражается в усилении симпатических влияний на сердце, выраженном росте ЧСС и гемодинамических показателей. Завершение испытуемыми двигательной программы и переход в состояние восстановления (покоя) сопровождался достоверным повышением спектральной мощности дельта-волн в префронтальных и затылочных отделах коры левого и правого полушария в 1-ю минуту восстановления. Появление дельта-волн обусловлено нарастанием процессов торможения в коре вследствие утомления и носило защитный характер. Тот факт, что правое полушарие мозга ответственно за вегетативные реакции и негативные эмоции, то его активация обусловила компенсаторное включение вегетативных механизмов регуляции, работа которых протекала уже на фоне ослабления симпатических влияний. При этом процесс восстановления характеризовался перестройками ритма сердца, выражавшимися в изменении соотношения его спектральных компонентов. Это проявилось в выраженном увеличении спектральной мощности VLF -волн на 3-ей минуте восстановления и снижении показателя вариабельности сердечного ритма к 6-ой минуте восстановления по сравнению с фоном. Следовательно, восстановление испытуемого после интенсивной физической нагрузки характеризуется выраженными перестройками в состоянии ЦНС и ВНС.

Проведенное исследование может быть положено в основу разработки индивидуальных критериев оценки физических возможностей спортсменов, а, следовательно, позволит правильно спланировать их тренировочную и соревновательную деятельность.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
2. Бехтерева Н.П. О мозге человека. размышления о главном. СПб, 1994.
3. Высочин Ю.В., Денисенко Ю.П. Факторы, лимитирующие прогресс спортивных результатов и квалификации футболистов // Теория и практика

физической культуры. 2001. № 2. С. 17–21.

4. Данилова Н.Н. Психофизиология: Учебник для вузов. М.: Аспект Пресс, 2001. 373 с.
5. Зенков Л.Р. Клиническая энцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
6. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: Физическая культура и спорт, 1982. 135 с.
7. Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю. Введение в психофизиологию. М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта, 2001. 400 с.
8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Монография. М.: Изд-во «Оверлей», 2001. 200 с.
9. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Акоева И.Г. Ритмическая структура ЭЭГ человека: современное состояние и тенденции исследований // Успехи физиологических наук. 2000. Т.31, №3. С. 39.
10. 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. Anokhin PK. Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1975. Russian.
2. Bekhtereva NP. O mozge cheloveka. razmyshleniya o glavnom. SPb; 1994. Russian.
3. Vysochin YuV, Denisenko YuP. Faktory, limitiruyushchie progress sportivnykh rezul'tatov i kvalifikatsii futbolistov. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2001;2:17-21. Russian.
4. Danilova NN. Psikhofiziologiya: Uchebnik dlya vuzov. Moscow: Aspekt Press; 2001. Russian.
5. Zenkov LR. Klinicheskaya entsefalografiya (s elementami epileptologii). Moscow: MEDpress-inform; 2001. Russian.
6. Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov. Moscow: Fizicheskaya kul'tura i sport; 1982. Russian.
7. Maryutina TM, Ermolaev OYu. Vvedenie v psikhofiziologiyu. Moscow: Moskovskiy psikhologosotsial'nyy institut: Flinta; 2001. Russian.
8. Ryabykina GV, Sobolev AV. Variabel'nost' ritma serdtsa. Monografiya. M.: Izd-vo «Overley»; 2001. Russian.
9. Fedotchev AI, Bondar' AT, Akoeva IG. Ritmicheskaya struktura EEG cheloveka: sovremennoe sostoyanie i tendentsii issledovaniy. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2000;31(3):39. Russian.
10. Task Forse 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: 616-089.819.2

DOI: 10.12737/13314

ПРИМЕНЕНИЕ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ КАЛЬКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.Г. КУРМАНБАЕВ

*Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Ул. Большая Пироговская 2-4, г. Москва, Россия, 119991, e-mail: azamatkg.88@gmail.com*

Аннотация. На большом клиническом материале определена эффективность изолированных ретроградных эндоскопических вмешательств, сочетанных манипуляций по методике «Рандеву», а также лапаротомных операций с целью устранения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой. Определено достоверное снижение показателей гипербилирубинемии при всех использованных методиках лечения. Печеночные ферменты аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза достоверно снижаются при применении миниинвазивных ретроградных эндоскопических и сочетанных манипуляций по методике «Рандеву». Достоверное уменьшение диаметра общего желчного протока по данным УЗИ только при использовании сочетанных вмешательств по методике «Рандеву». Наибольшее количество осложнений наблюдается при использовании лапаротомных методов лечения холедохолитиаза, осложненной механической желтухой, достигающая 20% случаев. Частота осложнений при использовании миниинвазивных ретроградных методов разрешения холедохолитиаза в среднем составила 3% случаев. При использовании сочетанных манипуляций по методике «Рандеву» послеоперационных осложнений не отмечено. На основе анализа вышеописанных данных определены наилучшие показатели лечения у пациентов с сочетанными миниинвазивными операциями по методике «Рандеву», проявляющаяся достоверным снижением показателей билирубинемии, печеночных ферментов, диаметра общего желчного протока. Также данная двухэтапная тактика показано при крайней тяжести состояния пациента, осложненного механической желтухой.

Ключевые слова: холедохолитиаз, дренирование, желчевыводящие пути, гипербилирубинемия, холестаз, Рандеву.

THE USE OF MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE WITH CALCULOUS ETIOLOGY

A.G. KURMANBAEV

*The First Moscow State I.M. Sechenov Medical University,
Bolshaya Pirogovskaya st. 2-4, Moscow, Russia 119991, e-mail: azamatkg.88@gmail.com*

Abstract. The effectiveness of isolated retrograde endoscopic interventions and combined manipulations by the method «Randevu», also surgical operations for the purpose of elimination of choledocholithiasis, complicated by mechanical jaundice was defined on a large clinical material. It was identified a significant decline in hyperbilirubinemia in all used methods of treatment. Liver enzymes alanineaminotransferase and aspartate aminotransferase significantly reduced in the application of minimally invasive retrograde endoscopic and combined manipulations by the method «Randevu». There was a significant decrease in the diameter of the common bile duct by ultrasound only at the use of combined interventions by the method «Randevu». There was the greatest number of complications at the use of surgical methods of treatment of choledocholithiasis, complicated by mechanical jaundice, reaching 20% of cases. The rate of complications at the use of minimally invasive retrograde resolution methods of choledocholithiasis averaged 3% of cases. Postoperative complications are not observed at the use of the combined manipulations by the method «Randevu». Based on the analysis of the above data, the author determines the best treatment outcomes in patients with concomitant minimally invasive operations on the method of «Randevu», manifested a significant decrease in indicators of bilirubinemia, hepatic enzymes, diameter of the common bile duct. Also, this two-step tactic can be recommended for the extreme severity of the patient's state, complicated by obstructive jaundice.

Key words: choledocholithiasis, drainage, biliary tract, hyperbilirubinemia, cholestasis, «Randevu».

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных болезней человека, частота встречаемости данной патологии составляет от 8 до 20% взрослого населения планеты. Частота холедохолитиаза колеблется от 8,1 до 46% больных с желчнокаменной болезнью, более того

прослеживается тенденция к его увеличению [10].

Количество операций на желчевыводящих путях, продолжает неуклонно расти с каждым годом, что связано с улучшением диагностики холедохолитиаза, увеличением частоты развития желчнокаменной болезни и ее осложнений. ЖКБ преимущественно

но болеют лица пожилого и старческого возраста [2,3], также страдающие многочисленными сопутствующими заболеваниями, которые отягощают прогноз хирургического лечения, в виде послеоперационных осложнений 5-30% и летальности 3-10% [13].

Течение холедохолитиаза, осложненной механической желтухой существенно ухудшает состояние пациента, усугубляя тяжесть состояния, вследствие развития характерных для нее осложнений, таких как печеночная и почечная недостаточность, тромбгеморрагический синдром, холецистические кровотечения, гнойный холангит, холангиогенные абсцессы печени, дисбактериоз кишечника и других осложнений, приводя к развитию полиорганной недостаточности.

Вопросы выбора оптимальной тактики лечения пациентов с нарушением проходимости внепеченочных желчных протоков калькулезной этиологии остаются до конца нерешенными и продолжают по-прежнему привлекать внимание многих исследователей [15,16]. Традиционные хирургические вмешательства при неразрешившейся механической желтухе осложненное гнойным холангитом, печеночной недостаточностью, тромбгеморрагическим синдромом, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, выполненные на высоте желтухи, сопровождаются тяжелыми интра и послеоперационными осложнениями и высокой летальностью, которая по данным литературы колеблется от 7,2 до 45% случаев [5,12]. В настоящее время кроме традиционной холедохолитомии получило широкое применение методы эндоскопической ретроградной и антеградной декомпрессии желчевыводящих путей с литоэкстракцией.

Применение миниинвазивных методов лечения, позволяет с наименьшим операционным риском устранить билиарную гипертензию, снизить степень тяжести состояния пациента, уменьшить послеоперационные осложнения и летальность, выполнить литоэкстракцию из *желчевыводящих путей* (ЖВП).

Внедрение эндоскопической папиллотомии при заболеваниях органов *билиопанкреатодуоденальной зоны* (БПДЗ) позволило сократить количество традиционных методов лечения. К преимуществам данной методики относятся: не требует общего обезболивания, показана широкому кругу заболеваний доброкачественной этиологии холестаза, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с высокой степенью операционно-анестезиологического риска, низкая летальность, малая травматичность, относительно небольшое количество осложнений [11,20].

При обзоре литературы частота осложнений и летальность после операции *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ) ниже по сравнению с традиционными оперативными вмешательствами. По различным оценкам они колеблются от 2,6 до 28%, в среднем составляя 10% [1,6]. Осложнения и относительно небольшая эффективность применения ретроградных методов лечения, побуждают к

поиску новых способов лечения холедохолитиаза, осложненной механической желтухой. Неэффективность данного метода связывают с большими размерами конкрементов, неполным устранением стеноза сосочка, наличием множественного холедохолитиаза, прогрессированием холангита, анатомическими препятствиями в зоне *большого дуоденального соска* (БДС) и двенадцатиперстной кишки.

Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем является одним из высокоэффективных методик лечения [6-8,14,16]. Данная методика является альтернативой при неудачных попытках ретроградных чреспапиллярных вмешательств, показано при тяжелой сопутствующей терапевтической патологии, при наличии противопоказаний к пневмоперитонеуму, при высоком операционно-анестезиологическом риске. Данную методику применяют как первый этап лечения с целью разрешения холестаза, восстановления функции печени, коррекции коагулопатии, нормализации гомеостаза. Неоспоримым преимуществом данной методики является малая травматичность, отсутствие осложнений общего обезболивания, высокая эффективность и диагностическая ценность. Успешность установки ЧЧХС составляет по данным разных авторов 89-100%, что превышает аналогичные показатели при применении ретроградных эндоскопических пособий [8,18]. Частота осложнений при применении антеградных методов дренирования ЖВП по данным различных авторов колеблется от 4 до 21,9% [17,19].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые при оперативном лечении пациентов с холедохолитиазом, количество осложнений и неудовлетворительных результатов по-прежнему остается высоким. В настоящее время имеется тенденция к применению комплекса антеградных, ретроградных и лапароскопических методов лечения холедохолитиаза.

При обзоре литературы относительно небольшая эффективность ретроградных методов лечения холедохолитиаза, неудовлетворительные результаты в виде количества осложнений после применения миниинвазивных методов лечения побудили к разработке новой тактики с применением сочетанных методов лечения холедохолитиаза, осложненной механической желтухой [9,12]. Данные вопросы явились основанием для проведения нашего исследования, направленного на улучшение результатов лечения пациентов с холедохолитиазом, осложненной механической желтухой.

Цель исследования. Сравнительный анализ результатов ретроградных, антеградных и открытых методов лечения у пациентов с холедохолитиазом, осложненной механической желтухой.

Материалы и методы исследования. Обобщены и проанализированы результаты пациентов с холедохолитиазом, осложненной механической желтухой.

хой. Использовался клинический материал ГКБ №23 им. И.М. Давыдовского. Характеристика исследования: нерандомизированное, продольное, текущее и охватывает период с 2012 по 2015 год. За данный период проводился проспективный анализ 85 пациентов. Также выполнен ретроспективный анализ 28 историй болезни за 2012-2013 год. Охват пациентов – несплошное, метод выборочный.

Лабораторная диагностика пациентов: проводился забор крови на общий анализ крови, показатели свертывающей системы крови. Биохимический анализ крови: определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) при поступлении в стационар, а также динамику данных показателей на первые, пятые и десятые сутки после декомпрессии желчевыводящих путей.

Из инструментальных методов исследования УЗИ, КТ, МРТ, прямые методы контрастирования ЖВП (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, антеградная холангиография). С помощью ультразвуковых методов диагностики определяли диаметр *общего желчного протока* (ОЖП), наличие патологических образований (конкрементов) в ЖВП. С лечебной целью ЭПСТ проводили по стандартной методике [4]. При проведении ЭПСТ и невозможности канюляции использовали атипичные методы папиллотомии. Чрескожное чреспеченочное дренирование ЖВП использовали при неудачных попытках канюляции БДС, при нарастании гипербилирубинемии обусловленной неадекватной декомпрессией ЖВП, а также при крайне тяжелом состоянии пациента противопоказанной для эндоскопического, ретроградного вмешательства.

Для пункции и дренирования использовались катетеры и дренажные системы фирмы «МИТ» и «Cook». Дренажи устанавливались по методике Сельдингера. При холангиостомии использовались дренажи типа «свиной хвост» с переменным диаметром 7/9 СН или постоянным диаметром 9 СН изготовленные из полиэтилена или полиуретана с рентгеноконтрастными метками. Дополнительно использовали пункционные иглы 19G (1,2 мм) длиной 20 см, прямой проводник 0,035 дюйма и набор фасциальных бужей.

При крупных конкрементах более 10 мм, не поддающихся литотрипсии и литоэкстракции применяли открытую чресбрюшинную или лапароскопическую холедохолитотомию по стандартной методике. Производили наружное дренирование общего желчного протока по Холстеду или Керу.

Благоприятным исходом считали полное устранение холедохолитиаза, купирование явлений билиарной гипертензии, адекватный пассаж желчи в 12 перстную кишку. После оперативных вмешательств с целью контроля выполняли прямое контрастирование ЖВП.

В ходе вариационного анализа исследуемых показателей определяли среднее значение (М), и стандартную ошибку ($\pm m$). Статистическая обработка информации проводилась с помощью программы *Statistica 12.0.* и пакета статистических программ *STATISTICA Advanced.* При создании базы данных использовали программу *Microsoft Excel 2013.* Определяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование:

Пациенты с установленным диагнозом: Желчно-каменная болезнь. Холедохолитиаз. Осложнение основного: механическая желтуха.

Критерии исключения:

1. Пациенты младше 18 лет;
2. Беременность, кормление грудью;
3. Механическая желтуха раковой этиологии (рак головки поджелудочной железы, рак фатерова соска и т.д.);
4. Заболевания терминального отдела ЖВП воспалительного характера (папиллит, стеноз большого дуоденального соска).

По методике лечения пациенты разделены на 3 группы:

1) У 72 пациентов выполняли многоэтапные эндоскопические ретроградные чреспапиллярные вмешательства. Выполняли дуоденоскопию, ЭПСТ, литотрипсию, литоэкстракцию корзинкой Дормиа, установку назобилиарного дренажа.

2) У 10 пациентов в связи с крупными камнями общего желчного протока, невозможности эндоскопической литоэкстракции в виде крупного конкремента общего желчного протока более 10 мм, выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопическая холедохолитотомия у 12 пациентов и у 4-х пациентов традиционную открытую холедохолитотомию.

У 15 пациентов с холедохолитиазом выполнено сочетанное дренирование ЖВП по типу «Рандеву». В 6 случаях при механической желтухе для декомпрессии билиарной гипертензии устанавливали ЧЧХС в связи с крайней тяжестью состояния пациента. При антеградной холангиографии у данной категории пациентов выявлен холедохолитиаз. В дальнейшем проводили чреспапиллярные эндоскопические пособия в виде ЭПСТ, механической литотрипсии, литоэкстракции, установки назобилиарного дренажа. У 9-ти пациентов изначально по данным клинического, лабораторного, инструментального исследования диагностирована механическая желтуха калькулезной этиологии. Однако, в связи с невозможностью адекватной декомпрессии желчевыводящих путей ретроградным путем в связи с нарастанием гипербилирубинемии и билиарной интоксикации для декомпрессии ЖВП установлен антеградный чрескожный чреспеченочный дренаж в общий желчный про-

ток. Данным пациентам после установки ЧЧХС проводили повторные чреспапиллярные вмешательства.

Таблица 1

Тактика лечения холедохолитиаза

	ЭПСТ + литотрипсия + литоэкстракция + назобилиарное дренирование	Лапароскопическая или открытая холедохолитотомия	Сочетанное дренирование: ЧЧХС + ЭПСТ, литоэкстракция (технология "Рандеву")
Количество пациентов	72	10	15

Таблица 2

Динамика билирубина в зависимости от методики лечения

	Билирубин при поступлении	m±	Билирубин на первые сутки после декомпрессии	m±	Билирубин на 5 сутки	m±	Билирубин на 10 сутки	m±	Коэффициент Стьюдента
ЭПСТ	121,3	16,48	74,5	14,49	59,4	17,64	40,1	14,78	p≤0,05
Холедохолитотомия	86,2	20,18	65,4	15,27	42,1	10,39	32,7	2,71	p≤0,05
ЧЧХС + ЭПСТ "Рандеву"	20,71	41,56	127,1	19,22	73,5	18,35	24,3	6,19	p≤0,05

Результаты и их обсуждение. Использование ретроградных методик лечения билиарной гипертензии калькулезной этиологии эффективна в 63,7% случаев. В 22,1% случаев прибегали к сочетанному дренированию желчевыводящих путей по типу «Рандеву», вследствие невозможности адекватного дренирования ЖВП ретроградным путем, нарастания гипербилирубинемии и билиарной интоксикации. Также при высокой степени тяжести состояния пациента с целью декомпрессии первым этапом прибегали к антеградному дренированию ЖВП, путем установки ЧЧХС. В 14,2% случаев, вследствие крупного холедохолитиаза и неполной литоэкстракции прибегали к радикальному оперативному вмешательству в объеме открытой или лапароскопической холедохолитотомии.

Таблица 3

Показатели АЛТ в зависимости от методики лечения

	АЛТ при поступлении	m±	АЛТ на первые сутки после декомпрессии	m±	АЛТ на 5 сутки	m±	АЛТ на 10 сутки	m±	Коэффициент Стьюдента
ЭПСТ	268,4	35,51	223,0	30,26	142,3	14,41	97,8	12,32	p≤0,05
Холедохолитотомия	138,1	41,53	105,8	26,42	96,2	21,76	84,5	15,21	p≤0,05
ЧЧХС + НБД "Рандеву"	166,5	40,63	219,2	45,34	107,1	15,68	50,2	13,37	p≤0,05

Таблица 4

Показатели АСТ в зависимости от методики лечения

	АСТ при поступлении	m±	АСТ на первые сутки после декомпрессии	m±	АСТ на 5 сутки	m±	АСТ на 10 сутки	m±	Коэффициент Стьюдента
ЭПСТ	224,6	31,12	138,4	23,61	82,6	17,74	88,8	15,67	p≤0,05
Холедохолитотомия	133,7	40,78	105,1	24,81	98,3	29,13	83,8	18,63	p≤0,05
ЧЧХС + НБД "Рандеву"	178,4	37,18	135,1	12,08	94,2	21,16	66,1	8,15	p≤0,05

Таблица 5

Динамика диаметра холедоха по данным УЗИ

	Диаметр ОЖП при поступлении	m±	Диаметр ОЖП на первые сутки после декомпрессии	m±	Диаметр ОЖП на пятые сутки	m±	Диаметр ОЖП на 10 сутки	m±	Коэффициент Стьюдента
ЭПСТ	10,8	0,9	10,5	1,0	10,4	1,6	8,7	1,6	p≥0,05
Холедохолитотомия	13,2	0,8	12,8	1,2	10,3	1,1	8,7	1,2	p≥0,05
ЧЧХС + НБД "Рандеву"	12,8	1,7	8,0	1,2	6,2	0,6	5,1	1,3	p≤0,05

Таблица 6

Послеоперационные осложнения

	ЭПСТ	Холедохолитотомия	ЧЧХС + НБД "Рандеву"
Послеоперационные осложнения	Холангит – 1,38%, Кровотечение из папиллотомного разреза – 1,38%	Нагноение п/о раны 3 – 18,75%	0

При всех методиках декомпрессии достоверно снижается уровень билирубинемии (табл. 2), без статистически достоверной разницы между методиками. Как мы видим по динамике билирубина самый высокий уровень билирубинемии у пациентов с сочетанным дренированием ЖВП при поступлении составил $147,9 \pm 20,71$ мкмоль/л, который связан с тяжестью состояния пациентов. По сравнению с другими методиками на первые сутки после установления первого дренажа в желчевыводящие пути имеется незначительное уменьшение гипербилирубинемии $127,1 \pm 19,22$ мкмоль/л. Вследствие неадекватной декомпрессии ЖВП ретроградным путем. У 14 пациентов потребовалась установка чрескожной чреспеченочной холангиостомы. Однако при данной методике имеется значительное снижение билирубина до $24,3 \pm 6,19$ мкмоль/л на десятые сутки, связанный с двойным дренированием. Довольно низкие показатели билирубинемии до декомпрессии при традиционном оперативном вмешательстве холедохолито-

томии, обусловлен тщательным отбором пациентов для данного оперативного вмешательства.

При сравнении динамики печеночного фермента АЛТ (табл. 3) имеется достоверное снижение показателей у пациентов с ретроградной, эндоскопической декомпрессией ЖВП от $268,4 \pm 35,51$ Ед/л при поступлении до $97,8 \pm 12,32$ Ед/л на десятые сутки. И у пациентов с сочетанным дренированием ЖВП, также имеется достоверное снижение показателей АЛТ, при поступлении $166,5 \pm 40,63$ Ед/л, на следующие сутки после дренирования одним из способов он повышался до $219,2 \pm 45,34$ Ед/л. Однако на десятые сутки он снижался до $50,2 \pm 13,37$ Ед/л. У пациентов с традиционным оперативным вмешательством не имеется достоверного снижения данного показателя. При поступлении в среднем составил $138 \pm 41,53$ Ед/л, на десятые сутки послеоперационного периода в среднем равнялся $84,5 \pm 15,21$ Ед/л.

При анализе показателя АСТ (табл. 4) достоверное снижение показателей у пациентов с эндоскопическими, ретроградным вмешательством, и у пациентов с сочетанным дренированием ЖВП с $224,6 \pm 31,12$ Ед/л, до $88,8 \pm 15,67$ Ед/л и $178,4 \pm 37,18$ Ед/л. до $66,1 \pm 8,15$ Ед/л соответственно. А у пациентов с холедохолитотомией, показатели АСТ в динамике не имеют статистически значимых отличий.

При анализе динамики диаметра общего желчного протока по данным УЗИ (табл. 5) имеется достоверное снижение показателей только у пациентов с сочетанным дренированием ЖВП с 12,8 мм, до 5,1 мм на десятые сутки после сочетанного дренирования ЖВП.

Также необходимо отметить послеоперационные осложнения (табл. 6) при применении эндоскопических, ретроградных и традиционных оперативных вмешательств 2,76 и 18,75%, соответственно. При использовании сочетанных миниинвазивных методов лечения послеоперационных осложнений не отмечено.

Выводы:

1. При всех применяемых нами методиках лечения, имеется достоверное снижение показателей билирубина крови.

2. При анализе печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы имеется достоверное снижение показателей только при использовании миниинвазивных ретроградных эндоскопических и сочетанных методов дренирования желчевыводящих путей.

3. Достоверное снижение диаметра общего желчного протока отмечается только у пациентов с сочетанным дренированием желчевыводящих путей по типу «Рандеву».

4. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией при механической желтухе калькулезной этиологии эффективна в 63,7% случаев. В 22,1% случаев прибегали к сочетанному дренирова-

нию желчевыводящих путей. В 14,2% случаев к холедохолитотомии.

5. Наиболее эффективной методикой лечения холедохолитиаза, осложненной механической желтухой является тактика сочетанного дренирования желчевыводящих путей по типу «Рандеву», которое способствует наиболее быстрому снижению гипербилирубинемии (со $147,9$ мкмоль/л при поступлении до $24,3$ мкмоль/л, на десятые сутки), снижению печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, отсутствием послеоперационных осложнений.

Литература

1. Баулина А.В. Аллеонов Е.А. ЭРХПГ и ЭПСТ в новой схеме эндохирургической тактики лечения холецистита, сопровождающего билирубинемией // 15-й московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН Проблемная комиссия «Эндоскопическая хирургия». Сборник тезисов под ред. проф. Ю.И. Галлингера. Москва, 2011. С. 35–37.
2. Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. Узловые вопросы хирургического лечения рубцовых стриктур желчных протоков // Сеченовский вестник. 2010. № 2. С. 75–81.
3. Гостищев В.К., Кириллин А.В., Воротынцев А.С. Дифференциальная тактика лечения гнойного холангита у больных острым холециститом // Анналы хирургической гепатологии. 2004. Т. 9, №2. С. 118.
4. Ермаков Е.А. Миниинвазивные методы лечения желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных протоков // Хирургия. 2003. №6. С. 68–75.
5. Кононенко С.Н., Баранов Г.А. Результаты эндоскопической и чрескожной декомпрессии желчевыводящих путей при билиарной гипертензии // XIV московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Москва, 2010. С. 180–181.
6. Эндоскопические методы лечения больных с обструкцией внепеченочных желчных путей неопухолевого генеза / Коробка В.Л., Толстомятов С.В., Воетрин А.Г., [и др.] // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» Санкт-Петербургского университета, 2010. С. 266–267.
7. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчевыводящих путей у больных с синдромом механической желтухи / Мизиев И.А. Базиев З.М., Калибатов Р.М., [и др.] // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя», 2010. С. 276.
8. Охотников О.И., Григорьев С.Н. Яковлева М.В. Антеградные эндобилиарные вмешательства при синдроме механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 3. С. 44–49.
9. Поташов Л.В., Полиглотов О.В., Щетинин В.Н. Выбор способа ЭПСТ у пациентов с холедо-

холитиазом и дивертикулами папиллярной зоны // Выбор способа ЭПСТ у пациентов с холедохолитиазом и дивертикулом. Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя», 2010. С. 281–282.

10. Эффективность применения малоинвазивных оперативных доступов при хирургическом лечении холедохолитиаза / Рутенбург Г.М., Румянцев И.П., Протасов А.В. [и др.] // Эндоскопическая хирургия. 2008. № 1. С. 1–9.

11. Устинов Г.Г., Смирнов А.К., Черепанов В.В. Холедохолитиаз. Лечение. Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя». Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2010. С. 300–301.

12. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2008. Т. 13, № 4. С. 96–105.

13. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of refractory bile duct stones / Amplatz S. [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 39(3). P. 267–272.

14. Acute obstructive cholangitis after transarterial chemoembolization: the effect of percutaneous transhepatic removal of tumor fragment / Choi K.H., Cho Y.K., An J.K., [et al.] // Korean J Radiol. 2009. Vol. 10 (2). P. 197–201.

15. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome / Giger U., Michel J.M., Vonlanthen R., [et al.]: Langenbecks Arch Surg, 2005. P. 373–380.

16. Ignee A., Baum U., Schuessler G., Dietrich CF. Contrast-enhanced ultrasound-guided percutaneous cholangiography and cholangiodrainage (CEUS-PTCD) // Endoscopy, 2009. Vol. 41(8). P. 725–726.

17. Combined percutaneous-endoscopic stenting of malignant biliary obstruction: results from 106 consecutive procedures and identification of factors associated with adverse outcome / Neal C.P., Thomasset S. C., Boals D. [et al.] // Surg Endosc. 2010. P. 423–431.

18. Pomerantz BJ., Biliary tract interventions // Tech Vasc Interv Radiol. 2009. Vol. 12(2). P. 162–170.

19. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage and percutaneous cholecystostomy / Saad W.E., Wallace M.J., Wojak J.C. [et al.] // J vasc interv radiol. 2010. P. 789–795.

20. Endoscopic management of acute cholecystitis and cholangitis caused by limy bile / Sang H.L., Jong H.M., Hyun J.C. [et al.] // Gut Liver. Dec. 2009. P. 349–351.

References

1. Baulina AV, Alleonov EA. ERKhPG i EPST v novoy skheme endokhirurgicheskoy taktiki lecheniya kholistsistita, soprovozhdayushchego bilirubinemiye. 15-y moskovskiy mezhdunarodnyy kongress po endoskopicheskoy khirurgii. RNTsKh im. B.V. Petrovskogo

RAMN Problemnaya komissiya «Endoskopicheskaya khirurgiya». Sbornik tezisov pod red. prof. Yu.I. Gallinera. Moscow; 2011. Russian.

2. Gal'perin EI, Chevokin AYU. Uzlovye vo-prosy khirurgicheskogo lecheniya rubtsovykh striktur zhelchnykh protokov. Sechenovskiy vestnik. 2010;2:75-81. Russian.

3. Gostishchev VK, Kirillin AV, Vorotyn-tsev AS. Differentsial'naya taktika lecheniya gnoy-nogo kholangita u bol'nykh ostrym kholistsistitom. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2004;9(2):118. Russian.

4. Ermakov EA. Miniinvazivnye metody lecheniya zhelchnokamennoy bolezni, oslozhnennoy narusheniem prokhodimosti zhelchnykh protokov. Khirurgiya. 2003;6:68-75. Russian.

5. Kononenko SN, Baranov GA. Rezul'taty endoskopicheskoy i chreskoznoy dekompressii zhelchevyvodyashikh putey pri biliarnoy gipertenzii. XIV moskovskiy mezhdunarodnyy kongress po endoskopicheskoy khirurgii. Moscow; 2010. Russian.

6. Korobka VL, Tolstopyatov SV, Votrin AG, et al. Endoskopicheskie metody lecheniya bol'nykh s obstruktsiyey vnepechenochnykh zhelchnykh luchey neopukho-levogo geneza. Vserossiyskiy forum «Pirogovskaya khirurgicheskaya nedelya» Sankt-Peterburgskogo uni-versiteta; 2010. Russian.

7. Miziev IA, Baziev ZM, Kalibatov PM, et al. Chreskoznoe chrespechenochnoe drenirovanie zhelche-vyvodyashchikh putey u bol'nykh s sindromom mekhaniche-skoy zheltukhi. Vserossiyskiy forum «Pirogovskaya khirurgicheskaya nedelya»; 2010. Russian.

8. Okhotnikov OI, Grigor'ev SN, Yakovleva MV. Antegradnye endobiliarnye vmeshatel'stva pri syndrome mekhanicheskoy zheltukhi. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2011;3:44-9. Russian.

9. Potashov LV, Poliglottov OV, Shcheti-nin VN. Vybor sposoba EPST u patsientov s kholodokholitiazom i divertikulami papillyarnoy zony. Vybor sposoba EPST u patsientov s kholodokholitiazom i divertikulom. Vserossiyskiy forum «Pirogovskaya khirurgicheskaya nedelya»; 2010. Russian.

10. Rutenburg GM, Rumyantsev IP, Protasov AV, et al. Effektivnost' primeneniya maloinvazivnykh operativnykh dostupov pri khirurgicheskom lechenii kholodokholitiaz. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2008;1:1-9. Russian.

11. Ustinov GG, Smirnov AK, Cherepanov VV. Kho-ledokholitiaz. Lechenie. Vserossiyskiy forum «Pirogovskaya khirurgicheskaya nedelya». Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo universiteta; 2010. Russian.

12. Shevchenko YuLVetshev PS, Stoyko YuM, et al. Diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri syndrome mekhanicheskoy zheltukhi. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2008;13(4):96-105. Russian.

13. Amplatz S, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of refractory bile duct stones.

Gastrointest. Endosc. 2007;39(3):267-72.

14. Choi KH, Cho YK, An JK, et al. Acute obstructive cholangitis after transarterial chemoembolization: the effect of percutaneous transhepatic removal of tumor fragment. Korean J Radiol. 2009;10(2):197-201.

15. Giger U, Michel JM, Vonlanthen R, et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome: Langenbecks Arch Surg; 2005.

16. Ignee A, Baum U, Schuessler G, Dietrich CF. Contrast-enhanced ultrasound-guided percutaneous cholangiography and cholangiodrainage (CEUS-PTCD). Endoscopy. 2009;41(8):725-6.

17. Neal CP, Thomasset SC, Bools D, et al. Com-

bined percutaneous-endoscopic stenting of malignant biliary obstruction: results from 106 consecutive procedures and identification of factors associated with adverse outcome. Surg Endosc; 2010.

18. Pomerantz BJ. Biliary tract interventions. Tech Vasc Interv Radiol. 2009;12(2):162-70.

19. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage and percutaneous cholecystostomy. J vasc interv radiol; 2010.

20. Sang HL, Jong HM, Hyun JC, et al. Endoscopic management of acute cholecystitis and cholangitis caused by limy bile. Gut Liver. Dec; 2009.

УДК: 614.2:618.5-089.888.14

DOI: 10.12737/13315

ПОДГОТОВКА ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ МИФЕПРИСТОНОМ В РАЗНЫХ ДОЗАХ

Е.С. МАКАРОВА, О.Г. ПАВЛОВ, Е.В. СУРВИЛЛО, Д.В. ЕВДОКИМОВА

Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, г. Тула, Россия, 300012, e-mail: dr_o_pavlov@mail.ru

Аннотация. Цель исследования: сравнение эффективности использования мифепристона в разных дозах для подготовки шейки матки к родоразрешению при неудовлетворительной ее «зрелости» в сроке беременности 37-41 недель.

Организация исследования: объектом сплошного проспективного исследования послужили 205 женщин, находившихся на родоразрешении в ГУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы» в течение 2010-2011 гг. с неудовлетворительной «зрелостью» шейки матки при доношенной беременности и необходимости родоразрешения. Исследуемые группы формировались по дозировке использования препарата для подготовки шейки матки к родоразрешению. Группу IA составили 177 беременных, которые получали мифепристон перорально по стандартной схеме, группу IB – 28 беременных, получавшие мифепристон по минимизированной схеме назначения препарата. Степень готовности шейки матки к родам оценивалась при влагалищном исследовании в соответствии со шкалой E.N. Bishop.

Результаты исследования: после медикаментозной подготовки «недостаточно зрелой» шейки матки мифепристон в обеих группах были получены одинаковые результаты, – «зрелыми» шейки матки стали у 82,7% в IA и 83,3% в IB группе (ОШ=0,96; 95% ДИ 0,23-4,0). У пациенток, которые исходно имели «незрелую» шейку матки, после применения мифепристона отмечено существенное улучшение ее состояния, – в IA группе у 66,4% женщин шейка стала «зрелой», у 24,8% – «недостаточно зрелой» и у 8,8% осталась «незрелой». В IB группе были получены практически аналогичные результаты: 60,0%, 30,0% и 10,0% соответственно ($p>0,05$). Не было выявлено значительных различий между группами в особенностях родоразрешения и состояния здоровья новорожденных.

Закключение: эффективность применения мифепристона в дозе 200 мг 2 раза с интервалом 24 часа для подготовки шейки матки к родоразрешению аналогична с применением этого препарата в дозе 100 мг 2 раза с интервалом 24 часа при «недостаточно зрелой» и сопоставима – при «незрелой» шейке матки в 37-41 недель беременности. У беременных с необходимостью проведения прединдукционной подготовки шейки матки для оптимизации дородовой помощи возможно применение мифепристона в амбулаторных условиях за 3 суток до предполагаемой госпитализации на роды.

Ключевые слова: беременность, роды, шейка матки, мифепристон.

CERVIX OF UTERUS PREPARATION FOR CHILDBIRTH BY MIFEPRISTONE IN DIFFERENT DOSES

E.S. MAKAROVA, O.G. PAVLOV, E.V. SURVILLO, D.V. EVDOKIMOVA

Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, Russian Federation, 300012, dr_o_pavlov@mail.ru

Abstract. Aim: a comparison of the mifepristone in different doses effectiveness to prepare the cervix of uterus for delivery with its unsatisfactory "ripening" in 37-41 weeks pregnancy.

Material and Subjects: the object of a continuous prospective study were 205 women who delivered babies in Maternity hospital №1 of town Tula for 2010-2011 yy with unsatisfactory "ripening" of the cervix at term pregnancy. Study groups was formed by a dosage of using the medical drug to prepare the cervix of uterus for delivery. Group IA was consisted of 177 pregnant women who received mifepristone peroral by a standard scheme, the group IB – 28 pregnant women who received mifepristone by the minimized scheme of the drug. The cervix of uterus readiness for childbirth was assessed by vaginal examination in accordance with the scale E.H. Bishop.

Results: after medical treating by mifepristone "not ready enough" cervix of uterus were received the same results in both groups. The cervix of uterus condition improved to full readiness to 82,7% in IA and 83,3% cases in the IB group (OR=0,96; 95% CI of 0,23 to 4,0). In patients who initially had an "unripe" cervix of uterus after administration of mifepristone was noted significant improvement in her condition, – in group IA 66,4% of women had "ripe" cervix, in 24,8% were "not ripe enough" and 8,8% remained "unripe". In the IB group were obtained almost similar results: 60,0%, 30,0% and 10,0% respectively ($p>0,05$). It wasn't found significant differences between groups in aspects of the delivery and the health status of newborns.

Conclusion: the efficacy of mifepristone using in a dose of 200 mg 2 times with an interval of 24 hours to prepare the cervix of uterus for delivery is similar with the use of this drug in a dose of 100 mg 2 times with an interval of 24 hours for "not ripe enough" and acceptable for "unripe" cervix condition at 37-41 weeks of gestation. Pregnant women with a necessary the cervix of uterus preparation for to optimize hospital care perhaps the use of mifepristone in the outpatient setting for 3 days prior to hospitalization for childbirth.

Key words: pregnancy, childbirth, cervix of uterus, mifepristone.

Современная концепция ведения беременности и родов направлена на обеспечение безопасного материнства, а также на рождение не только живого, но и здорового ребенка [6,7,15,16,18]. От качества подготовки беременной женщины к родам и успешности их проведения во многом зависит дальнейшее физическое развитие и здоровье ребенка. В связи с этим, важным направлением безопасного материнства в настоящее время является бережное родоразрешение, которое предпочтительно осуществляется при отсутствии противопоказаний со стороны матери и плода через естественные родовые пути [1,7,17]. Известно, что характер течения и исход родов во многом зависят от степени биологической готовности организма беременной женщины, в частности от степени «зрелости» шейки матки [16]. В то же время в акушерской практике часто имеют место клинические ситуации с вынужденной необходимостью родовозбуждения у беременных при неудовлетворительной «зрелости» шейки матки [3,14].

Исследования, посвященные изучению преиндукционной подготовки шейки матки с использованием антипрогестинов достаточно многочисленны, однако они не освещают вопросы индивидуального подхода к выбору дозы медикаментозного препарата (мефипристона). Вместе с тем системный подход в изучении подготовки шейки матки к родоразрешению мефипристомом может способствовать улучшению организации оказания медицинской помощи рожаящему контингенту женщин, снижению лекарственной нагрузки на организм женщины-плода, открытию новых возможностей медикаментозной коррекции состояния недостаточной «зрелости» шейки матки и профилактики перинатальной патологии [4,9-13].

Цель исследования – сравнение эффективности использования мефепристона в разных дозах для

подготовки шейки матки к родоразрешению при неудовлетворительной ее «зрелости» в сроке беременности 37-41 недель.

Материалы и методы исследования. Объектом проспективного сплошного исследования послужили 205 женщин, находившихся на родоразрешении в ГУЗ «Родильный дом № 1 г. Тулы» за период 2010-2011 гг. Критериями включения в исследование послужили: неудовлетворительная «зрелость» шейки матки при беременности сроком 37-41 недель и необходимости родоразрешения, отсутствие условий для амниотомии (на момент включения в исследование), головное предлежание плода, добровольное информированное согласие женщины с предлагаемым лечением и тактикой родоразрешения. Критериями исключения пациентов из исследования были: тазовое или неправильное положение плода, разгибательное предлежание головы плода, многоплодная беременность, опухоли малого таза и матки, препятствующие рождению плода; симптомная миома матки и миома матки больших размеров, тяжелые формы преэклампсии, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, выраженный дистресс плода (по данным кардиотокографии и биофизического профиля плода), наличие рубца на матке, наличие показаний для операции кесарева сечения и «зрелая» шейка матки на момент поступления беременной женщины в стационар.

Исследуемые группы формировались по дозировке использования препарата для подготовки шейки матки к родоразрешению. В исследовании использовался препарат мефепристона Миропристон (Нижфарм, Россия). Группу IA составили 177 беременных, которые получали мефепристон перорально 200 мг с повторным приемом такой же дозы через 24 часа (стандартная схема назначения препарата), группу IB – 28 беременных, получавшие мефепристон внутрь по 100 мг дважды с интервалом 24 часа (мини-

мизированная схема назначения препарата). Степень готовности шейки матки к родам при влагалищном исследовании оценивалась в соответствии со шкалой Bishop E.H. (1964): 0-2 балла – «незрелая» шейка матки; 3-5 балла – «недостаточно зрелая» шейка матки; 6-8 баллов – «зрелая» шейка матки.

Статистическая обработка результатов исследования включала вычисление абсолютных, относительных и средних величин, стандартного отклонения; оценку достоверности различий по критерию Стьюдента; отношение шансов с использованием пакетов прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 for Windows [2,5,8].

Результаты и их обсуждение. Между изучаемыми группами не найдено достоверных различий по возрасту пациентов и паритету их родов, так как подавляющее большинство обследуемых имели первые роды (81,3%-67,9%) и одинаковую возрастную принадлежность (26,4-27,2 лет в среднем, $p>0,05$).

Место жительства пациенток представлено преимущественным проживанием пациенток в городских условиях, наблюдаемое в 79,1-85,7% случаев ($p>0,05$).

Большинство обследуемых характеризовались высоким уровнем образования: высшее образование зарегистрировано у 66,1% женщин IA и 75,0% пациенток IB группы.

Зарегистрированность брака установлена у около 80% женщин изучаемых групп, тогда как в IA группе по сравнению с IB группой было зарегистрировано несколько меньше одиноких женщин (в IA – 2,3%, в IB – 7,1% обследуемых, $p>0,05$). В IB группе у каждой пятой женщины брак не был зарегистрирован.

При изучении социальной занятости обследуемых женщин установлено, что по характеру занятости среди обследуемых с «незрелой» шейкой матки в IA группе (66,1%) и в IB группе (75,0%) преобладали женщины-служащие. На втором месте по представительности находились домохозяйки (23,2 и 14,3% женщин соответственно), на третьем – женщины рабочих специальностей (9,6 и 10,7% наблюдений соответственно).

Из наиболее часто встречающейся соматической патологии в анамнезе обследуемых регистрировалась нейро-циркуляторная дистония (42,8% среди пациенток IB группы, 27,7% – в IA группе, $p>0,05$), миопия (19,8% в IA, 28,6% в IB группе, $p>0,05$) и избыточная масса тела (16,4 и 28,6% женщин соответственно, $p>0,05$).

Заболевания репродуктивной системы у обследованных женщин встречались у достаточно большой части беременных и были в основном представлены эрозией шейки матки – 35,6% в IA, 28,6% в IB группе и хроническим сальпингоофоритом – 5,6 и 14,3% соответственно.

Исходное состояние шейки матки в IA группе было представлено 70,6% пациентками с «незрелой» и 29,4% женщинами с «недостаточно зрелой» шейкой матки; в IB группе указанные выше показатели составили 35,7-64,3% женщин соответственно.

При повторной оценке состояния «недостаточно зрелой» шейки матки после прединдукционной подготовки шейки матки мифепристомом (рис. 1) в обеих группах были получены одинаковые результаты, – «зрелыми» шейки матки стали у 82,7% в IA и 83,3% в IB группе (ОШ=0,96; 95% ДИ 0,23-4,0).

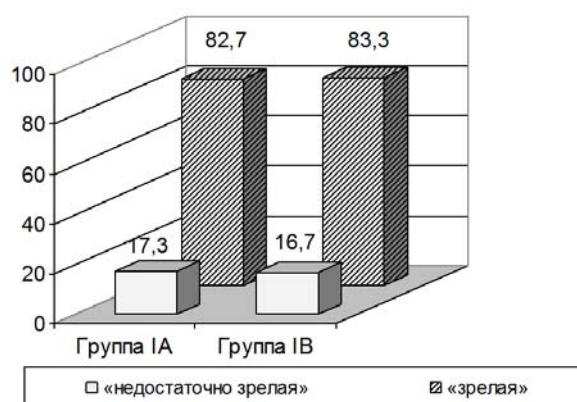


Рис. 1. Состояние после подготовки мифепристомом исходно «недостаточно зрелой» шейки матки, %

У пациенток, которые исходно имели «незрелую» шейку матки, после применения мифепристона отмечено существенное улучшение ее состояния (рис. 2), – в IA группе у 66,4% женщин шейка стала «зрелой», у 24,8% – «недостаточно зрелой» и у 8,8% осталась «незрелой». В IB группе были получены практически аналогичные результаты: 60,0%, 30,0% и 10,0% соответственно ($p>0,05$).

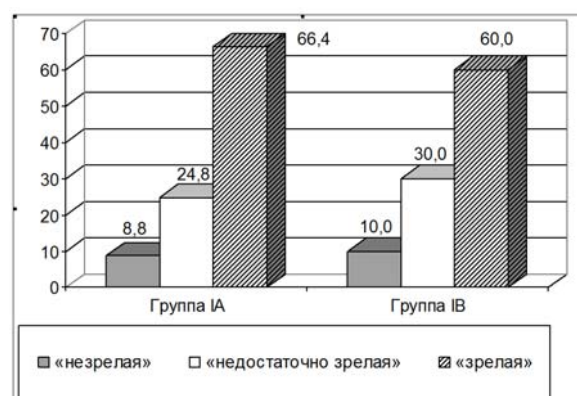


Рис. 2. Эффективность подготовки мифепристомом «незрелой» шейки матки, %

Средние интервалы от начала прединдукционной подготовки до родов были сопоставимы в обеих группах (IA – $90,1 \pm 4,7$ часа, в IB – $94,0 \pm 12,5$ часа, $p>0,05$).

В ряде наблюдений после подготовки не удалось достичь необходимой для родовозбуждения «зрелости» шейки матки – эти пациентки были родоразрешены путем плановой операции кесарева сечения: в IA группе – 5,1%, в IB группе – 7,1% родоразрешений (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,14-3,40).

При достижении условий для дородовой амниотомии в ряде случаев (17,5-25,0%) была проведена индукция родов. Однако, в большинстве наблюдений роды начались самостоятельно: в IA группе – 74,6%, в IB группе – 71,4% наблюдений.

У части пациенток произошло дородовое излитие околоплодных вод и несколько большее количество таких случаев выявлено в IA группе – 20,3% (в IB группе – 17,9%, $p>0,05$). В некоторых ситуациях после дородового излития околоплодных вод требовалось проведение индукции родов, что было осуществлено у 25,0% пациенток IA группы. В IB группе у всех беременных с дородовым излитием околоплодных вод родовая деятельность развивалась самостоятельно. Достаточно часто в обеих группах имело место раннее излитие околоплодных вод, – в IA группе у 31,6%, в IB группе – у 21,4% рожениц ($p>0,05$).

Длительный безводный промежуток был диагностирован только в IA группе у 2,8% пациенток. Характер околоплодных вод, в частности с зеленоватым окрашиванием различной интенсивности за счет мекония плода, свидетельствует о его внутриутробном неблагополучии. Наибольший удельный вес зеленых околоплодных вод установлен в IB группе – у каждой четвертой женщины (25,0%), тогда как в IA группе – у каждой пятой (18,1%, $p>0,05$).

Первичная слабость родовой деятельности в IA группе выявлялась в 18,6% случаев, в IB – у почти в 3 раза меньшей доли женщин (7,1%, $p<0,05$). Но в IB группе чаще развивалась вторичная слабость родовой деятельности – 3,6% наблюдений, в IA группе – у 2,8% обследуемых ($p>0,05$). Для коррекции слабости родовой деятельности применялись акушерский сон, амниотомия, назначение утеротоников. Дискоординация родовой деятельности в IB группе диагностировалась в 2 раза большем удельном весе (3,6%) наблюдений, тогда как в IA группе встречалась у 1,7% рожениц ($p>0,05$). Слабость потуг отмечена только 2,3% родов IA группы. У большинства из них слабость потуг сочеталась с острой интранатальной гипоксией плода, что потребовало экстренного завершения родов, для чего во всех случаях проводилась вакуум-экстракция плода. В IB группе указанные выше виды патологии не выявлялись.

Ведущим показанием для экстренной операции кесарева сечения стала слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции (в IA группе – 11,3%, в IB группе – 10,7% рожениц). На втором месте среди показаний для экстренного оперативного родоразрешения зафиксировано неблагоприятное состояние здоровья плода, которое наблюдалось в IA

группе в 5,1%, в IB группе – 7,1% родов. Клинически узкий таз диагностирован у 5,1-3,6% рожениц соответственно (ОШ=0,95; 95% ДИ 0,11-8,18) – в данных случаях роды были закончены экстренной операцией кесарева сечения. Другие показания для экстренного кесарева сечения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выпадение петель пуповины) выявлялись в единичных наблюдениях.

В обеих группах четверо родов из пяти закончились через естественные родовые пути без применения родоразрешающих манипуляций-операций: в IA группе – 74,6%, в IB группе – 75% (ОШ=0,98; 95% ДИ 0,39-2,45). Методы родоразрешения не имели статистически значимых различий по структуре между группами.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар через 1 минуту после рождения выявила превалирование новорожденных IB группы с максимальной оценкой 8 баллов – 89,3% ($p<0,001$) и их меньшую представимость при оценке по шкале Апгар 7 баллов – 10,7% ($p<0,05$), тогда как в IA группе указанные оценки равнялись 63,8 и 25,4% соответственно. В асфиксии средней степени тяжести (5-6 баллов) в IA группе родились 5,6% новорожденных при том, что в IB группе все дети имели оценку по шкале Апгар 7 и более баллов. Через 5 минут практически все новорожденные получили оценку от 7 до 9 баллов при отсутствии достоверных отличий в структуре показателя.

Мальчиков родилось несколько больше у пациенток IA группы (54,2%) с «зеркальным» соотношением половой принадлежности новорожденных между группами, – в IB группе девочек зарегистрировано 53,6% (ОШ=1,31; 95% ДИ 0,59-2,91).

Рождение детей с массой тела менее 2500 г установлено только у матерей IA группы (1,1%). Крупных плодов (с весом более 4000 г) несколько больше родилось в IA группе – 12,4%, тогда как в IB группе – 7,1%. Большинство новорожденных имели массу тела от 3000 г до 4000 г (77,4-82,1% соответственно, $p>0,05$). Вместе с тем, у новорожденных обеих групп одинаково часто выявлялась задержка внутриутробного развития в IA в 6,8%, в IB в 7,1% случаев (ОШ=0,95; 95% ДИ 0,20-4,47).

Период адаптации протекал без осложнений незначительно чаще в IB группе – у каждого третьего ребенка, в IA группе почти в 1,5 раза реже (ОШ=0,51; 95% ДИ 0,20-1,19). Некоторые осложнения периода новорожденности достаточно часто наблюдались в обеих группах с некоторым перевесом в IA группе по сравнению с IB: желтуха новорожденных 55,4% – 42,9% наблюдений, церебральная ишемия новорожденных 14,1% – 10,7% случаев соответственно ($p>0,05$). Кожно-геморрагический синдром выявлялся у каждого 4 ребенка в IB группе (35,7%), у каждого 5 новорожденного – в IA (25,0%). Различные виды патологии сердечно-сосудистой системы (пороки сердца,

кардиопатия, синдром малых аномалий развития сердца) отмечались у каждого четвертого новорожденного обеих групп без статистически значимых отличий в их структуре. Только в IA группе были диагностированы травматические поражения новорожденного: перелом ключицы – 2,3%; кефалогематома – 5,6%; в IB группе родовая травматизация плода не выявлена.

В подавляющем большинстве случаев родильницы с новорожденными были выписаны домой. В ряде наблюдений новорожденным требовалось продолжить лечение на втором этапе выхаживания. Переводных детей в IA группе было 14,7%, в IB группе – 10,7% (ОШ=1,44; 95% ДИ 0,40-5,09).

Таким образом, эффективность применения мифепристона в дозе 100 мг 2 раза с интервалом 24 часа для прединдукционной подготовки аналогична с применением этого препарата в дозе 200 мг 2 раза с интервалом 24 часа при «недостаточно зрелой» и сопоставима – при «незрелой» шейке матки в 37-41 недель беременности. У беременных с необходимостью проведения прединдукционной подготовки шейки матки для оптимизации дородовой помощи возможно применение мифепристона в амбулаторных условиях за 3 суток до предполагаемой госпитализации на роды.

Литература

1. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска: руководство для врачей. М.: МИА, 2004. 396 с.
2. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Украинский медицинский часопис. 2005. №2(46). С. 113–119.
3. Вихляева Е.М., Савельева И.С., Городничева Ж.А. Возможности клинического применения антипрогестинов в акушерстве и гинекологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 2. С. 54–63.
4. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.
5. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. М.: Едиториал УРСС, 2004. 328 с.
6. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 512 с.
7. Руководство по безопасному материнству / Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. [и др.]. М.: Трида-Х, 1998. 531 с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статис-

тические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 408 с.

9. Павлов О.Г. Системное влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов: дисс.... док. мед. наук. Тула: Тульский государственный университет, 2006. 295 с.

10. Павлов О.Г. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 135–137.

11. Павлов О.Г. Системный подход к анализу причин развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 74–75.

12. Павлов О.Г., Мартыанов Д.В. Системообразующие факторы развития ранних послеродовых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 1. С. 23–25.

13. Павлов О.Г. Сочетанная соматическая патология родителей и репродуктивная функция их дочерей // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 248–250.

14. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. М.: ЭКСМО, 2009. 288 с.

15. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 12–16.

16. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 2, № 16. С. 889–892.

17. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь / Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2000. № 5. С. 8–12.

18. Сухих Г.Т., Юсупова А.Н., Павлова Ю.В. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в РФ // Акушерство и гинекология. 2010. № 5. С. 3–5.

References

1. Abramchenko VV. Beremennost' i rody vysokogo riska: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: MIA; 2004. Russian.
2. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Primenenie sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobshchenie tret'e. Otnoshenie shansov: ponyatie, vychislenie i interpretatsiya. Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2005; 2:113-9. Russian.
3. Vikhlyayeva EM, Savel'eva IS, Gorodnicheva ZhA. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya antiprogestinov v akusherstve i ginekologii. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007;6(2):54-63. Russian.
4. Volkov VG, Pavlov OG. Study of the hereditary

predisposition to hypertention diseases and medical-social factors influence in gestosis development by methods of the system analysis. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):92-4. Russian.

5. Kotov YuB. Novye matematicheskie podkhody k zadacham meditsinskoy diagnostiki. Moscow: Editorial URSS; 2004. Russian.

6. Kulakov VI. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian.

7. Kulakov VI, Serov VN, Barashnev YuI, et al. Rukovodstvo po bezopasnomu materinstvu. Moscow: Triada-Kh; 1998. Russian.

8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel. Kiev: Morion; 2001. Russian.

9. Pavlov OG. The systemic impact of the hereditary predisposition to somatic pathology and medico-social factors on the course of pregnancy and birth outcomes [dissertation]. Tula (Tula region): Tula State University; 2006. Russian.

10. Pavlov OG. System analysis of medico-social gestosis determination. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(2):135-7. Russian.

11. Pavlov OG. System analysis of newborns infections reasons in early neonatal period. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):74-5. Russian.

12. Pavlov OG, Mart'yanov DV. Systemic factors of female infections in early post delivery periods. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(1):23-5. Russian.

13. Pavlov OG. Combination of somatic pathology parents and reproductive function of their daughters. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):248-50. Russian.

14. Radzinskiy VE, Knyazev SA, Kostin IN. Akusherskiy risk. Moscow: EKSMO; 2009. Russian.

15. Radzinskiy VE, Kostin IN. Bezopasnoe akusherstvo. Akusherstvo i ginekologiya. 2007;5:12-6. Russian.

16. Serov VN. Profilaktika oslozhneniy beremennosti i rodov. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003;2(16):889-92. Russian.

17. Strizhakov AN, Timokhina TF, Baev OR, et al. Vybór optimal'nogo metoda rodorazresheniya v snizhenii perinatal'nykh poter'. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;5:8-12. Russian.

18. Sukhikh GT, Yusupova AN, Pavlova YuV. Perspektivy formirovaniya natsional'nogo zakonodatel'stva v sfere okhrany reproduktivnogo zdorov'ya grazhdan v RF. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;5:3-5. Russian.

Раздел III

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

УДК: 615.471

DOI: 10.12737/13316

АПГРЕЙД МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРОСКОПА ММБ-1А NZL-M1

Е.В. НАЙДЁНОВ

Смоленский филиал «Национального Исследовательского Университета «МЭИ», Энергетический проезд, 1, г. Смоленск, Смоленская область, 214013

Аннотация. Базовое финансирование научной деятельности в ВУЗах для практических и исследовательских целей не позволяет приобретать в достаточном количестве современное высокотехнологичное лабораторное оборудование. В то же время, элементы базового лабораторного оборудования, разработанные по большей части в период 1970-1990х гг. (до 50% по ЦФО – результаты опроса и официальная отчётность учебных учреждений о состоянии материально-технической базы) путём модернизации и апгрейда могут быть улучшены до уровня современного оборудования, отвечающего всем современным требованиям и стандартам. При этом модернизация позволяет достичь результатов минимальными затратами денежных средств, что выгодно для учебных учреждений. В то же время, наличие лабораторного оборудования, аппаратные возможности которого не уступают более дорогим аналогам позволяет сформировать современные высокотехнологичные научно-исследовательские рабочие места для учёных и студентов. В связи с этим, процесс апгрейда и модернизации базового лабораторного оборудования является актуальной технической и социально-экономической задачей. Работа посвящена описанию результатов проведённого апгрейда лабораторного микробиологического микроскопа. Добавленные функции значительно расширяют возможности применения микроскопа, а современная элементная база позволила провести модернизацию с минимальными денежными затратами. Описанный апгрейд может быть аналогично применён для модернизации большого перечня базового медицинского лабораторного оборудования. Предложенный проект модернизации направлен на выполнение предписаний Президента Российской Федерации и Правительства России по «Развитию молодёжной политики и вовлечению активной молодёжи в научно-техническую деятельность»

Ключевые слова: микроскоп, апгрейд, цифровая система управления, одноплатный компьютер.

UPGRADE OF MICROBIOLOGICAL MICROSCOPE MMB-1A NZL-M1

E.V. NAIDYONOV

*Smolensk Branch of National Science University Moscow Power Engineering Institute,
Energy transportation, 1, Smolensk, Smolensk region, 214013*

Abstract. Basic funding for research activity in Universities for practical and research purposes is not possible to acquire a sufficient number of modern high-tech laboratory equipment. At the same time, the basic elements of laboratory equipment developed in the period 1970-1990h years (up to 50% in the Central Federal District on the results of the survey and official statements of educational institutions about the state of material and technical equipment) can be upgraded according to the modern requirements and standards. This upgrade allows to minimize the cost of funds, it is beneficial for educational institutions. At the same time, the availability of laboratory equipment, hardware capabilities of which allow to create a modern high-tech research jobs for scientists and students. In this regard, the process of upgrading of basic laboratory equipment is relevant technical and socio-economic problems. This paper describes the results of upgrading in the microbiological laboratory. Added features greatly expand the use of the microscope and modern element base allows to upgrade with minimal expense. The upgrade can be similarly applied for a large list of basic medical laboratory equipment. The proposed modernization project aimed at the implementation of the orders of the President of the Russian Federation and the Government of Russia on "Development of youth policy and the active involvement of young people in scientific and technical activities".

Key words: microscope, upgrade, digital control system, single board computer.

Цель исследования – разработка проектного плана апгрейда базового лабораторного оборудования с последующим инженерно-техническим и программным сопровождением для создания высокотехнологичных научно-исследовательских рабочих мест в области клеточной биологии.

Базовое финансирование научной деятельности в ВУЗах для практических и исследовательских целей не позволяет приобретать в достаточном количестве современное высокотехнологичное лабораторное оборудование. В то же время, элементы базового лабораторного оборудования, разработанные по большей части в период 1970-1980х гг. (до 50% по ЦФО – результаты опроса и официальная отчётность учебных учреждений о состоянии материально-технической базы) путём модернизации и апгрейда могут быть улучшены до уровня современного оборудования, отвечающего всем мировым требованиям и стандартам.

Материалы и методы исследования. Научной группой филиала «НИУ «МЭИ» в г. Смоленске предложен проект апгрейда микробиологического микроскопа МББ-1А, который был выпущен в 1973 году. Данное устройство можно обнаружить в ряде медицинских учебных заведений России и стран СНГ. Особенностью модели можно назвать высококачественную оптику Zeiss, которая устанавливалась в ряд микробиологических микроскопов. В настоящее время профессиональные микроскопы во многом имеют более простые пластиковые линзы, заметно снижающие качество наблюдаемого объекта.

Было составлено техническое задание, согласно которому, микроскоп после очистки и смазки должен содержать необходимые модули, способные передавать с предметного столика потоковое видео в режиме реального времени и изменяемой частоте кадров на проектор или монитор по проводному и беспроводному каналу, а также содержать пакет программных средств для обработки данных. Указанные требования позволят лектору демонстрировать предметный столик для аудитории обучающихся, молодому учёному и исследователю сохранять и обрабатывать данные, транслировать изображения через сеть *Internet* для удалённого обучения и работы.

В модернизированный микроскоп установлена микропроцессорная система управления с модулем системы технического зрения с функциями обработки изображений и видео и передачи потоковых данных по радиоканалу. Все детали корпуса выполнены путём печати на 3D-принтере. Сконструирована собственная система технического зрения на базе IPS-матрицы, позволяющей добиваться высококачественного видеоизображения с кратностью до 2000K, без потери качества. Присутствует опция цифрового увеличения, цветной коррекции, подавления шумов, баланс белого. Установлен радиомодуль для трансляции видео с предметного столика по сети *Internet*

на указанный сетевой адрес или ресурс. Сконструирована собственная система регулируемой подсветки предметного столика. Разработано новое программное обеспечение, в т. ч. для управления светодиодной яркостью подсветки и изменения светового диапазона. Максимальное разрешение в режиме видео – 1920×1080 пикселей (*Full HD*), в режиме покадровой съёмки – 2592×1944 пикселей (*2K Ultra HD*). Вывод изображения: порт *HDMI*, трансляция по радиоканалу 802.11 *b/g/n*, передача через интерфейс *Ethernet* 150 МБ/с. Присутствует ручная и цифровая автоматическая коррекция изображения, подавление шумов, автовыравнивание цветовой коррекции, автофокусировка в доступном приближении. Внешний вид модернизированного микроскопа представлен на рис. 1, пример полученных изображений – рис. 2.

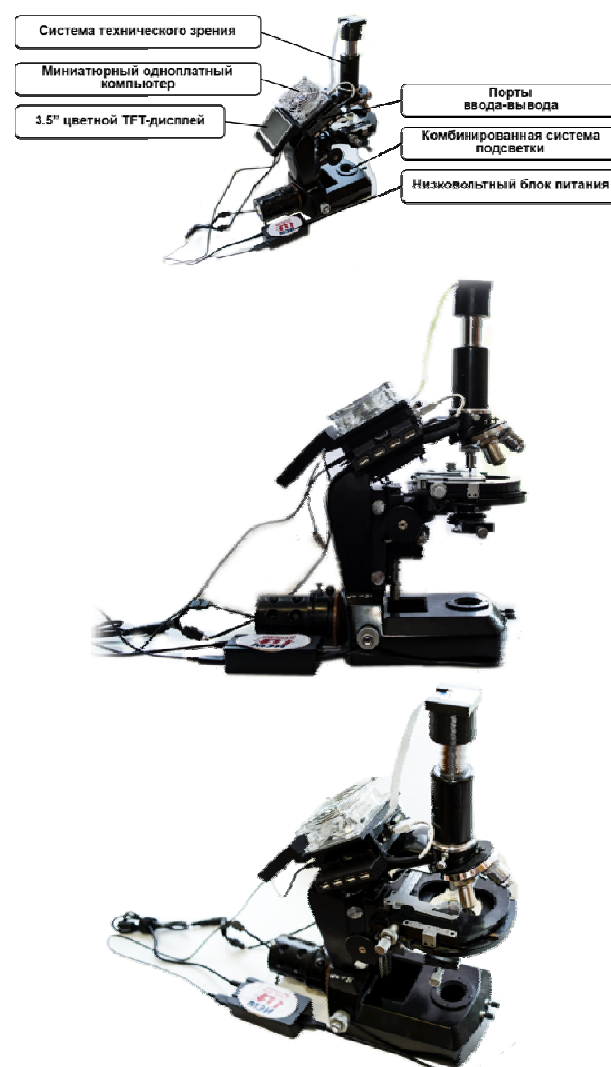


Рис. 1. Внешний вид лабораторного микроскопа МББ-1А NZL-M1

В процессе апгрейда микроскопа и передаче его заказчику предусмотрена программная и техническая поддержка проекта в течении всего срока эксплуатации оборудования. В том числе, разработчики готовы выполнить дополнительную калибровку, настройку и

установку новых модулей и узлов в оборудование уже после начала эксплуатации, если того требует заказчик. Цена проведённого апгрейда 10 000 рублей. В настоящее время выполнено несколько заказов на апгрейд лабораторных микроскопов различных классов по подобной технологии [1].

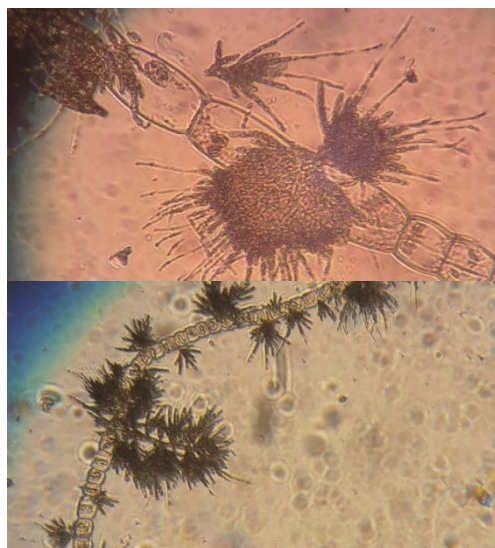


Рис. 2. Трансляция на монитор видео в разрешении 1920x1080 pi. Кратность 500X

Проведено сравнение микроскопа МББ-1А NZL-M1 с существующими на рынке 2014 года микробиологическими микроскопами со схожими характеристиками (табл. 1). Согласно табличным данным, модернизированное устройство не уступает в основных технических характеристиках, а в ряде показателей превосходит существующие решения (лучшие массогабаритные характеристики, экологичность, энергоэффективность и др.). В процессе технического поиска были проанализированы все ценовые диапазоны микробиологических лабораторных микроскопов. Наиболее популярные (до 45 000 рублей) на сегодняшний день (согласно статистикам сайтов продаж) лабораторные микроскопы, такие как *Olympus BX-53*, Биомед 6ПР-1, *LEVENHUK 850B* и другие не имеют гибкой системы управления, функций захвата и обработки фото и видео вывода, а, следовательно, не могут быть рассмотрены на ряду с представленными в табл. [2].

В настоящее время в ЦФО практически отсутствуют фирмы-разработчики, готовые проводить апгрейд устаревающего лабораторного оборудования, в том числе микроскопов. Кроме того, закупка дорогостоящего оборудования производства зарубежных компаний не всегда предусматривает техническую и программную поддержку поставляемого устройства. Смоленскими разработчиками уже составлен ряд эскизных проектов модернизации и апгрейда не только разнообразных микроскопов, но и иного базового лабораторного оборудования: термостатов,

микротомов, микроманипуляторов, рН-метров, ионо-метров, центрифуг, водяных бань, криостатов, учебных стендов и др. [3]. Проведённое сравнение с оборудованием, имеющим схожие характеристики, показало, что процесс модернизации обойдётся организации-заказчику в несколько раз дешевле, нежели покупка нового дорогостоящего оборудования. Апгрейд любого из типов оборудования согласно экономическим расчётам обойдётся для заказчика не более 25 000 р., включая последующее программное и техническое сопровождение.

Таблица 1

Технические характеристики модернизированного микроскопа в сравнении с современными решениями

Устройство	МББ-1А NZL-M1	Nikon Eclipse 80i	B&D 50X-2500X	BIOIMAGER BS2080A
Система управления	Ручная настройка и программирование встроенного компьютера	Требуется подключение к ОС Windows	Требуется подключение к ОС Windows	Требуется подключение к MAC OS
Интерфейсы	HDMI, USB, видео RCA, I2C, Ethernet, JTAG, SPI	USB, UART	USB, Ethernet	Ethernet, USB, UART, HDMI
Оптическая система	Матрица 5 Мп Максимальное разрешение видео: 1920x1080 pi (Full HD) Максимальное разрешение фотографии 2592x1944 pi Кратность: 2000X Цифровой, автоматический и ручной зум	Матрица 5 Мп Максимальное разрешение видео: 1280 x 720 pi (HD) Максимальное разрешение фотографии 1600x1200 pi Кратность 600X Цифровой зум с ручной коррекцией	Матрица 5 Мп Максимальное разрешение видео: 1280 x 720 pi (HD) Максимальное разрешение фотографии 1600x1200 pi Кратность 600X Цифровой автоматический зум	Матрица 1.2 Мп Максимальное разрешение видео: 1920x1080 pi (Full HD) Максимальное разрешение фотографии 2592x1944 pi Кратность: 1000X Цифровой, автоматический и ручной зум
Подсветка	LED, 48 светодиодов переменной яркости свечения	LED, 100 светодиодов переменной яркости свечения	LED, 36 светодиодов переменной яркости свечения	LED, 50 светодиодов переменной яркости свечения
Цена	10 000 рублей (в сумму входит: апгрейд устройства, смазка, настройка, тестирование)	451 000 рублей	307 000 рублей	427 000 рублей

Предложенный проект модернизации напрямую направлен на выполнение предписаний Президента Российской Федерации и Правительства России по «Развитию молодёжной политики и вовлечению активной молодёжи в научно-техническую деятельность». Реализация проекта позволит выполнить следующие законодательные нормативы:

– создание новых рабочих мест для специалистов в области техники;

– создание высокотехнологичных научных мест для молодых учёных;

– создание и модернизация устаревающего лабораторного оборудования для малобюджетных образовательных учреждений;

– поддержка научной деятельности среди молодёжи и повышение её интереса путём внедрения в образовательный процесс новых современных технологий;

– поддержка молодых новаторов и практическая реализация их идей путём доступа к современным технологиям в науке и технике.

Проект основан на задачах, предусмотренных в следующих официальных документах РФ:

1. «Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020»;

2. «Стратегия инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года»;

3. «Государственная программа Российской Федерации «Развитие науки и технологий» на 2013-2020 годы».

Заключение. Высокая роль программы импортозамещения в стране ставит актуальной проблему закупки нового лабораторного оборудования. В то же время, использование современной элементной базы в области электроники позволяет с минимальными денежными затратами, доступными учебной кафедре провести качественный апгрейд существующего лабораторного оборудования и оснастить его новыми современными цифровыми функциями. Наличие высокопроизводительной лабораторной техники, с возможностью обработки в цифровой форме полученных результатов повышает качество и достоверность научных исследований и способствует вовлечению молодёжи в научную работу.

Проект отмечен рядом дипломов и сертификатов научных конференций и конгрессов. Является победителем региональной и всероссийской выставки научно-технического творчества молодёжи НТТМ-2014. Победитель международной выставки Interpoli-2014. Победитель конкурса У.М.Н.И.К.-2014.

Выводы:

1. На базе разработанного более 30 лет назад микробиологического микроскопа проведён апгрейд, позволивший значительно улучшить его технические характеристики и добавить современные функции цифровой обработки данных.

2. Разработан план апгрейда ряда элементов базового лабораторного оборудования с минимальными затратами денежных средств, включая последующее программное и техническое сопровождение.

3. Проект модернизации и апгрейда является приоритетом ряда официальных законодательных нормативов.

Литература

1. Найдёнов Е.В., Кириллова Е.А., Лещенко А.В., Рубин К.Ю., Павлюк А.И., Индыкова А.А. Создание высокотехнологичных научно-исследовательских рабочих мест в области клеточной биологии путём оптимальной модернизации и апгрейда базового лабораторного оборудования с последующим инженерно-техническим и программным сопровождением // Вестник государственной медицинской академии 2014, специальный выпуск Материалы II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» – Смоленск: Изд-во СГМА, 2014. С. 48–50.

2. Лещенко А.В., Рубин К.Ю., Павлюк А.И. Найдёнов Е.В. Модернизированный микробиологический микроскоп МББ-1А // Научно-практическая конференция с международным участием ««Инновационные идеи молодых исследователей для агропромышленного комплекса» – Смоленск, СГСХА, 2014. С. 49–53.

3. Найдёнов Е.В., Кириллова Е.А., Лещенко А.В., Рубин К.Ю., Павлюк А.И. Апгрейд микробиологического микроскопа микроскопа МББ-1А NZL-M1 // X Юбилейная Всероссийская с международным участием научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодёжь и наука», посвященная 80-летию образования Красноярского края – Красноярск, Сибирский Федеральный Университет, 2014. URL: http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2014/pdf/d03/s24/s24_019.pdf.

References

1. Naydenov EV, Kirillova EA, Leshchenko AV, Rubin KYu, Pavlyuk AI, Indykova AA. Sozdanie vysokotekhnologichnykh nauchno-issledovatel'skikh rabochikh mest v oblasti kletochnoy biologii putem optimal'noy modernizatsii i apgreyda bazovogo laboratornogo oborudovaniya s posleduyushchim inzhenerno-tekhnicheskim i programmym soprovozhdeniem. Vestnik gosudarstvenno meditsinskoy akademii 2014, spetsial'nyy vypusk Materialy II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy nauki XXI veka» – Smolensk: Izd-vo SGMA. 2014. Russian.

2. Leshchenko AV, Rubin KYu, Pavlyuk AI, Naydenov EV. Modernizirovanny mikirobiologicheskiy mikroskop MBB-1A. Nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem ««Innovatsionnye idei molodykh issledovateley dlya agropromyshlennogo kompleksa» – Smolensk, SGSKhA; 2014. Russian.

3. Naydenov EV, Kirillova EA, Leshchenko AV, Rubin KYu, Pavlyuk AI. Apgreyd mikirobiologicheskogo mikroskopa mikroskopa MMB-1A NZL-M1. Kh

Yubileynaya Vserossiyskaya s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-tehnicheskaya konferentsiya studentov, aspirantov i molodykh uchenykh «Molodezh' i nauka», posvyashchennaya 80-letiyu obrazovaniya Krasnoyars-

kogo kraia – Krasnoyarsk, Sibirskiy Federal'nyy Universitet; 2014. URL: http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2014/pdf/d03/s24/s24_019.pdf. Russian.

УДК: 615.85

DOI: 10.12737/13317

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА ОСНОВЕ ТЕЛЕСНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ПСИХОТЕРАПИИ

К.А. ЕНИН*, В.В. МАТВЕЕВА*, В.О. НИКОЛЬСКИЙ**

*«Нижегородская областная психоневрологическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»,
ул. Кащенко, д. 12 а, г Нижний Новгород, Россия, 603152

**«Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
ул. Родионова, д. 198, г Нижний Новгород, Россия, 603093

Аннотация. Применяемые к настоящему времени методы психотерапевтического воздействия для коррекции донозологических состояний лишены объективных критериев, как в выборе мишеней воздействия, так и при оценке эффективности применяемых психотерапевтических технологий. В связи с этим целью нашего исследования была психофизиологическая оценка эффективности разработанного комплекса телесно-ориентированной психотерапии. В рамках разработанной методики психотерапевтического телесно-ориентированного воздействия нами были обследованы 70 респондентов, лиц опасных профессий. Контроль курсовой эффективности осуществлялся по данным вариационной пульсометрии по Баевскому Р.М. и спектральному анализу ритма сердца; комплексу психофизиологических (методики «Простая зрительно-моторная реакция», «Реакция на движущийся объект») и психологических тестов. Применение разработанной программы комплексной психологической коррекции на основе телесно-ориентированной психотерапии, сочетающей в себе последовательные техники релаксации и мобилизации, позволяет снижать функциональное напряжение механизмов адаптации, эмоциональное напряжение и выраженность стрессовых реакций у лиц с донозологическими расстройствами, а также повышать функциональные резервы организма, функциональное состояние нервной системы и стрессоустойчивость (статистически значимая динамика показателя «Устойчивость реакции», «Суммарное отклонение от аутогенной нормы») у практически здоровых людей. Было установлено вегетостабилизирующее действие разработанного комплекса (по данным оценки вариабельности ритма сердца).

Ключевые слова: телесно-ориентированная психотерапия, вариабельность ритма сердца, регуляторные механизмы, вегетативная нервная система.

PSYCHO-PHYSIOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF A COMPREHENSIVE PROGRAM OF PSYCHOLOGICAL CORRECTION ON THE BASIS OF BODY-ORIENTED PSYCHOTHERAPY

K.A. ENIN*, V.V. MATVEEVA*, V.O. NIKOLSKII**

*Nizhny Novgorod Regional P.P. Kashchenko psycho-neurological hospital № 1,
Kashchenko Str., 12 a, Nizhniy Novgorod, Russia, 603152

**Nizhny Novgorod Regional Clinical tuberculosis dispensary, Rodionov Str., 198, Nizhniy Novgorod, Russia, 603093

Abstract. In the present time the methods of psychotherapy for correction of prenosological states have no objective criteria in the selection of targets of influence, and in evaluating the effectiveness of applied psychotherapeutic techniques. In this regard, the purpose of this study is devoted to a psycho-physiological evaluation of effectiveness of the developed complex body-oriented psychotherapy. On the basis of the developed psychotherapeutic techniques of body-oriented effects, the authors surveyed 70 respondents of dangerous professions. The exchange control efficiency was carried out according to variational pulsometry by Baevsky R. M. and spectral analysis of heart rhythm, the complex physiological and psychological methods (i.e. «Simple visual-motor reaction», «Reaction to a moving object»). The use of the developed program complex psychological correction on the basis of body-oriented psychotherapy, consisting of successive relaxation techniques and mobilization, allows to reduce a functional stress adaptation mechanisms, an emotional stress and the severity of stress reactions in persons with psycho-physiological disorders, and also to raise the functional reserves of the organism, the functional state of the nervous system and stress (statistically significant dynamics of the indicator "Stability of reaction", "Total deviation from autologous standards") in healthy people. It is stated a vegeto-stabilizing action of the developed complex (according to the assessment of HRV).

Key words: body-oriented psychotherapy, heart rate variability, regulatory mechanisms, autonomic nervous system.

В настоящее время система подготовки лиц опасных профессий предъявляет высокие требования к их физическому и психическому здоровью. Известно, что в условиях интенсивных умственных, эмоциональных и физических нагрузок начинают формироваться различные донозологические состояния [3,8]. Данные состояния, являясь обратимыми, требуют от специалистов медицинского профиля постоянного поиска и разработки немедикаментозных способов коррекции [1].

По-прежнему различные методы психотерапии, занимают ведущую роль в коррекции донозологических состояний за счет мобилизации внутренних ресурсов организма и нормализации психоэмоционального состояния [11,12]. *Телесно-ориентированная психотерапия* (ТОП), как направление современной психотерапии получает все более широкое применение в медико-психологической реабилитации лиц опасных профессий, так как позволяет при последовательном и целенаправленном применении ряда упражнений снижать психоэмоциональное напряжение, повышать физическую и психическую активность [5,6,9,10,13,14].

Цель исследования – оценка эффективности разработанной программы комплексной психологической коррекции на основе телесно-ориентированной психотерапии в коррекции функциональных резервов организма у лиц опасных профессий.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач нами были обследованы 70 респондентов, лиц мужского пола в возрасте $23,4 \pm 0,4$ года (от 21 до 27 лет), деятельность которых проходит в условиях повышенных психоэмоциональных нагрузок. В соответствии со значением показателя *индекса напряжения регуляторных систем по Баевскому Р.М.* (ИН) [2], который позволяет оценивать степень напряжения регуляторных механизмов, все респонденты были разделены на две репрезентативные группы:

- 1) Основная группа – 20 человек, которую составили респонденты, имеющие состояние высокого напряжения регуляторных механизмов (группа «А»).
- 2) Группа сравнения (группа «Б») – 50 человек. Респонденты группы сравнения имели низкое ИН.

В диагностический комплекс исследования входила беседа с психотерапевтом. Помимо психотерапевтического обследования, для изучения личности и исходного психофункционального состояния использовался аппаратно-программный психодиагностический комплекс АПК «НС-ПсихоТест» (изготовитель ООО «Нейрософт», г. Иваново) [7]. Данный комплекс предназначен для интегральной оценки уровня развития основных профессионально важных качеств, психологических и психофизиологических свойств и характеристик функционального состоя-

ния по результатам выполнения тестовых заданий и их комбинаций.

Психическое состояние оценивалось по результатам методик: «Простая зрительно-моторная реакция», «Реакция на движущийся объект», анализа variability ритма сердца методом коротких участков электрокардиограммы, записанных в течение 5-ти минут [2] и психологического теста (цветовых выборов М. Люшера). Общая оценка *функциональных резервов организма* (ФРО) лиц опасных профессий осуществлялась на основе интегрального показателя, который рассчитывался с учетом спецификации данной тестовой батареи [7].

Психофизиологическое обследование проводилось дважды: до начала курса психотерапевтического воздействия (с диагностической целью) и повторно (с целью оценки эффективности психотерапевтического комплекса).

Математический анализ результатов проводили пакетом статистических программ SPSS 17.0 с использованием методов описательной статистики. Уровень статистической значимости был принят $\leq 0,05$.

Характеристика метода коррекции. Методом рандомизации все респонденты первой (группа «А») и второй (группа «Б») групп были разделены в зависимости от наличия психокоррекционного воздействия на опытную: «А 1» – 11 человек и «Б 1» – 25 человек и контрольную: «А 2» – 9 человек и «Б 2» – 25 человек. Всего 36 человека в рамках экспериментального метода коррекции получили психотерапевтическое воздействие. Контрольная подгруппа составила 34 человека.

Психотерапевтическое воздействие осуществлялась на базе психотерапевтического кабинета дневного стационара. Тренинг проводился по разработанной программе на основе ТОП.

Протокол психотерапевтического воздействия, включает шесть модулей:

- 1) диагностический модуль;
- 2) психообразовательный модуль;
- 3) модуль, направленный на создание у занимающихся в группе намерения к общему взаимодействию, сплочению группы;
- 4) модуль, направленный на создание у занимающихся навыка психоэмоционального расслабления;
- 5) модуль, направленный на работу с уровнем тревоги и агрессии;
- 6) модуль, направленный на профилактику снижения ФРО.

Занятия проводились групповым методом по 30-40 минут продолжительностью 10-12 дней, с соблюдением основных принципов психотерапевтической групповой работы [4].

Результаты и их обсуждение. При первичном исследовании психического статуса у респондентов группы «А», выявлены признаки снижения психиче-

ской адаптации, которые отражались в виде жалоб на утомляемость, нестойкие нарушения сна, раздражительность, неприятные телесные и болевые ощущения различной локализации, беспричинную тревожность, снижения работоспособности. При психофизиологическом исследовании, обнаружены признаки повышенного функционального напряжения механизмов адаптации, которые проявлялись напряжением регуляторных систем адаптации, задействованием в стрессе не эргономического типа реагирования, рассогласованности процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

Оценка состояния вегетативной нервной системы осуществлялась по результатам вариационной пульсометрии по Баевскому Р.М. и спектральному анализу сердечного ритма. Как видно из табл. 1 у респондентов группы «А 1» после курса психотерапевтического тренинга отмечено увеличение показателя *общей мощности волн* (Тр) с $993 \pm 51,09$ Гц/мс² до $3778,44 \pm 147,837$ Гц/мс², что свидетельствует о возможности метода достоверно повышать ФРО ($p < 0,05$).

у.е. до $99,12 \pm 4,35$ у.е. подтвердило возможность метода ТОП оптимизировать психоэмоциональное состояние организма за счет стабилизации вегетативной нервной системы (табл. 2).

Таблица 3

Сравнительная динамика показателей процессов возбуждения и торможения по данным теста «Реакция на движущийся объект» у респондентов основной группы

Показатель	«А 1»			«А 2»		
	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p
Число точных реакций, абс.ч.	18,11±2,43	8,23±1,3	0,002*	20,92±1,13	21,22±1,00	0,77
Число запаздываний, абс.ч.	4,6±0,17	10,6±2,23	0,03*	4,48±0,66	4,44±1,00	0,008
Количество отрицательных реакций	32,7±5,1	21,7±2,9	0,041*	29,8±1,09	30,4±1,42	0,7
Количество положительных реакций	20,3±4,2	28,2±2,7	0,049*	23,24±1,091	23,64±1,417	0,77
Направление	- 64,1±2,15	12,3±1,26	0,002*	- 17,92±0,65	- 17,84±0,85	0,99

Таблица 1 Примечание: * – статистическая значимость $p \leq 0,05$

Сравнительная динамика показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца у респондентов основной группы

Показатель	«А 1»			«А 2»		
	До воздействия M±m	После воздействия M±m	P	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p
ТР, мс ²	993,9±51,09	3778,44±147,837	0,002*	1091,9±135,55	1313,8±166,57	0,48
HF, мс ²	136,5±11,38	718,66±46,363	0,0021*	143,33±12,18	133,33±11,8	0,44
LF, мс ²	447±19,2	1682±89,73	0,003*	546±17,2	577±17,2	0,55
LF/HF	6,51±0,378	3,82±0,304	0,012*	5,24±0,276	6,15±0,212	0,22
%HF	12,03±6,42	20,88±12,16	0,002*	11,84±0,91	12,3±0,89	0,43
%LF	48,25±7,54	40,36±8,67*	0,049*	47,19±7,12	46,94±9,11	0,32
%VLF	39,71±8,33	38,75±15,75	0,09	36,49±11,87	37,79±9,57	0,23

Примечание: * – статистическая значимость $p \leq 0,05$

Сравнительная динамика показателей вариационной пульсометрии по Баевскому Р.М. у респондентов основной группы

Показатель	«А 1»			«А 2»		
	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p
ВР, с	0,246±0,106	0,59±0,35	0,002*	0,242±0,37	0,240±0,166	0,48
ИН, у.е.	247,27±13,65	55,57±25,55	0,003*	143,33±12,18	241,35±10,8	0,061
ПАПР, у.е.	88,15±31,08	49,84±18,60	0,005*	96,37±15,2	78,44±17,2	0,55
ВПР, у.е.	7,521±3,08	2,81±1,07	0,049*	8,32±0,19	7,63±0,21	0,22
ИВР, у.е.	337,51±14,53	99,12±4,35	0,002*	374,47±0,91	339,94±0,89	0,23

Примечание: * – статистическая значимость $p \leq 0,05$

Кроме того, к концу курса ТОП у респондентов опытной группы отмечалось снижение *индекса вагосимпатического взаимодействия* (Lf/Hf) в 1,7 раза ($p < 0,05$), а также нормализация показателей структуры волн сердечного ритма. На долю Lf -волн пришлось $40,3 \pm 8,67\%$, Hf -волн – $20,88 \pm 12,16\%$, VLF -волн – $38,75 \pm 15,75\%$. Выявленное снижение показателя «Индекс вегетативного равновесия» ИВР с $337,51 \pm 14,53$

Как видно из табл. 2 после проведенного курса психотерапевтического тренинга в основной группе отменено статистически значимое снижение индексов: *показатель активности процессов регуляции* (ПАПР), *вегетативный показатель ритма* (ВПР) и ИН, отражающих взаимоотношение регуляторных механизмов при $p < 0,05$.

У респондентов основной группы на фоне проведения ТОП (табл. 3) отмечалась статистически значимая положительная динамика показателей, отражающих сбалансированность процессов торможения и возбуждения центральной нервной системы.

Таблица 2

К концу курса ТОП у респондентов опытной группы по данным методики «Простая зрительно-моторная реакция» отмечалась статистически значимое увеличение показателя «Функциональный уровень системы», который составил $4,527 \pm 0,104$ у.е., что соответствует высоким функциональным возможностям нервной системы ($p < 0,05$).

Данные психологического теста М. Люшера также подтвердили возможность методики ТОП оптимизировать функциональное состояние организма за счет психоэмоционального компонента, что отражено в табл. 4.

У лиц, имеющих низкое значение ИН, в ходе клинической беседы с психотерапевтом отсутствовали жалобы, психофизиологические показатели находились в пределах нижней границы нормы, делая

тем самым относительно благополучный общий психофизиологический профиль.

Таблица 4

Сравнительная динамика показателей теста М. Люшера у респондентов основной группы

Показатель	«А 1»			«А 2»		
	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p	До воздействия M±m	После воздействия M±m	p
Суммарное отклонение от аутогенной нормы	24,12±3,48	9,56±2,60	0,001*	23,88±3,14	22,25±3,45	0,27
Вегетативный коэффициент	0,734±0,02	1,57±0,06	0,006*	0,813±0,029	0,863±0,029	0,1
Вегетативный баланс	5,61±0,94	-7,23±0,31	0,001*	-0,188±0,454	-0,75±0,54	0,85

Примечание: * – статистическая значимость $p \leq 0,05$

По данным оценки вариабельности ритма сердца в опытной группе «Б 1» после проведенного курса психокоррекционных мероприятий отмечалось статистически значимая нормализация показателей мощности спектра волн сердечного ритма. Так, на долю Lf-волн пришлось 28,524±2,37%, на долю Hf-волн – 41,204±3,82%, Vlf-волн – 30,272±2,87% по сравнению с контролем $p < 0,05$. К концу курса ТОП у респондентов опытной подгруппы показатель Lf/Hf уменьшился и составил: 1,0644±0,196 у.е. ($p < 0,05$). В контроле достоверной разницы показателя Lf/Hf не наблюдалось.

Кроме того, после проведенного курса целенаправленной ТОП у респондентов опытной группы «Б 1» отмечалось статистически значимое повышение показателя Tr с 5004,20±625,711 Гц/мс² до 7007,6±847,698 Гц/мс² ($p < 0,05$). В контрольной группе достоверной разницы показателя Tr не наблюдалось ($p < 0,05$).

Также в опытной группе «Б 1» отмечалась статистически значимое снижение показателя ИН с 69,676±10,696 у.е. до 35,916±5,099 у.е. ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

После проведения курса ТОП по данным методики «Простая зрительно-моторная реакция» отмечалось статистически значимое увеличения показателя «Устойчивость реакции» до 2,185±0,114 у.е. ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможности метода улучшать функциональное состояние нервной системы. У респондентов контрольной группы достоверной разницы показателя не наблюдалось.

К концу курса ТОП у респондентов опытной группы по данным психологического теста М. Люшера показатель «Суммарного отклонения от аутогенной нормы» уменьшился 1,4 раза с 14,48±1,330 до 10,92±1,218 ($p < 0,05$). В контроле достоверной разницы не наблюдалось.

Выводы:

1. Применение разработанной программы комплексной психологической коррекции на основе телесно-ориентированной психотерапии позволяет

оптимизировать функциональное состояние организма за счет достоверно положительного влияния на взаимоотношение регуляторных механизмов, снижение напряжения регуляторных систем, вегетостабилизирующего действия.

2. Проведенное исследование показало возможность программы коррекции на основе телесно-ориентированной психотерапии нормализовать психоэмоциональный статус организма за счет уменьшения эмоционального напряжения и выраженности стрессовых реакций, а также сбалансированности процессов торможения и возбуждения в центральной нервной системе.

3. Курс психокоррекционных мероприятий повышает функциональные резервы организма, функциональное состояние нервной системы и стрессоустойчивость (статистически значимая динамика показателя «Устойчивость реакции», «Суммарное отклонение от аутогенной нормы») у практически здоровых людей.

Литература

1. Бобровницкий И.П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и повышения функциональных резервов в сфере восстановительной медицины: учебник по восстановительной медицине / Под ред. А.Н. Разумова, И.П. Бобровницкого, А.М. Василенко. М.: Восстановительная медицина, 2009. 648 с.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в доназологическую диагностику. М.: Медицина, 2008. 220 с.
3. Дмитриева Т.Б., Вялков А.И., Маховская Т.Г. Неврозы: Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у лиц, работающих с психофизическим напряжением: (Клинико-организационные аспекты лечения, реабилитации, профилактики). М.: Миклош, 2009. 536 с.
4. Карвасарский, Б.Д. Психотерапия : учеб. для вузов. СПб.: Питер, 2007. 672 с.
5. Курц Р. Телесно-ориентированная психотерапия. Метод Хакоми. М.: Независимая фирма «Класс», 2004. 304 с.
6. Лоуэн А. Депрессия и тело. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 384 с.
7. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново, 2012. 216 с.
8. Погодина Т.Г., Зуйкова А.А., Балчугов В.А. Основы медико-психологической реабилитации лиц опасных профессий. Нижний Новгород, 2007. С. 5–11, С. 70–71.
9. Прякина М.В., Голуб Я.В. Возможности использования палсинга, светозвуковой и музыкальной стимуляции в коррекции нервно-психической дезадаптации сотрудников ОВД // Вестник психотерапии. 2012. № 42(47). С. 85–93.

10. Райх В. Характероанализ: Техника и основные положения для обучающихся и практикующих аналитиков. М.: «Когито-Центр», 2006. 368 с.

11. Сандомирский М.Е. Защита от стресса. Телесные технологии. СПб.: Питер, 2008. 256 с.

12. Сандомирский М.Е. Психосоматика и телесная психотерапия: практическое руководство. М.: Независимая фирма «Класс», 2005. 592 с.

13. Сергеева Л.С. Телесно-ориентированная психотерапия. Хрестоматия СПб., 2000. 290 с.

14. Яковлев С.В. Групповая интегративная телесно-ориентированная психотерапия затяжных депрессивных и тревожных расстройств: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2009. 24 с.

References

1. Bobrovnitskiy IP. Metodologicheskie aspekty razrabotki i vnedreniya novykh tekhnologiy otsenki i povysheniya funktsional'nykh rezervov v sfere vosstanovitel'noy meditsiny: uchebnik po vosstanovitel'noy meditsine. Pod red. A.N. Razumova, I.P. Bobrovnitskogo, A.M. Vasilenko. Moscow: Vosstanovitel'naya meditsina; 2009. Russian.

2. Baevskiy RM, Berseneva AP. Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku. Moscow: Meditsina; 2008. Russian.

3. Dmitrieva TB, Vyalkov AI, Makhovskaya TG. Nevrozy: Somatoformnaya disfunktsiya vegetativnoy nervnoy sistemy u lits, rabotayushchikh s psikhofizicheskim napryazheniem: (Kliniko-organizatsionnye aspekty lecheniya, rehabilitatsii, profilaktiki). Moscow: Miklosh'; 2009. Russian.

4. Karvasarskiy BD. Psikhoterapiya: ucheb. dlya vuzov. SPb.: Piter; 2007. Russian.

5. Kurts R. Telesno-orientirovannaya psikhoterapiya. Metod Khakomi. Moscow: Nezavisimaya firma «Klass»; 2004. Russian.

6. Louen A. Depressiya i telo. Moscow: EKSMO-Press; 2002. Russian.

7. Mantrova IN. Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoy i psikhologicheskoy diagnostike. Ivanovo; 2012. Russian.

8. Pogodina TG, Zuykova AA, Balchugov VA. Osnovy mediko-psikhologicheskoy rehabilitatsii lits opasnykh professiy. Nizhniy Novgorod; 2007. Russian.

9. Pryakhina MV, Golub YaV. Vozmozhnosti ispol'zovaniya palsinga, svetozvukovoy i muzykal'noy stimulatsii v korrektsii nervno-psikhicheskoy dezadaptatsii sotrudnikov OVD. Vestnik psikhoterapii. 2012;42(47):85-93. Russian.

10. Raykh V. Kharakteroanaliz: Tekhnika i osnovnye polozheniya dlya obuchayushchikhsya i praktikuyushchikh analitikov. Moscow: «Kogito-Tsentr»; 2006. Russian.

11. Sandomirskiy ME. Zashchita ot stressa. Telesnye tekhnologii. SPb.: Piter; 2008. Russian.

12. Sandomirskiy ME. Psikhosomatika i telesnaya psikhoterapiya: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Nezavisimaya firma «Klass»; 2005. Russian.

13. Sergeeva LS. Telesno-orientirovannaya psikhoterapiya. Khrestomatiya SPb.; 2000. Russian.

14. Yakovlev SV. Gruppovaya integrativnaya telesno-orientirovannaya psikhoterapiya zatyazhnykh depressivnykh i trevozhnykh rasstroystv [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

УДК: 616.079.4

DOI: 10.12737/13318

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ ПОРТРЕТНЫМ МЕТОДОМ

А.П. ЯСТРЕМСКИЙ*, А.И. ИЗВИН*, А.Г. САННИКОВ*, Н.С. СОКОЛОВСКИЙ*

*Тюменский государственный медицинский университет, ул.Одесская д.54, Тюмень, Россия, 625023

**ООО «Фирма Коста», ул. Захарьевская 25, г.Санкт-Петербург, Россия, 191123

Аннотация. На современном этапе диагностика острых заболеваний глотки является актуальной проблемой. Использование информационных систем представляет новые возможности дифференциальной диагностики этих заболеваний. Нами разработана экспертная система, поддержки принятия решений на основе портретного метода. На первом этапе своей работы (выборка пациентов – 303), с целью более углубленного анализа мы ранжировали крупные нозологические формы заболеваний; «паратонзиллярные абсцессы», «парафарингеальные абсцессы», разбивая их на следующие клинические варианты: правосторонний паратонзиллярный абсцесс, левосторонний паратонзиллярный абсцесс, правосторонний паратонзиллит, левосторонний паратонзиллит, двухсторонний паратонзиллярный абсцесс, левосторонний парафарингит, правосторонний парафарингит, левосторонний парафарингеальный абсцесс, правосторонний парафарингеальный абсцесс.

С целью систематизации представленных нозологий использованы разработанные электронные пособия, «Карта обследования пациентов с заболеваниями глотки», «Редактор базы знаний заболеваний глотки», «Семиотика заболеваний глотки». В дальнейшем, в соответствии со значимостью симптомов расставлены коэффициен-

ты [0.75; 1.0; 1.5]. Проведено тестирование экспертной системы, представленное в виде трёх интераций где показан процент ошибочных диагнозов.

Во-второй части своего исследования проведён добór пациентов (173), мы использовали крупные элементы, представленные следующими нозологическими единицами, «паратонзиллит», «парафарингит», острый фарингит и острый тонзиллит. Таким образом объединены две выборки пациентов в одну более крупную (476). В портретах вновь включенных заболеваний эмпирически расставлялись коэффициенты значимости [0.75; 1.0; 1.5; 2.0]. Проведённые расчёты новой выборки представленные двумя интерациями, показали меньший процент ошибочных диагнозов выставленных (экспертной системой) в сравнении с предыдущими.

Ключевые слова: информационные технологии, портретный метод разработки экспертной системы, коэффициенты значимости признаков, острые заболевания глотки, паратонзиллярный абсцесс, парафарингеальный абсцесс, острый фарингит, острый тонзиллит.

THE DEVELOPMENT OF THE EXPERT SYSTEM ACCORDING TO THE PORTRAIT METHOD FOR DIAGNOSIS OF ACUTE PHARYNGEAL DISEASES

A.P. YASTREMSKY*, A.I. IZVIN*, A.G. SANNIKOV*, N.S.SOKOLOVSKY**.

**Tyumen State Medical Academy, Odesskay Str., 54, Tyumen, Russia, 625023*

***LLC Firm Costa, Zakhariyevskaya Str., 25, St.Petersburg, Russia, 191123*

Abstract. The diagnostics of acute pharyngeal diseases is an actual problem nowadays. The use of informative systems presents new possibilities for differential diagnostics of these diseases. The expert system of accepting decisions supporting on the basis of the portrait method was developed. At the first stage of this study (including 297 patients), the authors ranked the major nosological forms of diseases; "paratonsillar abscesses", "parapharyngeal abscesses", dividing them into the following clinical options: right-sided paratonsillar abscess, left-sided paratonsillar abscess, right-sided paratonsillitis, left-sided paratonsillitis, bilateral paratonsillar abscess, left-sided parapharyngitis, right-sided parapharyngitis, left-sided parapharyngeal abscess, right-sided parapharyngeal abscess.

To systematize the presented nosologies, the authors used the developed electronic manuals "The form of the examination of the patients with pharyngeal diseases", "The editor of the knowledge base of pharyngeal diseases", "The semiotics of pharyngeal diseases". Further, in accordance with the significance of symptoms, the authors determined the coefficients [0.75; 1.0; 1.5] and tested expert system, presenting it in the form of three integrations showing the percentage of wrong diagnoses.

179 patients were included in the second part of this study. The authors used the major nosological forms: "paratonsillitis, parapharyngitis, acute pharyngitis and acute tonsillitis". Thus, the authors combined two samples of patients in one larger (496 patients), they empirically exhibited coefficients significance [0.75; 1.0; 1.5; 2.0] in the portraits of the newly included diseases, calculated a new selection, presenting it in two integrations with lower proportion of incorrect diagnoses in comparison with the previous diagnoses.

Key words: information technologies, portrait method of the expert system development, coefficient significance of signs, acute pharynx disorders, paratonsillar abscess, parapharyngeal abscess, acute pharyngitis, acute tonsillitis.

Введение. В настоящее время информатика превратилась в мощную отрасль технического обеспечения медицины, охватывающую принципиально различные медицинские знания. Применение методов математического анализа позволяет существенно повысить качество и рациональность медицинской диагностики и лечения больных [2-4,11,16]. Возможности систем по мониторингу и анализу ситуации позволили наделить информационно-аналитические системы новым ценным свойством, т.е. из средства сбора и хранения медицинских данных превратить в инструмент врача для поддержки диагностики, терапии и реабилитации пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с патологией ЛОР-органов [5,8].

В современной клинической деятельности всё больше ситуаций, в которых врач – оториноларинголог обязан действовать строго заданным образом, в

соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и регламентирующими документами. По-прежнему остаётся актуальным своевременная и ранняя диагностика острых заболеваний глотки, таких как паратонзиллярные и окологлоточные абсцессы. Своевременно не диагностированные и не адекватно леченные, такие заболевания дают высокий процент летальности в результате развития медиастинита, сепсиса и других тяжёлых осложнений [1,5-7,9,10].

В некоторых регионах нашей страны отдалённость населённых пунктов, зачастую отсутствие отоларингологов, перекладывает задачу постановки диагноза на других специалистов – хирургов, врачей скорой помощи, семейных врачей. Это усложняет задачу быстрой постановки ЛОР-диагноза, назначения адекватного лечения и требует разработки *систем поддержки принятия решений* (СППР) [4].

Цель исследования – разработка экспертной системы диагностики острых заболеваний глотки портретным методом, включая сбор, систематизацию и анализ признаков острых заболеваний глотки.

Материалы и методы исследования. Работа велась в несколько этапов. На первом этапе на основе выборки 303 законченных клинических случаев больных, пролеченных на базе ГЛПУ ТО ОКБ №2 (2006-2008 гг.), были определены признаки острых заболеваний глотки.

Возраст пациентов составлял от 19 до 80 лет. Из них по половым признакам пациенты распределялись следующим образом: мужчин – 189, женщин – 114. С целью углублённого анализа острый паратонзиллит (J36) и парафарингит (J39) были разбиты на следующие клинические варианты: правосторонний паратонзиллярный абсцесс – 96 пациентов, левосторонний паратонзиллярный абсцесс – 116, правосторонний паратонзиллит – 26, левосторонний паратонзиллит – 30, двусторонний паратонзиллярный абсцесс – 9, правосторонний парафарингеальный абсцесс – 3, правосторонний парафарингит – 8, левосторонний парафарингеальный абсцесс – 3, левосторонний парафарингит – 12.

Для сбора информации о клинических случаях и приведения ее к формализованному виду использовалась разработанная нами автоматизированная система «Карта обследования пациентов с заболеваниями глотки» (регистрационный номер 2010613489 Роспатента от 28 мая 2010)[12]. Полученные сведения обрабатывались, и с помощью разработанной ранее автоматизированной системы «Редактор базы знаний заболеваний глотки» (регистрационный номер 2010613472 Роспатента от 27 мая 2010) переносились в базу знаний [13].

База знаний «Семиотика заболеваний глотки» (регистрационный номер 2010620304 Роспатента от 27 мая 2010) хранит номер истории болезни, диагноз и его код по системе МКБ-10, а также информацию о клинической картине (наличии набора признаков) каждого отдельного клинического случая [14]. С целью представления симптомов использовалась древовидная архитектура данных.

Для проведения расчетов была разработана «Экспертная система дифференциальной диагностики острых заболеваний глотки портретным методом» (регистрационный номер 2014610004 Роспатента от 09 января 2014) [15].

Все базы данных созданы с использованием СУБД FireBird 1.5. Разработка проводилась на языке Delphi (Embarcadero DelphiXE4).

Экспертная система (ЭС), основана на портретном методе, сравнивает наборы признаков заболевания конкретного пациента с эталонным набором симптомов данного заболевания. Коэффициенты значимости симптомов всех признаков заболевания подбираются эмпирически экспертом предметной

области [4]. В своей работе ЭС опирается на данные эксперта, представленные в виде матрицы размером 9x435, каждый элемент в столбце (симптомы в разных нозологических единицах) влияет на другие элементы столбца. Связь столбцов вытекает из оценки патогномичности симптома. Эта оценка всегда относительно других заболеваний в рассматриваемом наборе признаков. Ее численное выражение так же соотносится с другими оценками в портрете.

ЭС выбирает весовые коэффициенты симптомов по портретам из файла *MSExcel*. В другом файле этого же формата содержались клинические случаи. Этот файл так же подключался к ЭС. В дальнейшем ЭС подставляет выборки из файлов в формулу (смотреть выше) и проводит расчёт. Результаты записываются в третий файл. В завершении рассчитывался процент ошибочных диагнозов по каждой нозологической единице и в целом для всего списка диагностируемых заболеваний.

Результаты и их обсуждение. В процессе работы осуществлялся поиск оптимального шага коэффициентов значимости признаков. При этом симптомы обозначались следующим образом: незначимые (0,75), значимые (1,0), патогномичные – (1,5). Если значимость симптома не имела никакого значения для данной нозологии, её значение определялось равным 0. Пример расстановки коэффициентов приведен в табл. 1.

В дальнейшем мы проводили сравнительный расчет совпадения классического портрета заболевания с конкретным клиническим случаем. Использовалась следующая формула, которая представлена ниже. При этом учитывались совпадения признаков с учётом его коэффициента значимости (1):

$$H = \frac{\sum_{j=1}^l p_j}{\sum_{k=1}^k m_i} \quad (1)$$

где, p – множество симптомов в клиническом случае, m – множество симптомов в портрете, причем такие, что, $p \in m$; k – количество симптомов в портрете; l – количество введенных симптомов, выявленных у пациента.

Диагностированным считалось заболевание, получившее наибольшее значение H , зависящее от количества совпадений признаков и их диагностической значимости.

Тестирование ЭС велось итерациями, в каждой из которых экспертным методом подбирались и уточнялись коэффициенты значимости признаков в портретах заболеваний (табл. 2).

Итерация 1. (табл. 2). Использован диапазон коэффициентов [0,75; 1,0; 1,5], (пример приведен в табл. 1). В этой итерации после расчёта с помощью приведённой выше формулы мы получили следующий результат: полное совпадение диагнозов по трём нозологическим единицам: двусторонний паратонзиллярный абсцесс, левосторонний парафарингеальный абсцесс и правосторонний парафарингеальный абсцесс, в ос-

тальных случаях процент ошибочных диагнозов выставленных ЭС составил от 7,75% до 100,00%. Общий процент ошибок составил (29,37%).

итерации (2) [0.75; 1.0; 1.5; 2.0]. Проведено повторное редактирование портретов представленных заболеваний. В отдельных нозологических единицах отме-

Таблица 1

Левосторонний парафарингеальный абсцесс (Пример весов признаков с диапазоном 0,75-1,5)

Жалобы		Боль		Лимфоузлы в правой подчелюстной области		Верхние шейные лимфатические узлы справа		Глотка	
симптом	коэффициент	симптом	коэффициент	симптом	коэффициент	симптом	коэффициент	симптом	коэффициент
Затруднение носового дыхания	0.75	при глотании слева	1.5	без особенностей	0	без особенностей	0	отёк боковой стенки слева	1.5
Недомогание	0.75	в подчелюстной области слева	1.5	безболезненны	0.75	безболезненны	0.75	инфильтрация боковой стенки слева	1.5
Головная боль	0.75	с иррадиацией в левое ухо	1.0	подвижны	0.75	подвижны	0.75	инфильтрация задней стенки	1.0
Гнусавость	1.0	с иррадиацией в зубы слева	1.5	болезненны	1.0	болезненны	1.5	отёк правого грушевидного синуса	1.0
Затруднение дыхания	1.5	в горле с обеих сторон	1.0	неподвижны	0.75	неподвижны	0.75	отёк инфильтрация левого грушевидного синуса	1.5

Результаты 1-3 итерации

Нозология	Кол-во (абс.)	Итерация 1		Итерация 2		Итерация 3	
		Кол-во ошибок (абс.)	% ошибок	Кол-во ошибок (абс.)	% ошибок	Кол-во ошибок (абс.)	% ошибок
Двухсторонний паратонзиллярный абсцесс	9	0	00,00	1	11,11	0	0,00
Левосторонний паратонзиллит	30	30	100,00	12	40,00	10	33,33
Правосторонний паратонзиллит	26	26	100,00	2	7,60	6	23,10
Левосторонний паратонзиллярный абсцесс	116	9	7,75	18	15,51	4	3,44
Правосторонний паратонзиллярный абсцесс	96	14	14,58	21	21,87	7	7,29
Левосторонний парафарингит	12	5	41,66	0	0,00	2	16,60
Правосторонний парафарингит	8	5	62,50	3	37,50	5	62,50
Левосторонний парафарингеальный абсцесс	3	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Правосторонний парафарингеальный абсцесс	3	0	0,00	0	0,00	0	0,00
ИТОГ	303	89	29,37	57	18,81	34	11,22

Итерация 2. (табл. 2). В этом случае расстановка коэффициентов значимости была представлена следующим образом: менее значимым симптомам присваивали – (0,75); значимым симптомам – (1,0); более значимым симптомам – (1,5); «ведущим симптомам – (2,0)». Проведена коррекция портрета по каждой нозологической единице (аналогичный пример представлен в табл. 1). Такие изменения позволили добиться более высокого совпадения диагнозов. Определено полное совпадение диагнозов по трём нозологическим единицам: левосторонний парафарингит, левосторонний парафарингеальный абсцесс и правосторонний парафарингеальный абсцесс, в остальных случаях процент ошибочных диагнозов, выставленных ЭС составил от 7,60 до 40,00%. Однако общий процент ошибок составил 18,81%.

Итерация 3. (Табл. 2). В этом случае расстановка коэффициентов значимости была представлена как в

Таблица 2

чен лучший результат (левосторонний паратонзиллит), однако в трёх нозологиях (правосторонний паратонзиллит, левосторонний парафарингит, правосторонний парафарингит) ЭС определила больший процент ошибок при постановке диагноза. В целом результаты работы ЭС улучшились, при расчёте система определила 11,22% ошибок.

В связи с этим результаты проведённых испытаний на данном этапе нашей работы по

созданию портрета острых заболеваний глотки привели нас к выводу о необходимости объединения исследованных вариантов в более крупные единицы «паратонзиллит» (J36) и «парафарингит» (J39).

Другим важным итогом этого этапа исследования стала возможность включения в список изучаемых заболеваний острого фарингита (J02), и острого тонзиллита (J03) ввиду схожести клинической картины, т.е. набора признаков. В выборку пациентов с острым фарингитом были отобраны пациенты с катаральной формой заболевания, в то время как выборку пациентов с острым тонзиллитом (ангиной) вошли пациенты со следующими диагнозами: катаральная, фолликулярная и лакунарная ангина.

Для проведения дальнейшего исследования было необходимо выполнить добór данных по симптоматике новых нозологических единиц. Это выполнено с помощью выборки 173 законченных клинических случаев

с острыми заболеваниями глотки по архивным данным ГЛПУ ТО ОКБ №2, на базе поликлиники за 2012 год и по данным ГБУЗ ТО ОИКБ г. Тюмень, за 2013 год. По острому тонзиллиту: набрано – 82 пациента, по острому фарингиту – 91 пациент.

Возраст пациентов составлял от 19 до 80 лет. Из них по половым признакам пациенты распределялись следующим образом: мужчин – 96, женщин – 77.

Объединенная выборка пациентов с острыми заболеваниями глотки, включает в себя 303 клинических случаев представленных выше, и 173 клинических случаев с острыми фарингитами и тонзиллитами (476).

В портретах вновь включенных заболеваний эмпирически расставлялись коэффициенты значимости аналогично 3-й итерации в диапазоне [0.75; 1.0; 1.5; 2.0]. Кроме того, были отредактированы коэффициенты значимости по ранее включённым нозологическим единицам. Результаты расчётов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты 4;5 итерации

Нозология	Кол-во. (абс.)	Итерация 4		Итерация 5	
		Кол-во ошибок (абс.)	% ошибок	Кол-во ошибок (абс.)	% ошибок
Паратонзиллит	277	47	16,96	21	7,58
Парафарингит	26	7	26,92	3	11,53
Острый тонзиллит	82	16	19,51	9	10,97
Острый фарингит	91	17	18,68	7	7,69
Итог.	476	87	18,27	40	8,40

Итерация 4. (табл. 3). Диапазон коэффициентов значимости [0.75; 1.0; 1.5; 2.0]. Наилучший результат в данной итерации получен при диагностике паратонзиллитов. В остальных случаях процент ошибочных диагнозов, выставленных ЭС, составил от 16,96 до 26,92%. В итоговом значении процент ошибочных диагнозов составил 18,27%.

Итерация 5.(табл. 3). Выбран тот же диапазон коэффициентов значимости, как в итерации (4). Проведено редактирование портретов нозологических единиц, где выявлены ошибки. При диагностике в данной итерации система показала несколько лучший результат, чем в предыдущей. Процент ошибочных диагнозов выставленных ЭС составил от 7,58-11,53%. Общий процент ошибок 8,40%.

Дальнейшие корректировки значимости признаков заболеваний не привели к каким-либо существенным изменениям точности диагностики в ЭС.

Выводы:

1. На основании проведённых нами исследований портретный метод диагностики допускает процент ошибочных диагнозов в среднем до 8,40% для всего списка диагностируемых заболеваний, что, по нашему мнению, не обеспечивает точность и надёж-

ность постановки оториноларингологического диагноза.

2. Практическая применимость экспертных систем диагностики острых заболеваний глотки, разработанных с использованием портретного метода, имеет определённые ограничения.

Литература

1. Бобров В.М., Оказание хирургической неотложной помощи больным с острым парафарингитом // Росс. Оторинолар. 2010. №4. С. 126–132.
2. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 25–28.
3. Киликовский В.В., Медицинские системы интеллектуальной поддержки интерпретации результатов клинко-лабораторных исследований. /В.В. Киликовский, С.П. Олимпиева. // Врач и Информационные технологии. 2007. №4. С. 91–95.
4. Кобринский Б.А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении. // Врач и информационные технологии. 2010. №2 С. 38–46.
5. Назарова Г.Ф. Острый паратонзиллит и парафарингит, их хирургическое лечение: автореф. дис.. д-ра. мед. наук. М., 1965. 56 с.
6. Носуля Е.В. Диагностика в оториноларингологии. Новосибирск: СО РАН, филиал «Гео», 2005. 155 с.
7. Носуля Е.В. Паратонзиллит // Вестник оторинолар. 2013. №3. С. 65–70.
8. Портенко Г.М., Портенко Е.Г., Шматов Г.П. Информационная технология в поддержке принятия решений в оториноларингологии по тонзиллярной проблеме // Рос. Оторинолар. 2008. №3. С. 74–81.
9. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Парафарингит, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клиническая картина и современные представления о лечении // Вестн. Оторинолар. 2013. №3. С. 29–34.
10. Скудных А.С., Санников А.Г. Методика оценки клинической эффективности диагностической экспертной системы // Врач и Информационные технологии. 2007. №5. С. 49–54.
11. Ястремский А.П., Санников А.Г., Соколовский Н.С., Воронов С.В. Возможности и ограничения традиционных способов разработки экспертных систем в оториноларингологии // Медицинская наука и образование Урала. 2013. №1. С. 155–157.
12. Ястремский А.П., Санников А.Г. Соколовский Н.С. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010613489. Автоматизированная система «Карта обследования пациентов с заболеваниями глотки». 28.05.2010, выдано Федеральной

службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

13. Ястремский А.П., Санников А.Г. Соколовский Н.С. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010613472. Автоматизированная система «Редактор базы знаний заболеваний глотки». 27.05.2010, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

14. Ястремский А.П., Санников А.Г. Соколовский Н.С. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620304. «Семиотика заболеваний глотки». 27.05.2010, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

15. Ястремский А.П., Санников А.Г., Соколовский А.С. Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ №2014610004. «Экспертная система дифференциальной диагностики острых заболеваний глотки портретным методом» 09.01.2014 выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

16. Tsipouras M.G., Voglis C., Fotiadis D.I. A Framework for fuzzy expert system creation-application to cardiovascular diseases // IEEE Trans. Biomed. Engineering. 2007. Vol. 54, №11. P. 2089–2105.

References

1. Бобров ВМ. Оказание хирургической неотложной помощи больным с острым парафарингитом. Росс. Оторинолар. 2010;4:126-32. Russan.

2. Еськов ВМ, Хадарцев АА, Каменев ЛИ. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине). Вестник новых медицинских технологий. 2012;3:25-8. Russan.

3. Киликовский ВВ. Медицинские системы интеллектуальной поддержки интерпретации результатов клиничко-лабораторных исследований. /В.В. Киликовский, С.П. Олимпиева. Врач и Информационные технологии. 2007;4:91-5. Russan.

4. Кобринский БА. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении. Врач и информационные технологии. 2010;2:38-46. Russan.

5. Назарова ГФ. Острый паратонзиллит и парафарингит, их хирургическое лечение [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1965. Russan.

6. Носуля ЕВ. Диагностика в оториноларингологии. Новосибирск: СО РАН, филиал «Гео»; 2005.

7. Носуля ЕВ. Паратонзиллит. Вестник оторинолар. 2013;3:65-70. Russan.

8. Портенко ГМ, Портенко ЕГ, Шматов ГП. Информационная технология в поддержке принятия решений в оториноларингологии по тонзиллярной проблеме. Рос. Оторинолар. 2008;3:74-81. Russan.

9. Свистушкин ВМ, Мустафаев ДМ. Парафарингит, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клиническая картина и современные представления о лечении. Вестн. Оторинолар. 2013;3:29-34. Russan.

10. Скудных АС, Санников АГ. Методика оценки клинической эффективности диагностической экспертной системы. Врач и Информационные технологии. 2007;5:49-54. Russan.

11. Ястремский АП, Санников АГ, Соколовский НС, Воронов СВ. Возможности и ограничения традиционных способов разработки экспертных систем в оториноларингологии. Медицинская наука и образование Урала. 2013;1:155-7. Russan.

12. Ястремский АП, Санников АГ, Соколовский НС. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010613489. Автоматизированная система «Карта обследования пациентов с заболеваниями глотки». 28.05.2010, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Russan.

13. Ястремский АП, Санников АГ, Соколовский НС. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010613472. Автоматизированная система «Редактор базы знаний заболеваний глотки». 27.05.2010, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Russan.

14. Ястремский АП, Санников АГ, Соколовский НС. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620304. «Семиотика заболеваний глотки». 27.05.2010, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Russan.

15. Ястремский АП, Санников АГ, Соколовский АС. Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ №2014610004. «Экспертная система дифференциальной диагностики острых заболеваний глотки портретным методом» 09.01.2014 выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Russan.

16. Tsipouras MG, Voglis C, Fotiadis DI. A Framework for fuzzy expert system creation-application to cardiovascular diseases. IEEE Trans. Biomed. Engineering. 2007;54(11):2089-105.

УДК: 612.743 + 612.748.5 + 612.741.1 + 621.386.8 + 624.071.32 + 539.4.014

DOI: 10.12737/13319

ГРАММОМЕТРИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ НА ЧИПЕ И СИНХРОНИЗАЦИЯ ГРАММОМЕТРИИ НА ЧИПЕ НА ИЗОЛИРОВАННОМ МЫШЕЧНОМ ВОЛОКНЕ С РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫМ АНАЛИЗОМ ТКАНИ *IN SITU* И MEMS-ОПОСРЕДОВАННОЙ СПЕКТРОСКОПИЕЙ ВРЕМЕН ВОЗБУЖДЕНИЯ

О.В. ГРАДОВ

*Институт энергетических проблем химической физики им. В.Л.Тальрозе РАН,
Ленинский проспект, д. 38, кор. 2, каб. 18, Москва, Россия, В-334, 119334*

Аннотация. Данная статья представляет концепт НИОКР, посвященных методам наблюдения структурно-функциональных изменений в одиночных мышечных структурах на чипе, допускающем проведение подобных многофакторных измерений. В настоящей работе нами предлагается синхронизировать: микромеханические измерения, выполняемые с помощью динамометрической / тензометрической системы граммометрического типа с цифровой регистрацией; микроскопию с морфометрией на чипе в режиме реального времени; рентгенографию ткани с дискретной идентификацией («баркодингом») рентгеноструктурных данных с матричной регистрирующей платформы; стимуляционную электромиографию на разных параметрах возбуждения через чип с получением спектров отклика образца в каждом конкретном типе сигнала возбуждения. Графики корреляции данных измерений представляют собой эвристически ценные взаимосвязи структуры и функции объекта на цитофизиологическом и супрамолекулярном уровнях и масштабах организации и могут быть сличены с базой данных. Корреляционный анализ регистраций электрофизического или электрохимического воздействия и биомеханического отклика на изолированном волокне позволяет обнаружить теинохимические эффекты, обусловленные конформационными изменениями макромолекулярного и супрамолекулярного масштаба, так как величина деформации, а значит – сокращения волокна, зависит от характеристик изменения среды или воздействия и может быть сопоставлена им в базе данных. Кроме того, как следствие этого, становится возможным изучение действия фармакологических и физиотерапевтических агентов, ведущих к подобным эффектам, непосредственно *in situ* на чипе. В частности, используя методы рентгенографии коллоидов и тканей, возможно идентифицировать результаты: дегидратации, термического воздействия, фарадического электрофизиологического возбуждения, хлороформного окоченения / наркоза / анестезии. Создание «органоспецифичных» или «тканеспецифичных» дескрипторов для баз данных, являющихся функцией ориентации волокна в пространстве, позволило бы отличать типы и источники образца мышечного волокна в пределах сравнительно-гистологической базы интерпретации.

Ключевые слова: лаборатория на чипе, граммометрия, изолированное волокно, рентгенография ткани, MEMS, электромиография

GRAMMOMETRIC LABS ON A CHIP AND SYNCHRONIZATION OF THE ON-CHIP ISOLATED MUSCLE FIBER GRAMMOMETRY WITH THE *IN SITU* TISSUE X-RAY ANALYSIS AND MEMS-ASSISTED EXCITATION TIME SPECTROSCOPY

O.V. GRADOV

*Institute of Energy Problems of Chemical Physics. VL Tal'roze RAS
Leninsky Prospekt, d. 38, Cor. 2, office. 18, Moscow, Russia, B-334, 119334*

Abstract. This paper presents the main concept of our studies performed in 2011 on the structural and functional changes monitoring in single muscle fibers on a chip, allowing multivariate measurements. We propose here the synchronization of the following analytical techniques: micromechanical measurements performed using a grammometer-type dynamometric / tensometric system with digital recording; real-time on-chip morphometric microscopy; X-ray tissue analysis with the discrete identification ("barcoding") of the structural data from the matrix registration array detector; stimulation electromyography at various excitation parameters using the chip providing the response spectra of the sample at each excitation signal type. The graphical representation of the above measurements correlation provides useful information on the relationship between the structure and function of the sample at both cytophysiological and supramolecular levels and can be compared with the database. Correlation analysis of the biochemical response of the isolated muscle fiber to either electrophysical or electrochemical stimulation allows to detect teinochemical effects resulting from the conformational changes both at macromolecular and supramolecular scale, since the deformation value and, hence, the fiber contraction, depends on the variable medium characteristics or the external effect parameters and can be corresponded to them in a special database. Furthermore, the technique proposed allows a direct on-chip study of the effects of pharmacological and physiotherapeutic agents causing similar conformational changes *in situ*. The using of X-

ray methods of colloid and tissue analysis provides identification of the results of the following processes: dehydration, thermal effects, electrophysiological excitation and chloroform-caused anesthesia. The design of organ-specific or tissue-specific descriptors depending on the fiber orientation would allow to distinguish between the various muscle fiber types and sources within the basis of comparative histological interpretation.

Key words: lab on a chip, grammometer, dynamometer, isolated muscle fiber, X-ray analysis, MEMS, electromyography

Введение. Данная статья представляет концепт незавершенной в силу нехватки средств работы 2011 года, продолженной в недавнем времени благодаря содействию наших коллег из Норвегии (ЕС) и Зеленограда, посвященной методам наблюдения структурно-функциональных изменений в одиночных мышечных структурах на чипе, допускающем проведение подобных многофакторных измерений. В настоящей работе нами предлагается синхронизировать: микромеханические измерения, выполняемые с помощью динамометрической / тензометрической системы граммметрического типа с цифровой регистрацией; микроскопию с морфометрией на чипе в режиме реального времени; рентгенографию ткани с идентификацией («баркодингом») рентгеноструктурных данных с матричной регистрирующей платформы; стимуляционную электромиографию на разных параметрах возбуждения через чип с получением спектров отклика образца в каждом конкретном типе сигнала возбуждения. Графики корреляции данных измерений представляют собой эвристически ценные взаимосвязи структуры и функции объекта на цитофизиологическом и супрамолекулярном уровнях и масштабах организации.

Так, например, морфометрия уединенного препарата при известном сигнале стимуляции, задаваемом с помощью *графического интерфейса* (GUI) на *аналоговом цифровом преобразователе* (АЦП) при инициализации эксперимента, дает возможность судить об эффективности трансдукции сигнала и рефлекторной деятельности, а также хронаксии в том смысле, в котором это допустимо при миологическом анализе на уединенном микропрепарате. Это обусловливаемо пространственно-временным характером проведения и, как следствие, прямо измеряемой по морфометрическим характеристикам параметрикой импульса, включая времена и скорости затухания. Если говорить о динамометрической характеристике, соответствующей процессам сокращения, то для её анализа в случае исследования на изолированных препаратах рационально применять *микро-электромеханические системы* (MEMS), легко встраиваемые в лаборатории на чипе, или низкоразмерные микроминиатюрные тензорезистивные структуры, встречающиеся в отечественной академической практике достаточно редко и требующие более плотного адгезивного контакта с образцами, действующего отрицательным образом на точность измерений. Если рассматривать контакт при мио- / электрофизиологической активности препарата, фикси-

рованного в двух точках при контракции, то электрическое возбуждение и механическую регистрацию можно производить в одних и тех же точках. Данные измерения легко производить на «бимодальных» MEMS либо используя микрозонд.

Предлагаемая технология. Нами предлагается использовать для этого специализированные конструкции лабораторий на чипе, предназначенных одновременно для анализа хронаксии мышечного препарата, его морфологического изучения под микроскопом или бинокулярной лупой с системой стереокамер для измерений, а также прямого динамометрического и электрофизиологического измерения на контактах. На данный момент прямых аналогов данной технологии не существует, однако в практике хронаксиметрии известны камеры тетанометров конструкции Р. Гейденгайна, на которых производились измерения хронаксии и т.д. во времена становления электрофизиологии и миологии как дисциплин. В одной из недавних работ тетанометрические камеры системы Р. Гейденгайна интерпретируются как «первые электрофизиологические и миологические лаборатории на чипе» и прототипы современных конструкций подобного рода [1], предназначенных для хронаксиметрических и тому подобных измерений, включая лаборатории на чипе с использованием MEMS. Так как двухточечная фиксация образца и, следовательно, биполярная подача или регистрация сигнала по топологии эксперимента соответствуют динамометру с двумя точками фиксации или системе двух компаративных граммметров с общей метрологической базой (такая система позволяет также реализовывать дельта-схему измерений), имеет смысл использовать термин «грамметрия» при описании одного из типов измерений на данных («грамметрических») лабораториях на чипе (или «динамометрия» в более общем случае).

Предпочтительно применять термин «грамметрические» альтернативно «динамометрическим» или «тензометрическим» по историческим причинам, а также по причинам концептуального приоритета, так как граммметры как средство миологических измерений были впервые упомянуты ещё в 1890 году в работе «*Muskelarbeit und Stickstoffumsatz*» [14] и использовались в 1920-1930-х гг. для тех же целей [22,23]. Существование метрологических приборов проверки граммметров [13], в том числе – с цифровой или индикацией или возможностью подключения АЦП, начиная с 1980 гг., упростило использование граммметров в программно-аппаратных комплексах широ-

кого назначения с калибровкой непосредственно в процессе подготовки эксперимента. К сожалению, в настоящее время практические граммометрические измерения в биомедицине используются редко (в связи с появлением новых типов датчиков, неприменимых, однако, для лабораторий на чипе описанного выше типа). Современные приложения граммометров на практике сводятся как раз к контролю механически действующих компонент электрических систем: электромагнитных реле (патенты RUS 2040820, RUS 2074440), сборки вакуумных выключателей (RUS 2401474 и RUS 2297685) и уравновешенности поплавковых элементов при использованиях индуктивно-емкостных мостов и систем с магниторезонансным подвесом [3,4], измерению микромеханических и антифрикционных свойств гальванических покрытий [2] (см. также патент RUS 100830 – система исследования антифрикционных параметров материалов), слаботочных скользящих контактов (RUS 2061978). Единственными относящимися к биомедицинским отраслям публикациями с указанием граммометрии за последнее время являются: работа по измерению параметров игл для аспирационной биопсии [10] и одна из недавних статей из украинского нейрохирургического журнала [12]. Однако, первая группа работ как раз является более релевантной в миологическом аспекте, так как с точки зрения проектировщика биофизической измерительной аппаратуры препарат мышцы представляет собой электромеханическую или механоэлектрическую систему (в зависимости от того, какой параметр измеряется), следовательно – MEMS (что, несмотря на биологическую природу изолированного препарата и биофизический характер измерений, нельзя считать синонимом Bio-MEMS – термина, обозначающего биомедицинские MEMS общего назначения, в т.ч. – относимые к обычным лабораториям на чипе).

Применение тензорезисторов для тех же целей затруднено, так как изменение сопротивления тензорезистора при деформации крайне невелико в сравнении с его собственным сопротивлением ($\approx 0.2\%$), что требует использования схем типа моста Витстона на четырех тензосопротивлениях (для автокомпенсации по сопротивлению на плечах моста). При установке аналого-цифрового блока преобразования с шумоподавлением на выходе фиксируется полный сигнал с достаточно низким репрезентативным уровнем по отношению к фону. Так, в случае весьма добротного по меркам тензометрии разностного напряжения 2 мВ/В цена деления, соответствующего одному килограмму, составляет 20 нВ и требует измерения нановольтметрической системой с предусилителем. Как следствие этого, использование тензорезисторов для анализа на уединенном / изолированном мышечном микропрепарате нецелесообразно и невозможно. В таком случае использование граммометрических систем является фактиче-

ски неизбежным. Современные высокоточные механические граммометры могут регистрировать воздействия с дискретностью от 0,001 Н, в диапазоне до 0.05 Н и с дискретностью 0.005 Н в диапазоне до 0.25 Н (что существенно лучше, чем тензорезистивные датчики) с непосредственной шкальной индикацией в процессе измерений.

Современные цифровые аналоги граммометров должны демонстрировать существенно лучшие метрологические характеристики (при возможности частичного улучшения репрезентативности данных вследствие использования цифровой обработки зарегистрированного сигнала), поэтому в экспериментах с изолированным одиночным волокном или микропрепаратом рационально использовать именно MEMS-системы граммометрического типа с аналого-цифровым преобразованием, графическим интерфейсом (MATLAB или LabView являются достаточно оптимальными гибкими средами создания интерфейса с возможностью сохранения данных в соответствующих типах и файловых форматах данных), автоматизацией подачи сигнала на актуаторы и виртуальным генератором возбуждения на АЦП. Естественно, что установки подобного типа не являются граммометрами в прямом смысле слова, хотя по метрологическим характеристикам им соответствуют граммометры и другие приборы для измерения малых усилий.

Для более прецизионных измерений нами в 2011 г. была осуществлена также попытка использования сканирующего мультимикроскопа (атомно-силового и зондового) СММ-2000 из приборного парка ГЕОХИ РАН. В таком случае в схему измерений включался зонд или кантилевер. Это соответствовало схеме измерений на биополимерных структурах, изложенной в ряде общеизвестных зарубежных работ [28,32], широко популяризированной в обобщенном формате в монографии Хохлова и Гросберга [25] и применимой также для механической силовой спектроскопии актомиозина изолированных мышечных волокон [17]. Данная спектрально-аналитическая вариация имеет корреляцию с известным в диагностической практике методом анализа стимуляционной миографии по отклику на разных частотах, периодах и длительностях стимуляции, однако в данном случае речь идет об отклике на молекулярном, супрамолекулярном и коллигативном уровнях, а не об отклике целостной клеточной организации ткани или симпласта / миосимпласта (так как, как известно, дифференциация в миотубулы является результатом слияния постмитотических G_0 -миобластов после квантального митоза – речь исходно идет именно о клеточно-тканевом уровне организации, а не о симпластическом). Следствием супрамолекулярно обеспечиваемого механизма сократительных процессов при граммометрии на чипе является необходимость совмещения анализа молекулярной структуры с тензометрией [20].

В этом смысле следует воспользоваться методами рентгенографии коллоидов и тканей *in situ*, известными с первой половины XX века (впоследствии метод рентгеноструктурного анализа получил новые тренды развития, требующие, в частности, кристаллизации образца, что не соответствует требованию работ *in situ*; кроме того, рентгенограммы кристаллических и аморфных *сред in situ* не всегда идентичны друг другу – как например, свойственно для инулина). В случае тензометрии, как известно с пионерских работ Катца [26], растяжение / сокращение рентгенографируемых образцов во многих случаях существенно влияет на рентгеновский спектр и вращательную диаграмму. Это характерно для каучука (в зависимости от направления и величины растяжения спектры принципиально разные), вязкого волокна (при одинаковом вертикальном направлении волокна, но различном растяжении продольного складывания и спирального скручивания отдельных волокон, обусловленного технологическим процессом получения нити, спектр различный), целлюлозы (зависит от растяжения цепи и набухания, обуславливаемого внешней средой), волокнистого кератина (на разных уровнях растяжения выраженность интерференционных колец сильно отличается, а также возникает наведенная эллиптичность), желатины и белка – коллагена (что зависит также от изоэлектрической точки) и т.д. В достаточно старой литературе часто находятся описания аппаратуры с трубкой Зеемана и насосом Геде, использовавшейся до появления современной «стационарной» технологии рентгеноструктурного анализа биологических сред, для изучения биологических объектов (нервов, мышц и т.д.) *in vivo* и *in situ*. В книге Катца, цитированной выше, приводится результат изучения рентгеновских спектров мышц в разных физиологических состояниях, из которого напрямую следует различимость этих физиологических состояний по рентгеновским спектрам в самом простейшем их понимании и в наиболее элементарной имплементации технологии и метода анализа. Дегидратируемые в ходе натяжения мышечные волокна содержали большее количество «кристаллических» интерференций, в особенности – на шихтлингиях, чем при отсутствии натяжения. Анестетики и хлороформное окоченение также характеризуются видимым отображением на рентгеноспектрограмме. Высушенные мускулы дают отличные спектры от *in vivo*. Спектры растягиваемых ретракторов и поперечно-полосатых шейных мышц при изотоническом сокращении при одинаковом направлении волокон видоспецифично отличаются. Портняжная мышца ослабляет сокращение при фарадическом возбуждении, что сказывается на спектре. На микропрепарате с изучением альтерационных потенциалов в изначальном смысле этого слова экстинкционная проявляемость зависит от сечения мускула. При нагревании мышц или стимуляции, сопровождающейся опосредованным нагревом, также изменяется вид

спектра. Аналогично для иннервирующих нервных клеток: спектры нервов с миелиновой оболочкой и без таковой различимы, что даёт потенциал анализа процессов демиелинизации (склеротического и аутоиммунно-воспалительного характера – как частный случай дифференциальной диагностики). Указанные сведения могут являться достаточным основанием для доказательства тезиса о необходимости совмещения анализа одиночных мышц или изолированных микропрепаратов на чипе под различными внешними воздействиями (*pH*, *Eh*, частоты воздействия и характеристики импульсов, искусственное натяжение и т.д.) и рентгенографического (рентгеноспектральной / рентгеноструктурной аналитики в том понимании значения термина *Röntgenspektrographie*, в каком его использовал Катц и др.) анализа ткани на чипе.

В заключение следовало бы отметить, что, учитывая позитивные рецензии (с подчеркиванием обобщенной значимости данного подхода для коллоидных и высокомолекулярных структур, животных и растительных тканей) на данную книгу от крупнейших специалистов того времени, таких как Герлах (*Gerlach W.*) и Делингер (*Dehlinger U.*), ныне считающихся классиками физики [18,21], можно считать, что внедрение этого метода в технику «лабораторий на чипе» физиологического назначения с использованием тензометрических подходов, обеспечивающих изменение рентгеновских спектров микропрепарата ткани в корреляции с изменением его физиологического состояния, интерпретируемо как классическое следствие основополагающих подходов рентгенографии. В случае получения позитивных условий для продолжения работ, можно было бы привести несколько сот источников с 1930-х по 2014 г. в порядке обзорно-аналитической информации по данной тематике, но это не входит в формат и объём настоящей статьи. Частично эти источники отражены в препринте [5] (270 единиц цитирования; планируется к публикации в процессе завершения работ по тематике). Исходя из имеющегося задела по взаимно-однозначному сопоставлению рентгенограмм и состояний аналита, имплементированному в настоящее время в виде баркодинга только в кристаллографии [6-9], мы можем создавать средства баркодинга и базы данных различных состояний и индуцированных изменений мышечного образца, используя для этого любые технологии аппаратного обеспечения, в том числе с аналоговой регистрацией (с использованием в роли опорных данных сканогамм рентгенограмм 1930-1970-х гг., изначально фиксировавшихся на фотоэмульсионных носителях – пленках и пластинках). Этот технологический подход не имеет ограничений по источнику данных или характеру образца и отчасти может быть применен не только для рентгенографических, но и для электрофизиологических типов данных, получаемых при экспериментах на изолированном волокне на чипе в

условиях внешнего воздействия [11]. Создание биактивных баз данных, целью использования которых является выявление функциональных зависимостей и причинно-следственных отношений физиологических состояний структуры с внешним воздействием и изменением его эффективности вследствие явлений сенсбилизации и адаптации структуры – цель-максимум для лабораторий на чипе с автоматизацией сбора-анализа данных, использующих не суррогатные ключи в качестве определителей состояния образца (т.е. идентификация этих состояний идёт непосредственно по физико-химическим и физиологическим показателям самих состояний).

Текущее состояние разработки. На настоящий момент из литературы неизвестны работы по графометрии в лабораториях на чипе, соответственно – и случаев структурного анализа при сокращении в подобных лабораториях на чипе, и случаев спектроскопии при подаче различных по частотно-амплитудным характеристикам импульсов на чип, следовательно – на волокно. В то же время достаточно хорошо известны лаборатории на чипе тензиометрического назначения [16,30] и лаборатории на чипе рентгеновского назначения [15,19,24,27,29,31], которые могли бы считаться прототипами графометрических лабораторий на чипе, если бы существовал прецедент комплексирования этих принципов измерений на едином чипе. На данный момент такой прецедент отсутствует, равно как отсутствуют и факты синхронного баркодинга функционального и супрамолекулярного состояния образца на чипе, что даёт возможность говорить о принципиальной новизне нашей работы, требующей её продолжения на современной элементной базе.

На данный момент, отходя от технологий внедряемых в полимерный матрикс пьезо- и тензо-датчиков микрометрического масштаба (применение которых, как было указано выше, не оправдывает себя при столь малых воздействиях с сигналом отклика немногим выше нановольтового уровня шума в стабильной микропроцессорной радиоэлектронной системе с шумоподавлением), в схему конструкции на уровне САПР внедрены обладающие качеством «*know-how*» выведенные непараметрическим расчетным путем элементы MEMS, которые легко формуруются методами электронной литографии и микрофабрикации как интегральный компонент лабораторий на чипе / BioMEMS, разработанный с учетом рекомендаций автоматизированного вепольного анализа.

Однако элементы и структуры достаточной точности обработки поверхности, пригодные для создания объекта описываемого типа, в РФ не производятся и экспериментально-производственных мощностей, доступных для штучного и гибкого производства, нет. Поэтому мы вынуждены признать, что в текущее время мы не можем ничего достаточно полноценно реализовать без помощи из-за рубежа, в

том числе украинских энтузиастов, благодаря которым стало, в частности, возможно создание модельной камеры в 2011 году. Учитывая нестабильность отношений с западными и украинскими коллегами в последнее время и техническую невозможность продвижения данных работ на индивидуальных инициативных основаниях (как это было в 2011 г., когда, не получив минимального технического ресурса работы были свернуты), мы не можем гарантировать получения конечного результата и его публикации в кратчайшие сроки. Поэтому автор вынужден предупредить, что задачей этой работы является описание принципа устройства для возможности воспроизведения его кем-либо (в случае обусловленной неэффективными причинами неудачи попытки возобновления данных ОКР), но не конкретного устройства или базы данных идентификации.

Благодарности. Автор выражает благодарность личным коллегам из Зеленограда и Норвегии за актуализацию данной работы на текущем уровне развития лабораторий на чипе. Выражается благодарность сотрудникам ОМСИ – Отдела метрологии и средств измерений ГЕОХИ РАН за доступ к приборной базе и документации из камеры хранения в ходе работы над разработкой (2011). Также выражается благодарность коллегам-геологам за доступ к DIY установке рентгеновского анализа на элементной базе 1960-х-1980-х годов позволившей, тем не менее, нам утвердиться в правоте нашего подхода при работе на ткани в масштабно-увеличенной модели чипа с растягивающими рамками на микровинтах и при использовании сигнал эмитирующих рамок, созданных нашими украинскими коллегами.

Литература

1. Адамович Е.Д., Градов О.В. Спидометрические, тахометрические и герцметрические хронометры и танометры с аналоговым реотомом для экспериментальных биомедицинских практикумов // Биомедицинская инженерия и электроника. 2014. № 3. С. 22–74.
2. Виноградов С.Н., Перельгин Ю.П., Киреев С.Ю. Износостойкость и антифрикционные свойства гальванических покрытий. методы определения // Гальванотехника и обработка поверхности. 2012. Т. XX, № 3. С. 53–56.
3. Гоцеридзе Р.М., Румянцев С.В. Применение балансировочного станка с магниторезонансным подвесом для измерения параметров уравновешенности поплавковых чувствительных элементов // Сборка в машиностроении, приборостроении. 2012. № 12. С. 17–21.
4. Гоцеридзе Р.М., Румянцев С.В. Применение системы подвеса типа "индуктивно-емкостный мост" для измерения параметров неуравновешенности поплавкового чувствительного элемента // Сборка в

машиностроении, приборостроении. 2014. № 11. С. 19–26.

5. Градов О.В. Рентгенография биологических и биомиметических структур – пути корреляционного и компаративного анализа. Препринт для сотрудников ГЕОХИ РАН (д.с.п.; без объявл.; без деп.; 14 экз.). Москва, 2011. 58 с.

6. Градов О.В. Баркод-методы в индизировании рентгенограмм - сверхбыстрые технологии автономной обработки графических данных рентгеноструктурного анализа // XVIII Международное совещание по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов (Посв. Междунар. году кристаллографии, объявл. ООН в 2014 г.). Екатеринбург, 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>

7. Градов О.В. Индизирование лауэграмм прямой и обратной съёмки, рентгенограмм вращения, при различных ориентировках и распознавание образов эпитграмм методами 2D-баркодинга // XVIII Международное совещание по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов (Посв. Междунар. году кристаллографии, объявл. ООН в 2014 г.). Екатеринбург, 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>

8. Градов О.В. Расшифровка и автоматизированная интерпретация дебаграмм с использованием одномерных штрих-кодов // XVIII Международное совещание по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов (Посв. Междунар. году кристаллографии, объявл. ООН в 2014 г.). Екатеринбург, 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>

9. Градов О.В. Систематический анализ функций Патерсона на основе симметрии кристалла с использованием двумерных матричных машинчитываемых кодов: теоретические диаграммы ромбов пиков на высоковместимых битовых матрицах // XVIII Международное совещание по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов (Посв. Междунар. году кристаллографии, объявл. ООН в 2014 г.). Екатеринбург, 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>

10. Ившин В.Г., Ларин С.А., Андреев Ю.Г. Сравнительный анализ безопасности и эффективности игл для аспирационной биопсии печени. Экспериментальное исследование // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 178–182.

11. Нотченко А.В., Градов О.В. Методы лазерного баркодинга в идентификации и расшифровке нейрофизиологической информации // VIII Российско-Баварская конференция по биомедицинской инженерии (секция "Микро и нанотехнологии в биомедицинской инженерии"). СПб, 2012. С. 175–180.

12. Сапон Н.А. Вопросы патогенеза невралгии тройничного нерва (постулаты, противоречия и новые подходы) // Український нейрохірургічний журнал. 2005. № 2. С. 54–59.

13. Ageev S.M., Rumyantsev A.V., Chalenko N.S. Apparatus for checking grammometers // Measurement Techniques. 1984. Vol. 27, №2. P. 149–150.

14. Argutinsky P. Muskelarbeit und Stickstoffumsatz // Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1890. Vol. 46, № 1. P. 552–580.

15. X-ray microfocussing combined with microfluidics for on-chip X-ray scattering measurements / Barrett R. [et al.] // Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2006. Vol. 6, №4. P. 494–499.

16. Cabral J.T., Hudson S.D. Microfluidic approach for rapid multicomponent interfacial tensiometry // Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2006. Vol. 6, №3. P. 427–436.

17. Colombini B., Bagni M.A., Romano G., Cecchi G. Characterization of actomyosin bond properties in intact skeletal muscle by force spectroscopy // Proceeding of the National Academy of Sciences (USA). 2007. Vol. 104, №22. P. 9284–9289.

18. Dehlinger U. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben // Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie. 1935. Vol. 41, № 8. P. 635.

19. Microfluidic chips for the crystallization of biomacromolecules by counter-diffusion and on-chip crystal X-ray analysis / Dhouib K. [et al.] // Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2009. Vol. 9, №10. P. 1412–1421.

20. Ganev N., Kraus I. Engineering applications of X-ray stress analysis // Advances in X-ray Analysis (International Centre for Diffraction Data). 2001. Vol. 44. P. 174–186.

21. Gerlach W. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben // Angewandte Chemie. 1935. Vol. 48, № 16. P. 240.

22. Goldberg A.P., Lepskaja M.W. Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung // Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1927. Vol. 56, № 1. P. 181–205.

23. Goldberg A.P., Lepskaja M.W., Michlin M.S. Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung // Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1932. Vol. 85, № 1. P. 211–223.

24. Greaves E.D., Manz A. Toward on-chip X-ray analysis // Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2005. Vol. 5, №4. P. 382–391.

25. Grosberg Y., Khokhlov A.R. Giant Molecules: Here, There, and Everywhere. World Scientific, 2010. 322 p.

26. Katz J.R. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1934. 333 p.

27. An X-ray transparent microfluidic platform for screening of the phase behavior of lipidic mesophases / Khvostichenko D.S. [et al.] // *Analyst*. 2013. Vol. 138, № 18. P. 5384–5395.

28. Single-molecule force spectroscopy study on the mechanism of RNA disassembly in tobacco mosaic virus / Liu N. [et al.] // *Biophysical Journal*. 2013. Vol. 105, № 12. P. 2790–2800.

29. Small-angle X-ray scattering in droplet-based microfluidics / Stehle R. [et al.] // *Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering*. 2013. Vol. 13, №8. P. 1529–1537.

30. Tsai S.S., Wexler J.S., Wan J., Stone H.A. Microfluidic ultralow interfacial tensiometry with magnetic particles // *Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering*. 2013. Vol. 13, №1. P. 119–125.

31. Weinhausen B., Köster S. Microfluidic devices for X-ray studies on hydrated cells // *Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering*. 2013. Vol. 13, №2. P. 212–215.

32. Williams M.C., Rouzina I. Force spectroscopy of single DNA and RNA molecules // *Current Opinion in Structural Biology*. 2002. Vol. 12, № 3. P. 330–336.

References

1. Adamovich ED, Gradov OV. Spidometricheskie, takhometricheskie i gertsmetricheskie khronaksimetry i tetanometry s analogovym reotomom dlya eksperimental'nykh biomeditsinskikh praktikumov. *Biomeditsinskaya inzheneriya i elektronika*. 2014;3:22-74. Russian.

2. Vinogradov SN, Perelygin YuP, Kireev SYu. Iznosostoykost' i antifriktsionnye svoystva gal'vanicheskikh pokrytiy. metody opredeleniya. Gal'vanotekhnika i obrabotka poverkhnosti. 2012;XX(3):53-6. Russian.

3. Gotseridze RM, Rumyantsev SV. Primenenie balansirovochnogo stanka s magnitorezonansnym podvesom dlya izmereniya parametrov uravnoveshennosti poplavykovykh chuvstvitel'nykh elementov. *Sborka v mashinostroenii, priborostroenii*. 2012;12:17-21. Russian.

4. Gotseridze RM, Rumyantsev SV. Primenenie sistemy podvesa tipa "induktivno- emkostnyy most" dlya izmereniya parametrov neuravnoveshennosti poplavykovogo chuvstvitel'nogo elementa. *Sborka v mashinostroenii, priborostroenii*. 2014;11:19-26. Russian.

5. Gradov OV. Rentgenografiya biologicheskikh i biomimeticheskikh struktur – puti korrelyatsionnogo i komparativnogo analiza. Preprint dlya sotrudnikov GEOkHi RAN (d.s.p.; bez ob'yavl.; bez dep.; 14 ekz.). Mosocw; 2011. Russian.

6. Gradov OV. Barkod-metody v inditsirovani rentgenogramm - sverkhbystrye tekhnologii avtonomnoy obrabotki graficheskikh dannykh rentgenostrukturnogo analiza. XVIII Mezhdunarodnoe soveshchanie po kristallokhimii, rentgenografii i spektroskopii mineralov (Posv. Mezhdunar. godu kristallografii, ob'yavl. OON v 2014 g.). Ekaterinburg; 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014> Russian.

7. Gradov OV. Inditsirovanie lauegramm pryamoy i obratnoy s"emki, rentgenogramm vrashcheniya, pri razlichnykh orientirovkakh i raspoznavanie obrazov epigramm metodami 2D-barkodirovaniya. XVIII Mezhdunarodnoe soveshchanie po kristallokhimii, rentgenografii i spektroskopii mineralov (Posv. Mezhdunar. godu kristallografii, ob'yavl. OON v 2014 g.). Ekaterinburg; 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>. Russian.

8. Gradov OV. Rasshifrovka i avtomatizirovannaya interpretatsiya debaegramm s ispol'zovaniem odnomernykh shtrikh-kodov. XVIII Mezhdunarodnoe soveshchanie po kristallokhimii, rentgenografii i spektroskopii mineralov (Posv. Mezhdunar. godu kristallografii, ob'yavl. OON v 2014 g.). Ekaterinburg; 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>. Russian.

9. Gradov OV. Sistematicheskii analiz funktsiy Patersona na osnove simmetrii kristalla s ispol'zovaniem dvumernykh matrichnykh mashinoschityvaemykh kodov: teoreticheskie diagrammy rombov pikov na vysokomestimykh bitovykh matritsakh. XVIII Mezhdunarodnoe soveshchanie po kristallokhimii, rentgenografii i spektroskopii mineralov (Posv. Mezhdunar. godu kristallografii, ob'yavl. OON v 2014 g.). Ekaterinburg; 2014. URL: <http://conf.uran.ru/Default.aspx?cid=CCDXRDS2014>. Russian.

10. Ivshin VG, Larin SA, Andreev YuG. Sravnitel'nyy analiz bezopasnosti i effektivnosti igl dlya aspiratsionnoy biopsii pecheni. *Eksperimental'noe issledovanie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(4):178-82. Russian.

11. Notchenko AV, Gradov OV. Metody lazernogo barkodirovaniya v identifikatsii i rasshifrovke neyrofiziologicheskoy informatsii. VIII Rossiysko-Bavarskaya konferentsiya po biomeditsinskoy inzhenerii (seksiya "Mikro i nanotekhnologii v biomeditsinskoy inzhenerii"). SPb; 2012. Russian.

12. Sapon NA. Voprosy patogeneza nevralgii troy-nichnogo nerva (postulaty, protivorechiya i novye podkhody. *Ukrains'kiy neyrokhirurgichniy zhurnal*. 2005;2:54-9. Russian.

13. Ageev SM, Rumyantsev AV, Chalenko NS. Apparatus for checking grammometers. *Measurement Techniques*. 1984;27(2):149-50.

14. Argutinsky P. Muskelarbeit und Stickstoffumsatz. Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1890;46(1):552-80.
15. Barrett R, et al. X-ray microfocussing combined with microfluidics for on-chip X-ray scattering measurements. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2006;6(4):494-9.
16. Cabral JT, Hudson SD. Microfluidic approach for rapid multicomponent interfacial tensiometry. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2006;6(3):427-36.
17. Colombini B, Bagni MA, Romano G, Cecchi G. Characterization of actomyosin bond properties in intact skeletal muscle by force spectroscopy. Proceeding of the National Academy of Sciences (USA). 2007;104(22):9284-9.
18. Dehlinger U. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben. Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie. 1935;41(8):635.
19. Dhoub K, et al. Microfluidic chips for the crystallization of biomacromolecules by counter-diffusion and on-chip crystal X-ray analysis. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2009;9(10):1412-21.
20. Ganev N, Kraus I. Engineering applications of X-ray stress analysis. Advances in X-ray Analysis (International Centre for Diffraction Data). 2001;44:174-86.
21. Gerlach W. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben. Angewandte Chemie. 1935;48(16):240.
22. Goldberg AP, Lepskaja MW. Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1927;56(1):181-205.
23. Goldberg AP, Lepskaja MW, Michlin MS. Zur Physiologie und Pathologie der Ermüdung. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1932;85(1):211-23.
24. Greaves ED, Manz A. Toward on-chip X-ray analysis. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2005;5(4):382-91.
25. Grosberg Y, Khokhlov AR. Giant Molecules: Here, There, and Everywhere. World Scientific; 2010.
26. Katz JR. Die Röntgenspektrographie als Untersuchungsmethode bei hochmolekularen Substanzen, bei Kolloiden und bei tierischen und pflanzlichen Geweben. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien; 1934.
27. Khvostichenko DS, et al. An X-ray transparent microfluidic platform for screening of the phase behavior of lipidic mesophases. Analyst. 2013;138(18):5384-95.
28. Liu N, et al. Single-molecule force spectroscopy study on the mechanism of RNA disassembly in tobacco mosaic virus. Biophysical Journal. 2013;105(12):2790-800.
29. Stehle R, et al. Small-angle X-ray scattering in droplet-based microfluidics. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2013;13(8):1529-37.
30. Tsai SS, Wexler JS, Wan J, Stone HA. Microfluidic ultralow interfacial tensiometry with magnetic particles. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2013;13(1):119-25.
31. Weinhausen B, Köster S. Microfluidic devices for X-ray studies on hydrated cells. Lab on a Chip: Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering. 2013;13(2):212-5.
32. Williams MC, Rouzina I. Force spectroscopy of single DNA and RNA molecules. Current Opinion in Structural Biology. 2002;12(3):330-6.

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 616.152.21-092.9-085

DOI: 10.12737/13320

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ *II* *NOR-NOHA* И АНТИГИПОКСАНТОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

С.А. ЛОСЕНКО, Л.Л. КВАЧАХИЯ, Д.С. НАСЕДКИН, П.И. ЛОСЕНКО, Э.Н. ХУДОЙНАЗАРОВ

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», ул. К. Маркса д.3, г. Курск, Россия, 305041

Аннотация. Проведено изучение влияния селективного ингибитора аргиназы *II* *nor-NOHA* и его комбинаций с гипоксеном, кудесаном и цитофлавином на функциональную активность нейтрофилов, интенсивность перекисного окисления липидов и содержание стабильных метаболитов азота в сыворотке крови крыс при действии некоторых экстремальных состояниях. Установлено, что в условиях гипоксической гипоксии, возникающей при некоторых экстремальных ситуациях, снижаются спонтанная и индуцированная фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов. Сочетанное применение *nor-NOHA*, гипоксена и цитофлавина увеличивает спонтанную функционально-метаболическую активность нейтрофилов до величин контрольной группы, но не оказывает влияние на показатели нитросинеготетразолия инд.

Установлено, что при состоянии гипоксической гипоксии происходит увеличение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Введение *nor-NOHA* и антигипоксантов снижало концентрацию малонового диальдегида при всех комбинациях препаратов, а уменьшение содержания диеновых конъюгатов только у животных получавших *nor-NOHA*, гипоксен и цитофлавин. Общая антиоксидантная активность увеличивалась так же при всех комбинациях фармакологических препаратов, а активность каталазы была повышена комбинациями *nor-NOHA* + цитофлавин и *nor-NOHA* + гипоксен+цитофлавин.

Установлено, что при гипоксической гипоксии происходит значительное увеличение стабильных метаболитов *NO* в сыворотке крови. Введение *nor-NOHA* еще больше увеличивает их концентрацию, а при введении различных комбинаций антигипоксантов в сочетании с ингибитором аргиназы *II* *nor-NOHA* отмечается снижение содержания метаболитов *NO* до уровня животных, находящихся в состоянии гипоксии.

Ключевые слова: *nor-NOHA*, гипоксен, кудесан, цитофлавин, иммуномодулирующее, антиоксидантное действие, гипоксическая гипоксия.

IMMUNOMODULATORY AND ANTIOXIDANT ACTION OF SELECTIVE INHIBITOR OF ARGINASE II *NOR-NOHA* AND ANTIHYPOXANTS IN SOME EXTREME CONDITIONS

S.A. LOSENOK, L.L. KVACHAKHIA, D.S. NASEDKIN, P.I. LOSENOK, E.N. KHUDOINAZAROV

Kursk State Medical University, st. Karl Marx d.3, Kursk, Russia, 305041

Abstract. The study of the effects of a selective inhibitor of arginase II *nor-NOHA* and its combinations with Hypoxenum, Kudesan, Cytoflavin on the functional activity of neutrophils, lipid peroxidation and content of stable metabolites of nitrogen in the blood serum of rats under the influence of some extreme conditions was carried out. It was found that under conditions of hypoxia that occurs in some extreme situations, there is a reduction of spontaneous and induced phagocytic and metabolic activity of neutrophils. Combined application of *nor-NOHA*, hypoxen and cytoflavin increases spontaneous PMA of neutrophils to values of the control group, but does not influence the values of NST Ind.

The authors found that at hypoxia, there is an increase in the content of primary and secondary products of lipid peroxidation. Administration *nor-NOHA* and antihypoxants reduces the concentration of malondialdehyde at all combinations of drugs, and reduction of diene conjugates only in animals treated with *nor-NOHA*, hypoxen and cytoflavin. Total antioxidant activity increased as well, for all combinations of pharmacological agents, and catalase activity was increased combinations *nor-NOHA* + cytoflavin and *nor-NOHA* + hypoxen + cytoflavin. At hypoxia, there is a significant increase of stable *NO* metabolites in blood serum. Introduction *nor-NOHA* further increases their concentration,

and at different combinations antigipoksantov administered in combination with an inhibitor of arginase II nor-NOHA marked reduction of NO metabolite to an animal in a state of hypoxia.

Key words: nor-NOHA, Hypoxen, Kudesan, Cytoflavin, immunomodulate, antioxidant effects, hypoxia.

При действии большого количества экстремальных факторов на организм человека, таких как кровопотеря, переохлаждение, воздействие токсических химических веществ в патогенезе развития поражений ведущую роль играет гипоксия. В основе всех нарушений при этом состоянии является угнетение окислительного фосфорилирования [3]. Недостаточное количество кислорода нарушает энергетический обмен, стимулирует свободнорадикальное окисление, приводящее к повреждению мембран митохондрий и лизосом и дальнейшему увеличению энергодефицита.

С целью коррекции этих патологических состояний возможно использование антигипоксантов различного механизма действия – кудесана, цитофлавина, гипоксена [1].

Одним из важнейших механизмов адаптации организма к гипоксии является биосинтез оксида азота (NO). Единственным источником NO в организме является L-аргинин. Однако метаболизм L-аргинина в клетках протекает по двум путям: L-аргинин посредством аргиназы гидролизует в орнитин и мочевины, а с помощью NO-синтазы в оксид азота и цитрулин. При этом ферменты конкурируют за общий субстрат. Установлено, что аргиназа обладает активностью, в тысячи раз превышающей таковую у NO-синтазы [10].

Аргиназа в организме представлена в виде двух изоформ: аргиназа I-печеночная форма и аргиназа II-внепеченочная форма, локализуемая чаще в почках, простате, тонком кишечнике. Аргиназа ингибирует NOS, препятствуя таким образом продукции NO. Поэтому для увеличения его выработки используются ингибиторы аргиназы [9]. Наименее изученным среди селективных ингибиторов аргиназы II является nor-NOHA (*N(omega)-hydroxy-nor-L-arginine*), который восстанавливает NO-синтезирующую функцию и корректирует патологические процессы, развивающиеся при гипоксических состояниях.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение иммуномодулирующего и антиоксидантного действия селективного ингибитора аргиназы II nor-NOHA в сочетании с антигипоксантами при гипоксии.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 60 крысах Вистар массой 180-200 г. Гипоксическую гипоксию моделировали путем помещения животных в гермокамеры одинакового объема в течение 7 дней с интервалом 24 часа. Крыс извлекали из гермокамер после окончания генерализованных судорог и/или остановки дыхания (определяемой визуально) в течение 10-15 с. [2].

Препараты вводили *внутрибрюшинно* nor-NOHA (BACHEM, Германия) (10 мг/кг), кудесан (10 мг/кг), цитофлавин (80 мг/кг), *внутрижелудочно* гипоксен (80 мг/кг) семикратно за 1 час до экспериментальной гипоксии.

Функционально-метаболическую активность (ФМА) нейтрофилов оценивали в тесте восстановления *нитросинего тетразолия* (НСТ) [4]. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по *фагоцитарному показателю* и числу (ФП и ФЧ), а так же *индексу активности фагоцитов* (ИАФ) [6].

В сыворотке крови определяли биохимические показатели, характеризующие выраженность *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) – *диеновых конъюгатов* (ДК) и *малонового диальдегида* (МДА) и концентрацию стабильных метаболитов азота [7,8]. Антиоксидантный потенциал оценивали по общей антиоксидантной активности сыворотки крови и активности сывороточной каталазы [5].

Результаты представляли в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Данные анализировали с помощью программных пакетов Statistica 8,0 и MS Excel 2002 г. Межгрупповые сравнения проводились по *t*-критерия Стьюдента для нормально распределенных показателей и *U*-критерия Манна-Уитни для распределений, отличных от нормального. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований установлено, что в условиях гипоксической гипоксии снижаются спонтанная и индуцированная ФМА нейтрофилов. Введение nor-NOHA, кудесана, цитофлавина в условиях гипоксии не оказывает влияние на эти показатели. Сочетанное применение nor-NOHA, гипоксена и цитофлавина увеличивает спонтанную ФМА нейтрофилов до величин контрольной группы, но не оказывает влияние на показатели НСТ инд. (табл. 1).

В условиях гипоксической гипоксии так же происходило снижение фагоцитарной активности полинуклеаров периферической крови крыс. Введение исследуемых препаратов не влияло на данные показатели.

Проведено исследование показателей, характеризующих антиоксидантный статус, перекисное окисление липидов и уровня стабильных метаболитов азота на фоне применения селективного ингибитора аргиназы II nor-NOHA и антигипоксантов при гипоксии.

Установлено, что при состоянии гипоксической гипоксии происходит увеличение малонового диальдегида и диеновых конъюгатов по сравнению с

показателями контрольной группы животных в 2,3-2,5 раза (табл. 2).

ных, получавших *nor-NOHA*, гипоксен и цитофлавин. Общая антиоксидантная активность увеличивалась

Таблица 1

Влияние *nor-NOHA* и антигипоксантов на функции нейтрофилов при гипоксии

№ п/п	Условия опыта	НСТсн. Ед. М±m	НСТ инд. Ед. М±m	ФП% М±m	ФН М±m	ИАФ М±m
1	Контроль	0,36±0,05	0,79±0,08	78,2±1,1	3,62±0,04	2,78±0,08
2	Гипоксия	0,16±0,02 ¹	0,28±0,03 ¹	33,2±1,6 ¹	1,56±0,05 ¹	0,62±0,04 ¹
3	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i>	0,22±0,02 ^{1,2}	0,31±0,03 ¹	32,8±1,5 ¹	1,68±0,08 ¹	0,58±0,05 ¹
4	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , цитофлавина	0,23±0,02 ^{1,2}	0,36±0,04 ¹	33,0±1,6 ¹	1,86±0,09 ¹	0,72±0,06 ¹
5	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , гипоксена, цитофлавина	0,32±0,03 ²	0,37±0,04 ¹	39,8±1,6 ¹	1,52±0,05 ¹	0,68±0,05 ¹
6	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , кудесана, цитофлавина	0,19±0,02 ¹	0,30±0,03 ¹	34,6±1,2 ¹	1,6±0,06 ¹	0,6±0,04 ¹

Примечание * – $p < 0,05$ по сравнению с группами 1,2

Влияние *nor-NOHA* и антигипоксантов на антиоксидантный статус, перекисное окисление липидов и уровень стабильных метаболитов NO при гипоксии

№ п/п	Условия опыта	МДА мкмоль/мл	ДК усл. ед.	ОАА %	Каталаза мкмоль/мл	Метаболиты NO мкмоль/мл
1	Контроль	2,61±0,15	0,24±0,04	43,2±0,44	24,72±0,82	3,56±0,05
2	Гипоксия	5,82±0,18 ¹	0,61±0,08 ¹	31,2±1,98 ¹	11,86±0,74 ¹	5,24±0,07 ¹
3	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i>	3,42±0,21 ^{1,2}	0,52±0,04 ¹	39,9±0,92 ²	10,68±0,72 ¹	7,02±0,09 ^{1,2}
4	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , цитофлавина	3,29±0,18 ^{1,2}	0,58±0,03 ¹	43,1±1,12 ²	23,84±0,66 ^{2,3}	5,86±0,08 ^{1,3}
5	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , гипоксена, цитофлавина	2,74±0,02 ^{2,3,4}	0,38±0,04 ^{1,3,4}	41,6±1,62 ²	22,18±1,08 ^{2,3}	5,78±0,08 ^{1,3}
6	Гипоксия, введение <i>nor-NOHA</i> , кудесана, цитофлавина	4,26±0,22 ^{1,3,4,5}	0,56±0,05 ¹	42,4±0,96 ²	12,32±0,62 ^{1,4,5}	5,32±0,06 ^{1,3}

Примечание * – $p < 0,05$ по сравнению с группами 1-5

Введение *nor-NOHA* и антигипоксантов снижало концентрацию малонового диальдегида при всех комбинациях препаратов, а уменьшение содержания диеновых конъюгатов наблюдалось только у живот-

ных, получавших *nor-NOHA*, гипоксен и цитофлавин. Общая антиоксидантная активность увеличивалась так же при всех комбинациях фармакологических препаратов, а активность каталазы была повышена двумя комбинациями *nor-NOHA* + цитофлавин и *nor-NOHA* + гипоксен + цитофлавин.

Многочисленными исследованиями установлено, что оксид азота обладает полифункциональностью, т.е. его биологические эффекты определяются различными условиями его генерации [11]. Поэтому нами было изучено, влияние селективного ингибитора аргиназы *l*-*nor-NOHA* и антигипоксантов на уровень стабильных метаболитов NO при гипоксии.

Установлено, что при гипоксической гипоксии происходит значительное увеличение стабильных метаболитов в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Введение *nor-NOHA* еще больше увеличивает концентрацию NO (приблизительно в 2 раза). Вместе с тем при введении антигипоксантов в сочетании с *nor-NOHA* отмечается снижение содержания метаболитов NO до уровня животных,

Таблица 2

находящихся в состоянии гипоксии. Очевидно, что применение препаратов с антигипоксичным действием корректирует метаболические нарушения гипоксии, что приводит к меньшей выработке стабильных метаболитов NO и частично устраняет эффект использования селективного ингибитора аргиназы *l*-*nor-NOHA*.

Закключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что перспективным направлением является изучение корректирующего действия иммунометаболических нарушений селективными и неселективными ингибиторами аргиназ и антигипоксантами различного механизма при экстремальных состояниях, вызывающих гипоксию.

Литература

1. Бровкина И.Л., Лосенок С.А., Прокопенко Л.Г. Иммунометаболические эффекты сочетанного применения эссенциале, витаминов и регуляторов энергетического обмена при кровопотере // Курский научно-

практический вестник – Человек и его здоровье. 2008. №1. С. 14–24.

2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Сулов Н.И., Ставрова Л.А., Сотникова Н.В. Психофармакологические эффекты гранулоцитарного КСФ и их механизмы при гипоксии высокой степени тяжести // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139, № 4. С. 367–370.

3. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдинцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. № 6. С. 3–25.

4. Зинкин В.Ю., Годков М.А. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Гематология. 2004. № 8. С. 26–29.

5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.

6. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцита // Лабораторное дело. 1991. №2. С. 19–20.

7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.

8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.

9. Arginase pathway in human endothelial cells in pathophysiological conditions / Bochetti T., Comini L., Francolini G. [et al.] // J. Mol.Cell.Cardiol. 2004. 37. P. 515–523.

10. Scibor D., Czebot H. Arginine-metabolism and functions in the human organism // Postepy Hig. Med. Dosw. 2004. Vol 58. P. 321–332.

11. Zweir J.L., Samouilov A., Kuppuscu P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems // Biochim. Biophys. Acta. 1999. 1411. P. 250–262.

ee farmakologicheskoy korrektsii. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy tera-pii. 2008;6:3-25.

4. Zinkin VYu, Godkov MA. Sposob kolichestvennoy otsenki kislorodzavisimogo metabolizma ney-trofil'nykh granulotsitov cheloveka. Gematologiya. 2004;8:26-9. Russian.

5. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. Labora-tornoe delo. 1988;1:16-9. Russian.

6. Medvedev AN, Chalenko VV. Sposob issledovaniya poglotitel'noy fazy fagotsita. Laboratornoe delo. 1991;2:19-20. Russian.

7. Metel'skaya VA, Gumanova NG. Skringing-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvo-rotke krovi. Klinicheskaya laboratornaya di-agnostika. 2005;6:15-8. Russian.

8. Stal'naya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogodial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty. Sovremennye metody v biokhimii. Pod red. V.N. Orekhovicha. Moscow: Meditsina; 1977. Russian.

9. Bochetti T, Comini L, Francolini G., et al. Arginase pathway in human endothelial cells in pathophysiological conditions. J. Mol.Cell.Cardiol. 2004;37:515-23.

10. Scibor D, Czebot H. Arginine-metabolism and functions in the human organism. Postepy Hig. Med. Dosw. 2004;58:321-32.

11. Zweir JL, Samouilov A, Kuppuscu P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems. Biochim. Biophys. Acta. 1999;1411:250-62.

References

1. Brovkina IL, Losenok SA, Prokopenko LG. Immunometabolicheskie efekty sochetannogo prime-neniya essentsial'nykh vitaminov i regulyatorov energo-ticheskogo obmena pri krvopotere. Kurskiy nauch-no-prakticheskiy vestnik – Chelovek i ego zdorov'e. 2008;1:14-24. Russian.

2. Gol'dberg ED, Dygay AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Suslov NI, Stavrova LA, Sotnikova NV. Psikhofarmakologicheskie efekty granulotsitarnogo KSF i ikh mekhanizmy pri gipoksii vysokoy stepeni tyazhesti. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2005;139(4):367-70. Russian.

3. Evseeva MA, Evseev AV, Pravdintsev VA, Shabanov PD. Mekhanizmy razvitiya ostroy gipoksii i puti

Раздел VIII

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.1:616-08-035

DOI: 10.12737/13321

НОВЫЕ АСПЕКТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА (обзор литературы)

А.И. КОЗЕЛЬ*, Е.С. ГОЛОВНЕВА**, Т.Г. КРАВЧЕНКО*, В.Р. РЕЙДМАН*

*ГБУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии», пр. Победы, 287, г. Челябинск, Россия, 454138

**ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия, 454048

Аннотация. Обзор литературы посвящен современным проблемам клеточной терапии ишемических заболеваний сердца. Показана эффективность трансплантации гемопоэтических клеток-предшественников и мезенхимальных стволовых клеток по данным экспериментальных и клинических исследований, проявляющаяся в уменьшении размеров постинфарктного рубца, повышении фракции выброса левого желудочка, уменьшении явлений ремоделирования сердца, что проявляется в снижении конечно- диастолического и конечно- систолического объемов. У пациентов происходит увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение функционального класса стенокардии и повышение качества жизни. Для всех типов трансплантируемых клеток лучшие отдаленные результаты отмечены при раннем начале клеточной терапии и введении клеток непосредственно в миокард. Использование культур резидентных предшественников кардиомиоцитов существенно улучшает результаты лечения. В процессе культивирования клеток для подготовки к трансплантации применяются технологии гипоксического прекоинкубирования и облучения культур низкоинтенсивным лазером для уменьшения апоптоза и активации пролиферации. При пересадке клеток хорошие результаты дает предварительная подготовка миокарда путем проведения лазерной реваскуляризации. Новые неинвазивные методы лечения ишемических заболеваний сердца, основанные на повышении концентрации стволовых клеток в периферической крови, связаны с применением Г-КСФ в различных режимах и воздействием лазерного излучения на зоны локализации костного мозга.

Ключевые слова: стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, лазер, цитокины

NEW ASPECTS OF CELL THERAPY FOR ISCHEMIC HEART DISEASE (REVIEW)

A.I. KOZEL*, E.S. GOLOVNEVA**, T.G. KRAVCHENKO*, V.R. REYDMAN*

*Chelyabinsk State Institute of Laser Surgery, Pobedy ave., 287, Chelyabinsk, Russia, 454138

**South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, st. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Russia, 454048

Abstract. The authors reviewed the modern methods of cell therapy for ischemic heart disease. The experimental and clinical researches demonstrated that transplantation of hematopoietic progenitor cells and mesenchymal stem cells contributes to reduction of the postinfarction scar size, to increase of left ventricular ejection fraction, to decrease of cardiac remodeling, resulting in the reduction of end-diastolic and end-systolic volumes. This treatment promoted an increase of exercise tolerance, decrease of angina functional class and improved the quality of life. The best long-term results were observed for the early beginning of cell therapy and the implantation of cells directly into the myocardium. The cultures of resident cardiomyocyte progenitor cells significantly improved the results of treatment. Hypoxic preconditioning or low intensity laser irradiation enhanced the therapeutic potential of the cells cultured for transplantation, activated proliferation and reduced apoptosis. Good results were achieved with laser revascularization of myocardium before the cell transplantation. New non-invasive methods of treatment for ischemic heart disease, based on the increase in the concentration of stem cells in peripheral blood with G-CSF application or laser irradiation of the bone marrow localization areas were suggested.

Key words: stem cells, ischemic heart disease, cardiomyopathy, laser, cytokines.

В России, как и во всех развитых странах мира, первое место среди причин смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания. Ишемические из-

менения сердца наблюдаются примерно у 40% популяции взрослого населения старше 40 лет. Ишемия, острая либо хроническая, вызывает дефицит кислоро-

да и нутриентов, что в свою очередь ведет к апоптозу и некрозу кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток. Последующее восстановление кровотока в результате эффективной терапии часто создает дополнительное повреждение миокарда в результате развития синдрома ишемии-реперфузии [1,5].

Любое повреждение ткани сердца, в том числе и инфаркт миокарда, приводит к усилению пролиферативной активности клеток в перинфарктной зоне. Однако в очаге некроза делятся главным образом фибробласты, поэтому на месте инфаркта формируется рубец, а не здоровый миокард. Важную роль в этом процессе играет гипоксия, так как рост новой полноценной кровеносной сети не успевает за потребностями ткани миокарда. Кардиомиоциты в условиях недостатка кислорода пролиферируют плохо, а фибробласты проявляют устойчивость к хронической гипоксии. Определенную роль может играть и микроокружение клеток, так как в зоне некроза происходит активация клеточного каскада воспалительного процесса, что благоприятно именно для фибробластов. Известно, что сердце взрослого человека обладает ограниченной способностью к регенерации по сравнению с другими органами. В норме митотический индекс для миокарда человека составляет 11 делящихся кардиомиоцитов на 1 миллион клеток. Долгое время считалось, что клетки сердечной мышцы не регенерируют после ишемического повреждения. В последние годы было показано, что пул кардиомиоцитов может обновляться как за счет собственных резидентных *стволовых клеток* (СК) сердца, так и *стволовых клеток-предшественников* другого происхождения [3,7,9,10,13].

Острые ишемические повреждения миокарда запускают такие процессы аутовосстановления, как неоангиогенез и мобилизацию в периферическую кровь костномозговых клеток-предшественников, но эти репаративные процессы, как правило, не могут компенсировать тяжелый дефицит кровоснабжения и полноценно заместить тканевой дефект в миокарде.

В последнее десятилетие в кардиологии при инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, ишемической кардиомиопатии и других тяжелых поражениях сердца успешно начато применение методов кардиомиопластики с использованием различных популяций СК. При этом большая часть исследований посвящена аутооттрансплантации клеток-предшественников, полученных из костного мозга. Используются как моноклеарные фракции CD34⁺, CD133⁺ клеток, так и мезенхимальные клетки. Также активно ведутся работы с использованием мезенхимальных клеток-предшественников из жировой ткани, пуповинной крови [19,20,24]. Очевидно, что при использовании различных типов СК получаемые эффекты будут значительно варьироваться [19,23].

Клетки с маркерами CD34⁺, CD133⁺ обычно выделяют из периферической крови пациента после стимуляции костного мозга цитокинами, либо получают фракционированием пунктата костного мозга из подвздошных костей. Показано, что дифферен-

циации этих клеток в кардиомиоциты практически не происходит. Большая часть наблюдаемых положительных эффектов может быть связана с дифференцировкой СК до клеток сосудистого эндотелия, либо паракринной регуляцией продуктами СК процессов лейкоцитарной инфильтрации и пролиферации резидентных клеток миокарда [7,15,22,28].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой гетерогенную группу стромальных клеток, которые могут быть выделены почти из всех тканей мезодермального происхождения. Их концентрация выше всего в костном мозге и жировой ткани, но они могут быть выделены из пуповинной крови, плаценты, пульпы зуба и синовиальной оболочки. МСК характеризуются минимальными критериями, описанными Международным обществом по клеточной терапии. Эти критерии включают в себя: 1) адгезию к пластике, 2) экспрессию поверхностных маркеров CD105, CD73, и CD90, отсутствие экспрессии маркеров CD45, CD34, CD14, или CD11b, CD79alpha или CD19, и поверхностных молекул HLA-DR, и 3) дифференциацию *in vitro* в остеобласты, адипоциты, и хондробласты. Добиться получения полноценных кардиомиоцитов при дифференцировке МСК *in vitro* удается только в свежих клеточных культурах [6,19].

МСК секретируют целый ряд паракринных факторов, которые оказывают благотворное воздействие на ангиогенез, выживание клеток, и воспаление. МСК регулируют активацию и дифференцировку многих клеток иммунной системы, в том числе Т-клеток, В-клеток, НК-клеток, моноцитов, дендритных клеток и нейтрофилов [4]. Получены данные, что МСК могут оказывать супрессивное либо активирующее влияние на все типы клеток иммунной системы в миокарде после инфаркта, в зависимости от активации их рецепторного аппарата и последующего выделения цитокинов, что позволяет уменьшить выраженность воспаления и ремоделирования сердца. При введении МСК в сердце их количество быстро уменьшается, через четыре часа после инъекции остается только 10% и через 24 часа приблизительно 1%. В настоящее время проводится около 40 зарегистрированных крупных клинических исследований в отношении влияния различных видов МСК терапии на течение кардиологических заболеваний [28].

Хотя в клинических работах используются разные популяции СК, в целом применение клеточной терапии ведет к увеличению фракции выброса левого желудочка, уменьшению рубца после инфаркта и уменьшению ремоделирования миокарда [16]. Так, метаанализ данных 10 рандомизированных клинических испытаний применения СК костного мозга у 519 пациентов с хронической кардиомиопатией показал, что в результате лечения через 6 месяцев достоверно увеличивается фракция выброса левого желудочка, уменьшаются конечно-диастолический и конечно-систолический объемы. При этом инъекционное введение клеточного материала непосредственно в миокард дает лучшие результаты, чем ин-

тракоронарная инфузия [20]. Метаанализ клинических данных пациентов с ИБС, которым не было показано какое-либо оперативное вмешательство, показал, что если им вводились костномозговые СК в виде монотерапии, это приводило к значительному клиническому улучшению. Уменьшались показатели смертности, количества приступов стенокардии, улучшалось качество жизни, повышалась устойчивость к физическим нагрузкам, увеличивалась сократимость сердца и перфузия миокарда по сравнению с контролем [15]. В исследовании TOPCARE-DCM зафиксировано достоверное улучшение сократимости миокарда и увеличение примерно на 5% фракции выброса левого желудочка, в работе группы B. Vrtovec увеличение фракции выброса составило 5,7%. Эти изменения показателей ассоциировалось с неонангиогенезом, наблюдаемым в сердечной мышце, а именно с увеличением соотношения капилляры/кардиомиоциты и улучшением локального кровотока, наблюдалось возрастание устойчивости к физическим нагрузкам по данным теста 6 минутной ходьбы [29]. Интересные данные были получены по распределению введенных СК в сердце. В исследовании B. Vrtovec et al. больным интракоронарно вводили аутогенные CD34+ клетки, селективно выделенные из продуктов афереза, проведенного после мобилизации СК Г-КСФ. При этом часть клеток метилась препаратом на основе ^{99m}Tc , а через 2 и 18 часов после введения выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография. В среднем около 7% клеток выявлялось в миокарде через два часа после введения, а через 18 – не более 5%. Была обнаружена взаимосвязь между персистенцией клеток в миокарде в раннем периоде и возрастанием показателей сократимости левого желудочка на 3 и 12 месяцы. У пациентов с показателями удержания введенных клеток в миокарде выше среднего наблюдалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка, тогда как у пациентов с быстрым убыванием клеток каких-либо положительным изменений в сократимости левого желудочка не наблюдалось [29].

Особое место занимают работы с использованием c-kit+/Lin- резидентных СК сердца. Предполагается, что именно эти клетки имеют наибольший потенциал для дифференцировки в кардиомиоциты. Различными независимыми лабораториями в экспериментах на животных было продемонстрировано снижение дисфункции левого желудочка и выраженности последующего ремоделирования в моделях острого и хронического инфаркта миокарда. В серии работ, идущих в режиме клинических испытаний (*Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic cardiomyopathy* [SCIPIO]), популяция резидентных СК для последующего введения культивировалась непосредственно из ткани правого предсердия, часть которого удалялась в ходе операции аортокоронарного шунтирования. Спустя год после инъекции этих СК у больных отмечалась редукция инфарктной зоны на 30,2% и прирост фракции выброса в среднем на

13,7 абсолютных единиц, одновременно происходило снижение функционального класса стенокардии и повышение качества жизни [14,18]

Данные, подтверждающие роль трансплантации СК в стимуляции роста нового сосудистого русла в сердце, были получены в исследованиях коллектива Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина [5,8]. Мобилизация выхода прогениторных клеток из костного мозга под воздействием Г-КСФ у пациентов с тяжелой формой хронической сердечной недостаточности приводит к возрастанию содержания в кровеносном русле моноклеарных клеток с фенотипом CD34+, CD34+/CD133+ и CD34+/VEGFR2+, что свидетельствует о выходе в кровоток как гемопоэтических, так и эндотелиальных прогениторных клеток. Данные клетки после мобилизации проявляют высокий потенциал пролиферативной активности по сравнению с исходной. Они продуцируют широкий спектр цитокинов – как провоспалительных (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), и цитокинов, обладающих проангиогенным действием (ИЛ-1 β , ЭПО, ГМ-КСФ, ФНО- α , ИЛ-6) [8]. Интрамиокардиальное введение собственных моноклеарных клеток крови пациентам с хронической сердечной недостаточностью приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению класса сердечной недостаточности, увеличению фракции выброса левого желудочка и к улучшению перфузии миокарда. Результат тем лучше, чем выше концентрация клеток с фенотипом CD34+ и CD34+/CD133+ в клеточном трансплантате и уровень продукции ими цитокинов ИФН- γ , ИЛ-10, ФНО- α и ГМ-КСФ. При этом одним из механизмов репарации поврежденного миокарда после клеточной трансплантации может являться стимуляция неонангиогенеза [5].

Важной проблемой является выделение и культивирование СК для их последующего введения. Для пролиферации СК в культуре требуется специфическая последовательность добавляемых факторов роста и цитокинов, при этом клетки должны оставаться чистыми от клеток-примесей, белков сыворотки и микробных агентов. Известно, что СК, полученные от старых животных, характеризуются сниженной паракринной активностью и худшей приживаемостью при трансплантации [7,19]. Несмотря на широкое разнообразие разрабатываемых методов использования СК для терапии болезней сердца, требуется усовершенствование методов их выделения и идентификации, их культивирования *ex vivo*, методов введения. Для увеличения выживаемости и пролиферации СК разрабатывают различные методы преколонизирования их перед введением. Один из методов предварительной обработки – гипоксическое преколонизирование, которое способствует предупреждению некроза и апоптоза СК в условиях длительной гипоксии и окислительного стресса. В результате преколонизирования формируется

фенотип клетки, обеспечивающий выживаемость в условиях гипоксии (усиление экспрессии HIF-1 α , активация ERK1/2-киназы, Akt-киназы, усиление экспрессии рецепторов эритропоэтина и продукции эритропоэтина, повышение уровня антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-xL). Увеличивается продукция клетками факторов роста (VEGF, HGF), экспрессия VEGF-2-рецептора и HGF-рецептора; усиливается формирование рецепторов CXCR4 и CXCR7, которые обеспечивают хоуминг СК в зоне ишемии [7]. Хорошие результаты получены при использовании для preconditionирования воздействия на культуру низкоинтенсивного лазерного излучения, которое оказывает положительный эффект на пролиферацию клеток, стимулирует выделение ими факторов роста и усиливает их дифференциацию [12,26].

Известно, что количество СК, попадающих в область повреждения, сильно зависит от способа введения этих клеток. Так, при системном внутривенном введении значительное количество клеток попадает в другие органы – печень, селезенку, почки и др, хотя наличие повреждения ткани сердца (инфаркт миокарда) увеличивает количество клеток, локализующихся в сердце. По мнению большинства исследователей, наиболее предпочтительно введение клеток непосредственно в зону повреждения [23].

Интересно использование СК различной степени дифференцировки в ходе операций по реваскуляризации сердца, в том числе трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, СК при этом могут вводиться как в лазерные каналы, так и рядом с ними. Выполнение таких оперативных вмешательств позволяет дополнительно стимулировать неоангиогенез в перинфарктной зоне, так как известно, что лазерное повреждение миокарда создает локальную высокую концентрацию факторов роста и протеолитических ферментов, необходимых как для роста новых сосудистых сетей, так и для успешной адаптации вводимых СК в миокарде. [6,11,17,21,24]. Исследования показали, что реваскуляризация миокарда инфракрасным диодным лазером с формированием 20-60 каналов и последующим введением аутологичной культуры клеток обеспечивала высокую эффективность лечения тяжелой ишемической болезни сердца с поражением коронарных артерий по дистальному типу. При этом в качестве культуры клеток использовалась суспензия кардиомиоцитов в изотоническом физиологическом растворе, полученных в течение 35-40 суток «in vitro» из мезенхимальных аутологичных СК костного мозга, извлеченных у больного за это же время до выполнения лечения. Введение суспензии осуществлялось множественным обкалыванием зоны ишемизированного, но жизнеспособного миокарда, минуя лазерные каналы. Через месяц после проведенного оперативного вмешательства отмечалось улучшение общего состояния больного, уменьшение функционального класса стенокардии, исчезновение симптомов сердечной недостаточности, повышения фракции выброса левого желудочка и снижение конечно-диастолического объема [6].

В исследование, вошли 42 пациента с тяжелой ишемической кардиомиопатией, если фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 15% и < 35% им проводилось аортокоронарное шунтирование с последующим формированием в миокарде каналов CO₂ лазером и трансплантацией аутологичных клеток CD133⁺. Через 6 месяцев ФВ ЛЖ достоверно увеличилась (29,7 $\pm$ 1,9% против 24,6 $\pm$ 1,55, при $p=0,004$). Кроме того, снизилось количество и тяжесть приступов стенокардии, возросла толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных значительно улучшилось [11].

Однако и просто увеличение количества циркулирующих клеток-предшественников в периферической крови также оказывает благотворное воздействие на течение сердечно-сосудистых заболеваний. На этом основаны методы лечения заболеваний сердца с помощью факторов, вызывающих мобилизацию СК. Так, предложены методы лечения острого инфаркта миокарда и кардиомиопатии с помощью колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ), вызывающего стимуляцию выхода клеток CD 34⁺ из костного мозга в периферическую кровь.

Эффекты Г-КСФ в миокарде многообразны. Они включают в себя ингибирование апоптоза, активацию ангиогенеза, пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, прямые кардиопротективные эффекты, модуляцию внеклеточного матрикса и другие паракринные механизмы, каждый из которых потенциально может вносить вклад в наблюдаемые улучшения структуры и функции сердца. Убедительные данные последних исследований показывают, что кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, и интерстициальные клетки сердца экспрессируют рецепторы к Г-КСФ. Кроме того, на модели инфаркта миокарда у мышей, продемонстрировано, что после Г-КСФ терапии увеличивалось количество резидентных сердечных клеток-предшественников. Хотя точный механизм неоангиогенеза, вызываемого Г-КСФ, остается неясным, показано, что в кровь дополнительно мобилизуются эндотелиальные клетки-предшественники, а нейтрофилы и моноциты, стимулированные Г-КСФ, способны влиять на рост новых сосудов в ишемизированных тканях с помощью выделяемых факторов роста и ферментов. Исследования, в которых применение Г-КСФ было начато в ранние сроки после острого инфаркта миокарда, показали улучшение функции ЛЖ, по сравнению с исследованиями, в которых лечение было начато позже. Кроме того, прямое кардиопротекторное действие Г-КСФ терапии актуально на ранней стадии реперфузии после острого инфаркта [25]. У пациентов с инфарктом миокарда, которым вводили цитокины для активации мобилизации СК, отмечалось улучшение глобальной сократимости левого желудочка, увеличение фракции выброса, усиливался ангиогенез, сокращалась область гибернирующего миокарда [2].

Кроме применения цитокинов, одним из направлений повышения концентрации СК, является использование различных экстремальных факторов,

стимулирующих их выход из костного мозга в периферическую кровь. Исследования, проведенные коллективом авторов на базе Челябинского института лазерной хирургии, показали, что лазерное воздействие в инфракрасном и красном диапазоне длин волн на зоны локализации костного мозга (губчатые кости грудины, подвздошные кости, кости крестца и позвоночника) может вызывать повышение содержания CD34+ клеток в крови в 6-10 раз. Применение такого способа увеличения концентрации СК при экспериментальном диффузном и очаговом повреждении миокарда значительно ускоряет процессы репарации. Через 10 суток после курса лазерного воздействия на костный мозг отмечалось уменьшение площади ишемических изменений миокарда, повышение плотности сосудов, увеличение диаметра артериол и капилляров, нормализация параметров микроциркуляции, повышение активности желатиназ по сравнению с контрольной группой животных, что свидетельствовало об усилении процессов неоангиогенеза [1].

Серия исследований, проведенных Н. Tuby с соавторами показала, что у крыс после хирургически вызванного инфаркта при чрезкостном облучении костного мозга бедра усиливается пролиферация мезенхимальных клеток костного мозга, их мобилизация и специфический хоуминг в сердечную мышцу [27]. Данная процедура также вызвала выраженное и статистически значимое уменьшение рубца и дилатации желудочка после инфаркта по сравнению с крысами, у которых облучение после инфаркта не проводилось. После воздействия диодным лазером с длиной волны 804 нм наблюдалось уменьшение инфаркта на 55% по сравнению с контролем, статистически значимо увеличивалось количество циркулирующих мезенхимальных стволовых клеток. На границе зоны инфаркта наблюдались новообразованные кардиомиоциты, что подтверждалось их ультраструктурными особенностями. Также было показано отсутствие каких-либо долговременных побочных эффектов на организм животных при лазерном воздействии, как в оптимальной дозе, так и в дозе, в 8 раз превышающей оптимальную [26].

Заключение. Использование клеточной терапии для лечения болезней сердца является достаточно многообещающим методом восстановления структуры и функции сердечной мышцы. Однако в настоящее время методики клеточной терапии сложны в выполнении, а их клинический эффект не всегда бывает достаточно выражен. Ведутся поиски способов усовершенствования выделения, прекондиционирования и введения СК для обеспечения наилучшего результата. Разработка неинвазивных способов мобилизации СК и увеличения их пролиферативного потенциала с помощью цитокинов и лазерного излучения является интересной и перспективной. Дальнейшие работы в этом направлении связаны с определением четких показаний и противопоказаний для различных видов клеточной терапии, выработки критериев выбора времени и способа введения клеток, про-

ведением многоцентровых клинических испытаний с длительными сроками наблюдения.

Литература

1. Головнева Е.С., Рейдман В.Р., Кравченко Т.Г. Динамика репаративных процессов в миокарде после лазерного облучения зон локализации красного костного мозга // *Лазерная медицина*. 2014. Т.18, №2. С. 36–39
2. Дыгай А.М., Жданов В.В. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Фармакологические аспекты. М.: Издательство РАМН, 2010. 138 с.
3. Иванов Д.В., Корниенко А.В., Лишук А.Н., Немыгин Ю.В., Станков Д.С., Хадарцев А.А. Безопасность проведения трансплантации клеток фетальной печени плода 2-го триместра гестации у больных кардиологического профиля // *Вестник новых медицинских технологий*. 2006. № 2. С. 187.
4. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лишука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
5. Ким И.И. Морфофункциональная характеристика прогениторных клеток пациентов с хронической сердечной недостаточностью при интрамиокардиальной трансплантации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 03.03.04, 14.03.03: Новосибирск, 2012. 18 с.
6. Способ хирургического лечения заболеваний сердца ишемического генеза / Козель А.И., Головнева Е.С., Евдокимов С.В. [и др.] // патент на изобретение RU2361529 12.09.2005.
7. Маслов Л.Н., Подоксенов Ю.К., Портниченко А.Г., Наумова А.В. Гипоксическое прекондиционирование стволовых клеток как новый подход к повышению эффективности клеточной терапии инфаркта миокарда // *Вестник РАМН*. 2013. № 12. С. 16–25.
8. Функциональная характеристика мононуклеаров периферической крови после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Повещенко О.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А. [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. № 1. С. 26–31.
9. Станков Д.С., Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Субботина Т.И. Влияние эндометриальных клеток на хроническое ишемическое повреждение миокарда // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. № 1. С. 47–50.
10. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2013. 288 с.
11. Laser-supported CD133+ cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: initial results from a prospective phase I multicenter trial / Assmann A., Heke M., Kröpil P. [et al.] // *PLoS One*. 2014. 9(7). P. e101449.

12. Low-level laser irradiation induces in vitro proliferation of mesenchymal stem cells / Barboza C.A., Ginani F., Soares D.M. [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. 2014. V.12. P. 75–81.

13. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration / Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D. [et al.] // *Cell*. 2003. V.114. P. 763–776.

14. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance / Chugh A.R., Beache G.M., Loughran J.H. [et al.] // *Circulation*. 2012. V.126 (11). P. S54–64.

15. Bone marrow stem cell treatment for ischemic heart disease in patients with no option of revascularization: a systematic review and meta-analysis / Fisher S.A., Dorée C., Brunskill S.J., [et al.] // *PLoS One*. 2013. V.8(6). P. e64669.

16. Gnechchi M., Danieli P., Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. // *Vascul Pharmacol*. 2012. V.57 (1). P. 48–55.

17. Golovneva E.S. Expression of basic fibroblast growth factor in the course of neoangiogenesis stimulated by high-intensity laser irradiation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002. T.134. № 1. C. 95–97.

18. Hong K.U., Bolli R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair. // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014. V.16(7). P. 324.

19. Hoover-Plow J., Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. // *Vasc Health Risk Manag*. 2012. V.8. P. 99–113.

20. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy / Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E. [et al.] // *Am J Cardiol*. 2013. V.112(2). P. 217–225.

21. Konstanty-Kalandyck J., Piątek J., Miszałski-Jamka T. The combined use of transmyocardial laser revascularisation and intramyocardial injection of bone-marrow derived stem cells in patients with end-stage coronary artery disease: one year follow-up // *Kardiologia Pol*. 2013. V.71(5). P. 485–492.

22. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair / Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Gannon J. [et al.] // *Cell Stem Cell*. 2011. V. 8(4). P. 389–398.

23. Nursalim A., Katili P.A., Santoso T. Cellular cardiomyoplasty for myocardial infarction: a 2014 evidence-based update // *Acta Med Indones*. 2014. V. 46. P. 150–162.

24. Reyes G., Allen K.B., Aguado B., Duarte J. Bone marrow laser revascularisation for treating refractory angina due to diffuse coronary heart disease // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 V.36(1) P. 192–194.

25. Hematopoietic cytokines for cardiac repair: mobilization of bone marrow cells and beyond / Sangalmath S.K., Abdel-Latif A., Bolli R. [et al.] // *Basic Res Cardiol*. 2011 V.106 (5). P. 709–733.

26. Long-term safety of low-level laser therapy at different power densities and single or multiple applica-

tions to the bone marrow in mice / Tuby H., Hertzberg E., Maltz L. [et al.] // *Photomed Laser Surg*. 2013. V.31(6) P. 269–273.

27. Tuby H., Maltz L., Oron U. Implantation of low-level laser irradiated mesenchymal stem cells into the infarcted rat heart is associated with reduction in infarct size and enhanced angiogenesis // *Photomed Laser Surg*. 2009. V.27(2) P. 227–233.

28. Mesenchymal stem cell therapy for cardiac inflammation: immunomodulatory properties and the influence of toll-like receptors / van den Akker F., de Jager S.C., [et al.] // *Mediators Inflamm*. 2013. V.2013. ID 181020, 13 p.

29. Effects of Intracoronary CD34+ Stem Cell Transplantation in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: 5-Year Follow-Up / Vrtovec B., Poglajen G., Lezaic L. [et al.] // *Circ Res*. 2013. V.112(1). P. 165–173.

References

1. Golovneva ES, Reydmann VR, Kravchenko TG. Dinamika reparativnykh protsessov v miokarde posle lazernogo oblucheniya zon lokalizatsii krasnogo kostnogo mozga. *Lazernaya meditsina*. 2014;18(2):36-9. Russian.

2. Dygay AM, Zhdanov VV. Granulotsitarnyy koloniestimuliruyushchiy faktor. *Farmakologicheskie aspekty*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2010. Russian.

3. Ivanov DV, Kornienko AV, Lishchuk AN, Nemtyin YuV, Stankov DS, Khadartsev AA. Bezopasnost' provedeniya transplantatsii kletok fetal'noy pecheni ploda 2-go trimestra gestatsii u bol'nykh kardiologicheskogo profilya. *Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy*. 2006;2:187. Russian.

4. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine: Monografiya. Pod red. A.N. Lishchuka. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.

5. Kim II. Morfofunktsional'naya kharakteristika progenitornykh kletok patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu pri intramiokardial'noy transplantatsii [dissertation]. Novosibirsk (Novosibirsk region); 2012. Russian.

6. Kozel' AI, Golovneva ES, Evdokimov SV, et al.; inventors. Sposob khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy serdtsa ishemicheskogo geneza. Russian Federation patent RU 2361529. 2005. Russian.

7. Maslov LN, Podoksenov YuK, Portnichenko AG, Naumova AV. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie stvolovykh kletok kak novyy podkhod k povysheniyu effektivnosti kletochnoy terapii infarkta miokarda. *Vestnik RAMN*. 2013;12:16-25. Russian.

8. Poveshchenko OV, Kim II, Bondarenko NA, et al. Funktsional'naya kharakteristika mononuklearov perifericheskoy krovi posle vvedeniya granulotsitarnogo koloniestimuliruyushchego faktora u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2014;1:26-31. Russian.

9. Stankov DS, Ivanov DV, Khadartsev AA, Subbotina TI. Vliyanie endometrial'nykh kletok na khronicheskoe ishemicheskoe povrezhdenie miokarda. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;1:47-50. Russian.

10. Khadartsev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN. Mediko-biologicheskie aspekty kle-tochnykh tekhnologiy: Monografiya. Pod red. A.A. Kha-dartseva – Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Bel-gorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2013. Russian.
11. Assmann A, Heke M, Kröpil P, et al. Laser-supported CD133+ cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: initial results from a prospective phase I multicenter trial. PLoS One. 2014;9(7):e101449.
12. Barboza CA, Ginani F, Soares DM, et al. Low-level laser irradiation induces in vitro proliferation of mesenchymal stem cells. Einstein (Sao Paulo). 2014;12:75-81.
13. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003;114:763-76.
14. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. Circulation. 2012;126(11):S54-64.
15. Fisher SA, Dorée C, Brunskill SJ, et al. Bone marrow stem cell treatment for ischemic heart disease in patients with no option of revascularization: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(6):e64669.
16. Gnechi M, Danieli P, Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. Vasc Pharmacol. 2012;57(1):48-55.
17. Golovneva ES. Expression of basic fibroblast growth factor in the course of neoangiogenesis stimulated by high-intensity laser irradiation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002;134(1):95-7.
18. Hong KU, Bolli R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014;16(7):324.
19. Hoover-Plow J, Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:99-113.
20. Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, et al. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013;112(2):217-25.
21. Konstanty-Kalandyck J, Piątek J, Misalski-Jamka T. The combined use of transmyocardial laser revascularisation and intramyocardial injection of bone-marrow derived stem cells in patients with end-stage coronary artery disease: one year follow-up. Kardiol Pol. 2013;71(5):485-92.
22. Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, et al. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair. Cell Stem Cell. 2011;8(4):389-98.
23. Nursalim A, Katili PA, Santoso T. Cellular sardiomyoplasty for myocardial infarction: a 2014 evidence-based update. Acta Med Indones. 2014;46:150-62.
24. Reyes G, Allen KB, Aguado B, Duarte J. Bone marrow laser revascularisation for treating refractory angina due to diffuse coronary heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(1):192-4.
25. Sanganalmath SK, Abdel-Latif A, Bolli R, et al. Hematopoietic cytokines for cardiac repair: mobilization of bone marrow cells and beyond. Basic Res Cardiol. 2011;106(5):709-33.
26. Tuby H, Hertzberg E, Maltz L, et al. Long-term safety of low-level laser therapy at different power densities and single or multiple applications to the bone marrow in mice. Photomed Laser Surg. 2013;31(6):269-73.
27. Tuby H, Maltz L, Oron U. Implantation of low-level laser irradiated mesenchymal stem cells into the infarcted rat heart is associated with reduction in infarct size and enhanced angiogenesis. Photomed Laser Surg. 2009;27(2):227-33.
28. van den Akker F, de Jager SC, et al. Mesenchymal stem cell therapy for cardiac inflammation: immunomodulatory properties and the influence of toll-like receptors. Mediators Inflamm. 2013;2013:13.
29. Vrtovc B, Poglajen G, Lezaic L, et al. Effects of Intracoronary CD34+ Stem Cell Transplantation in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: 5-Year Follow-Up. Circ Res. 2013;112(1):165-73.

УДК: 612.82.821

DOI: 10.12737/13322

ИОННО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ И ВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ

И.Г. ГЕРАСИМОВ*, А.А. ЯШИН**

*Донецкий национальный технический университет, ул. Артема, 58, г. Донецк, Украина, 83001

**Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 118, Тула, Россия, 300012

Аннотация. Исследованы вопросы извлечения информации и временной памяти в рамках формирования ионно-молекулярной модели памяти. Показано, что извлечение информации, то есть обиходное – вспоминание, по сущности функционирования близко процессу запоминания, рассмотренному в предыдущей статье цикла работ. Вообще говоря, запоминание и вспоминание суть «антагонисты» (плюс-минус) с почти идентичным механизмом действия. Здесь главная задача памяти – вспомнить, что именно необходимо вспомнить. Это не тавтология, но сущность процесса. С этой целью формируется некоторый образ – маска поиска, заключающая в себе информацию об образе поиска, и вектор поиска информации. Очевидно, извлечение из памяти информации, как и запоминание, выполняется образами (фракталы, вейвлеты, солитонные голограммы и пр.). Предложена и обоснована схема извлечения информации из библиотеки памяти. Определен фактор временной памяти.

Последний момент особо выделен в статье ввиду его важности в процессе извлечения информации из памя-

ти. Сама память обладает множеством самопроявлений, но наиболее существенные из них суть кратковременная память и долговременная память. Отсюда и акцент-ударение: временная. То есть речь первостепенно идет о характеристике времени хранения информации в памяти. Здесь важно учитывать: долговременная память не может существовать без кратковременной, функционирование которой является обязательным начальным этапом формирования памяти вообще, а кратковременная память рассматривается как незавершенная память в том смысле, что зафиксированные в ней факты-образы не были занесены в библиотеку памяти и не содержатся в ней.

Ключевые слова: извлечение информации, временная память, библиотека памяти, образ-маска поиска.

ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. RETRIEVING INFORMATION AND THE TEMPORARY MEMORY

I.G. GERASIMOV*, A.A. YASHIN**

* *Donetsk National Technical University, Artem Str., 58, Donetsk, Ukraine, 83001*

***Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 118, Tula, Russia, 300012*

Abstract. The article is devoted to the issues of retrieving information and the temporary memory in frame of formation of the ion-molecular memory model. It is shown that the retrieving information, i.e., in everyday life language - remembering, in essence functioning close to the process of memorizing discussed in the previous article in the series. Memorizing and remembering are the essence of "antagonists" (plus or minus) with an almost identical mechanism of action. Here the main task memory to recall what exactly you need to remember. This isn't a tautology, but the essence of the process. With this purpose, some image is formed as a mask search implicating the information about the image search, and the vector information retrieval. Obviously, the retrieval of information from memory and memorizing are carried out by means of images (fractals, wavelets, soliton-holograms etc). Scheme of retrieving information from the library memory is proposed and substantiated. Factor of the temporary memory is defined. The last point, the authors emphasize in the article because of its importance in the process of retrieving information from memory. The memory itself has many self-manifestations, but the most significant of them is the essence of short-term memory and long-term memory. There's an emphasis: temporary, i.e., the primary question is about the characteristic time of storing information in memory. It is important to consider: long-term memory cannot exist without short-term memory, which operation is required the initial stage of memory formation in general, and short-term memory is considered as not completed memory in the sense that fixed in it facts-images weren't recorded in the library memory and weren't contained in it.

Key words: retrieving information, temporary memory, library memory, the image-mask search.

Введение. Продолжая рассмотрения следствий, которым может привести ионно-молекулярная модель памяти человека [6-15], обсудим механизмы извлечения информации из памяти и временную память.

Извлечение информации, хранящейся в памяти. Процесс извлечения информации из памяти (вспоминание; как и в случае запоминания, ничего лучше предложить не сложилось, и этот термин также использован ранее), процесс вспоминания должен быть чрезвычайно близок (по существу) процессу запоминания. Эти процессы отличаются направленностью, знаком (плюс или минус), но не механизмом. Поэтому не случайно многие положения из работы [11] вошли в данную статью с обратным знаком.

Как не парадоксально, но для того чтобы вспомнить, нужно определить, что именно необходимо вспомнить. С этой целью формируется некий образ – маска поиска, которая включает в себе информацию об образе поиска, и вектор поиска информации [9]. Согласно параметрам этого вектора, задается направление поиска, а согласно остальным параметрам маски, производится выбор требуемой информации (факта). Эта своеобразная маска, накладывается (условно) на хранящиеся в библиотеке памяти факты или сравнивается с ними. Параметрами такой маски могут быть параметры спектра активности ионов водорода (САИВ) [15] или их фрактальные характеристики. При этом маска, сформированная на входе в библиотеку памяти на материальном носи-

теле (биополимере) физически может, скорее всего, не перемещаться, а информация, записанная на ней, следует по эстафетной передаче [15] в определенные, согласно вектору поиска, разделы библиотеки памяти. Понятно, что лагун в маске не меньше, чем в искомом факте, и, чем ближе значения параметров заданного на маске образа к искомым, тем легче процесс извлечения информации из библиотеки памяти, если таковая вообще в ней содержится. В том случае, когда факт, хранящийся в библиотеке памяти, имеет временную метку [9] одновременно с его вспоминанием в случае необходимости, а иногда (или зачастую) и без таковой, найденный факт соотносится со шкалой времени.

В процессе поиска нужной информации, согласно такой модели, попутно могут вспоминаться еще какие-то факты. Вообще интересно (и на это не очень обращают внимание), что факты запоминаются, как правило, единичные, поштучно, тогда как вспоминаются зачастую в комплексе, пачками. Видимо, поскольку другие, не требующиеся в данный момент, факты в той или иной степени подходят под заданную маску, постольку в процессе поиска нужной информации вспоминается еще какая-то, совершенно не имеющая отношения к искомой или имеющая весьма отдаленное или косвенное отношение к ней (ассоциативная память). Дело также и в том, что маска – это не полный образ требуемого факта (иначе его и вспоминать незачем), а лишь подобие искомого образа, ино-

гда весьма близкое, но чаще – содержащее лакуны, порой во множестве. Естественно, по энергетическим параметрам какая-то (обозначенная) часть сильно лакунизированного образа может полностью соответствовать части другого образа или быть близким ему, что и приводит к воспоминанию образа по ассоциации (но об этом – далее).

Если библиотека памяти структурирована (каталогизирована), скажем, по уровням энергии, необходимой для поддержания накопителей памяти в состоянии доступном для считывания с них информации или по фрактальным образам параметров САИВ, то поиск необходимого факта может быть точно ориентирован по этим же параметрам маски (вектора поиска) искомого факта. И вновь оказывается, что чем качественнее запомнен (сформирован) или, чем в большем числе копий хранится вспоминаемый факт, а также чем разнообразнее его элементы (см. далее), определяющих число разных разделов библиотеки памяти, где хранится информация о нем, тем легче его найти [7,11]. К слову, наличие информации о данном факте не в одном разделе библиотеки памяти [11] облегчает ее извлечение по неполной маске поиска. Поскольку первые накопители информации образуют своеобразный буфер памяти [14], постольку извлечение информации тем легче, чем выше константы диссоциации составляющих его молекул со вторыми накопителями – ионами водорода (H^+). Иначе говоря, извлечение информации тем лучше, чем подвижнее компоненты буфера памяти. Последнее определяется не только свойствами собственно буфера, но и условиями среды, как внешней, так и, в первую очередь, внутренней. (Ср. с аналогичным пассажем в [7], от которого данный отличается только начальным звукосочетанием в слове «диссоциация»).

Очевидно, извлечение из памяти информации тоже происходит образами [37], в оговоренном смысле, и только потом реализуется в привычные звуки (шумы, музыка, слова), картины, запахи, вкусовые или тактильные ощущения. Образ большого объема ϵ (число элементов более, чем 7 ± 2) вспоминается фрагментарно, причем последовательность фрагментов – совершенно произвольна, и лишь затем формируется полностью. Такой механизм воспоминания совершенно очевиден даже на бытовом уровне.

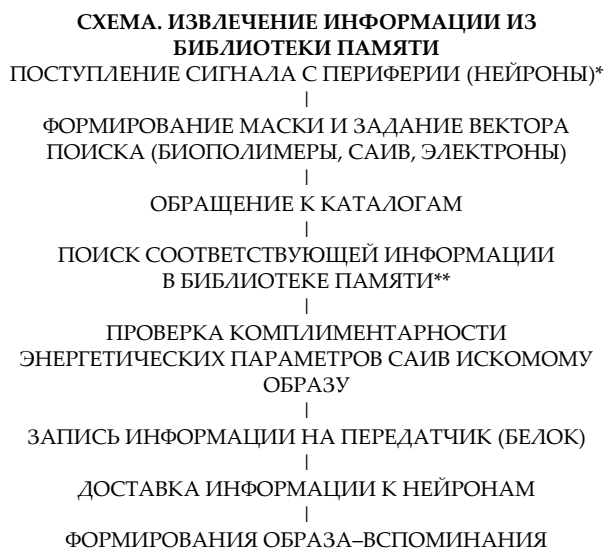
Наконец, аналогично тому, как при запоминании происходит переструктурирование имеющейся информации [3], то есть переформирование деревьев образов, каталогов и элементов памяти [7], так и при воспоминании происходит изменение структуры библиотеки памяти, по крайней мере, в какой-то ее части. Это связано с тем, что факт зачастую вспоминается не со стопроцентной точностью относительно исходного, хранящегося в накопителях памяти. Причиной может быть хотя бы наличие флуктуаций энергии вследствие броуновского движения молекул и ионов [18]. Тем не менее, наличная информация при этом не исчезает, а входит во вновь образованную структуру библиотеки памяти.

Согласно рассматриваемым в литературе моделям, извлечение из памяти (восстановление, воспоминание) происходит случайным образом [39], хаотически [38]. С этим трудно согласиться, хотя бы потому, что при извлечении из памяти (вспоминании) различают восстановление по контекстным деталям, а в их отсутствии – по старым (знанию) или новым объектам, причем за каждый из таких процессов ответственны разные структуры головного мозга [35]. Поиск информации, построенный по подобным принципам, не может быть случайным, так как известен его механизм, зависимый даже от структур мозга, в который он осуществляется. Хаос при воспоминании возникает тогда, когда совершенно непонятно, где, в каком разделе библиотеки памяти, может находиться данный факт. Результат подобного поиска хорошо известен: он близок к нулю. Наличие же вектора и матрицы поиска делает воспоминание направленным и минимизирует время, затрачиваемое на него.

В рамках ионно-молекулярной модели механизм извлечения из памяти информации схематично представляется следующим. Активация нейронов приводит к формированию на биополимерных структурах образа – маски поиска. Ответственными за образ и за вектор поиска являются H^+ и сопряженные с ними электроны. Этот процесс и процесс собственно поиска требуемого факта аналогичны (и даже не с обратным знаком) запоминанию информации с привлечением каталогов и всей библиотеки памяти. Действительно, информация о том, что тот или иной поиск проводился (акт воспоминания имел место) тоже хранится в библиотеке памяти. В случае соответствия (комплиментарности) обеспечиваемых САИВ энергетических параметров маски искомому образу, информация с последнего (откуда начинается процесс почти в точности соответствующий запоминанию, но с обратным знаком) посредством тех же электронов и H^+ переписывается на передатчик (очевидно, всегда имеющийся в наличии, синтезируемый по мере расходования и мало отличный от такового, передающего информацию от нейронов в библиотеку), который доставляет ее нейронам, где формируется образ в бытовом смысле, передаваемый на периферию, в сознание: вспомнил(а). Акту воспоминания (гипотетический механизм его приведен на схеме) сопутствуют упомянутые процессы 1) записи информации о поиске в библиотеку памяти, 2) воспоминание по ассоциации, 3) переструктурирование библиотеки памяти, а критериями направленного поиска служат параметры 1) маски поиска, 2) вектора поиска и (когда таковая информация имеется в библиотеке памяти) 3) шкалы времени.

Временная память. Из множества видов памяти, точнее, из множества ее проявлений, которые по разным соображениям, но, как правило, для удобства, в научном обиходе подразделяется память – единое свойство живых организмов, включая человека, рассмотрим два: кратковременную память и долговременную память. Подразделение памяти на такие виды основано на продолжительности хранения информации.

Более подробно о классификации памяти по временной ее характеристике и ссылки на соответствующую библиографию [6]. Название же текущего подраздела следует читать как «Временная память», что подразумевает ее зависимость от фактора времени.



* *Примечание 1.* В скобках указаны наиболее вероятные участники.

** *Примечание 2.* На этой и неразрывно связанной с ней следующей стадии (но, возможно, начиная с предыдущей) происходит запись информации о поиске в библиотеку памяти, воспоминание по ассоциации, переструктурирование библиотеки памяти.

В общем, считают, что в кратковременной памяти информация хранится относительно непродолжительное время, и если она не переходит в долговременную память, то утрачивается. Напротив, в долговременной памяти информация может храниться сколь угодно долго, вплоть до гибели организма – ее носителя. Уже из данных определений следует, что долговременная память вряд ли может существовать без кратковременной, функционирование которой, очевидно, является начальным этапом формирования памяти вообще. О том же косвенно говорят авторы целого ряда работ [1,2,24,29], посвященных механизмам памяти с учетом фактора времени. Таким образом, кратковременную память в общем случае следует рассматривать как незавершенную память в том смысле, что факты, зафиксированные с ее помощью, не были занесены в библиотеку памяти и не содержатся в ней. Альтернатива: факты, зафиксированные кратковременной памятью, все же занесены в библиотеку памяти, но по каким-то причинам оказались утраченными либо недоступными. Последнее в данном случае равнозначно утрате факта, поскольку недоступность информации в принципе означает ее отсутствие.

В рамках развиваемой ионно-молекулярной модели памяти, нет никаких оснований противопоставлять кратковременную память и долговременную. Более того, из положений модели следует, что кратковременная и долговременная память – один вид

памяти, причем первая – этап на пути формирования второй – памяти в общем смысле. Как отмечалось [14], если информация не переписана с белка-передатчика, функционирующего непродолжительное время, на накопители она перестает существовать. В тот период времени, пока белок-передатчик не утилизирован, очевидно, имеется доступ к информации, содержащейся на нем, то есть он одновременно выступает в роли ее накопителя, не являясь таковым. В подобной ситуации и создается впечатление, что имеет место особый вид памяти, определенный как кратковременная память.

На этом можно было бы поставить точку, но в контексте временности (зависимости от фактора времени) памяти и с учетом развития положений ионно-молекулярной модели, следует еще раз рассмотреть вопрос, вынесенный в заглавие и частично обсуждавшийся в [14]: возможно ли ограниченное лишь временем существования организма хранение всей воспринятой им информации?

Существует мнение, что утрата информации (забывание) начинается сразу же по ее получении вследствие постепенного угасания следов (*trace decay*) [23,31-34]. Это положение, основанное на гипотезе наличия физического следа (трассы), проложенного поступающей информацией, явно предполагает естественность процесса забывания, во-первых, его спонтанность, во-вторых, и, самое существенное в данной модели, – его непрерывность. Как следует из последнего, по аналогии с разделительной полосой на трассе (сплошной след), информация поначалу истончается вплоть до прозрачности и прерывистости следа и в конце концов исчезает полностью. Вряд ли дело обстоит именно так. Учитывая наличие материальных носителей информации, ее утрата, конечно, может быть постепенной, но, совершенно определенно, этот процесс дискретный, но не непрерывный. Иными словами, забывание может происходить постоянно, но фрагментарно, что определяется гибелью структур, содержащих информацию о том или ином факте (информационной единице).

Забывание «сразу» естественным образом реализуется, когда разрушается или, что более вероятно, – изменяет конформационную структуру белка передатчика, выступающего в роли накопителя информации, но не являющегося таковым [14]. Гибель же истинных накопителей информации [11] приводит к ее утрате в дальнейшем. Таким образом, хранение информации бесконечно, в оговоренном смысле, долго – скорее исключение, чем правило. Собственно, то явление, которое определяют как «кратковременная память», одним фактом своего существования дает отрицательный ответ на поставленный вопрос, если информация, содержащаяся в ней, не переходит в долговременную память.

В контексте временности памяти рассмотрим еще один из феноменов, который заключается в том, что с возрастом (начиная с какого-то, почтительного, у каждого со своего и, возможно, не у всех) старая информация вспоминается лучше, чем новая. Этому

могут быть, по меньшей мере, две причины: 1) новая информация плохо запоминается и/или 2) доступ к ней (извлечение ее из памяти) оказывается затруднен, если не заблокирован. В аспекте данного феномена следует иметь в виду, что и у детей вплоть до нескольких лет жизни и у взрослых, начиная с определенного возраста, одинаково плохо происходит процесс запоминания. Считается, причина в том, что у первых память лишь формируется, тогда как вторых – угасает. Однако, если у детей слабо развита долговременная память, то у пожилых людей, наоборот, зачастую нарушена кратковременная память («где мои очки? я их только что держал в руках»; очки, разумеется, на носу), хотя неизвестно, формируется ли у них долговременная память (старикам обычно хорошо помнят прошлое, но вспомнят ли они через определенное время настоящее?). С другой стороны, относительно среднего возраста у детей и у пожилых людей высокая концентрация H^+ ($[H^+]$), о чем свидетельствуют многочисленные данные, в частности, наличие гипоксии раннего возраста и старческой [4,17,19-22,26-28,36], а гипоксия приводит к увеличению $[H^+]$ [5,25,30]. При этом параметры САИВ у них, разумеется, различаются. С позиций ионно-молекулярной модели памяти логично, что у лиц этих категорий, в частности, именно высокая активность H^+ не позволяет реализоваться памяти в ее лучших проявлениях, тогда как параметры САИВ определяют наиболее слабые звенья в механизмах памяти детей и стариков.

Тот факт, что старая информация пожилыми людьми вспоминается лучше новой, связан с качеством запоминания. С возрастом в организме накапливаются некатаболизируемые кислые продукты [16] (и мозг в этом смысле не исключение), накапливаются H^+ и возникает не востребуемый водородный потенциал, который, по всей видимости, оказываются «шумом» и мешает запоминанию, но не вспоминанию. Наоборот, возможно, более высокое содержание H^+ у детей по сравнению со взрослыми, препятствует вспоминанию, а не запоминанию, поскольку неизвестно, какое именно звено в механизме памяти у них наиболее слабое.

И последнее в данном разделе. Феномен улучшения памяти о давних событиях с возрастом – реминисценция [15,23], такую «сверхпамять», проверить экспериментально вряд ли возможно. То есть, когда, по словам субъекта, он вспомнил давно, казалось, забытое, причем в деталях, оснований для утверждения о справедливости (правдивости, правильности) таких воспоминаний нет: неизвестно как оно было на самом деле. Тем не менее, увеличение H^+ и изменение параметров САИВ вполне может стать причиной для открытия путей к ранее недоступной или труднодоступной информации и, по крайней мере, формирования подобных впечатлений.

Литература

1. Александровский Ю.А. Краткий психиатрический словарь. М.: РЛС, 2005. 128 с.
2. Батуев А.С. Физиология высшей нервной

деятельности и сенсорных систем. СПб.: Питер, 2005. 317 с.

3. Бернштейн Н.А. Современные искания в физиологии нервного процесса. М.: Смысл, 2003. 330 с.

4. Богацкая Л.Н., Верхрацкий Н.С., Кульчицкий О.К., Медведь В.И., Шевчук В.Г. Физиологические механизмы старения. Л.: Наука, 1982. С. 35–46.

5. Войткевич В.И. Хроническая гипоксия. Л.: Наука, 1973. 190 с.

6. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Введение. Основные определения. Виды памяти (краткий обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 4. С. 165–171.

7. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Запоминание // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 103–108. DOI: 10.12737/11844.

8. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Материальные носители доставки и хранения информации // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 4. С. 171–176.

9. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Механизмы поиска информации в библиотеке памяти // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 137–141. DOI: 10.12337/7287.

10. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Потенциальные источники, передатчики, детекторы и накопители информации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 5-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4701.pdf> (дата обращения 20.12.14). DOI: 10.12737/7352

11. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Причины, приводящие к искажению информации, хранящейся в памяти // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 82–86. DOI: 10.12737/9084.

12. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Способы кодирования (формализации) и переноса информации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 1. С. 100–104. DOI: 10.12737/3324

13. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Структура памяти, ее пропускная способность, коммутаторы и диспетчеры информации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 3. С. 191–195. DOI: 10.12737/5933.

14. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Структурные элементы библиотеки памяти и взаимосвязь между ними // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 3. С. 195–198. DOI: 10.12737/5934.

15. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Формирование информационного пространства памяти посредством

ионов водорода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 5-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4752.pdf> (дата обращения 20.12.14). DOI: 10.12737/7353.

16. Голубев А.Г. Изнанка метаболизма // Биохимия. 1996. Т. 61, № 11. С. 2018–2039.

17. Дальнова Т.С., Василиу-Светлицкая С.Г. Кроветворение. Клетки крови // Методы клинических лабораторных исследований. Мн.: Белорусская наука, 2002. С. 236–283.

18. Кобозев Н.И. Исследование в области термодинамики процессов информации и мышления. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1971. 196 с.

19. Кольтовер В.К. Исторические предпосылки и эволюция свободнорадикальной теории старения // Пробл. старения и долголетия. 2000. Т. 9, № 1. С. 78–89.

20. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И. Взаимодействие гормональных и митохондриальных регуляций // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М.: Наука, 1978. С. 217–229.

21. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. К.: Здоровье, 1980. 275 с.

22. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневская В.Ю. Роль возрастных изменений сердечно-сосудистой системы в развитии гипоксии // Пробл. старения и долголетия. 2002. Т. 11, № 1. С. 87–106.

23. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2003. 384 с.

24. Психофизиология / Под ред. Ю.А. Александрова. СПб.: Питер, 2007. 464 с.

25. Физиология адаптационных процессов / Под ред. О.Г. Газенко, Ф. З. Меерсона. М.: Наука, 1986. 636 с.

26. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. М.: Мед. информ. агентсво, 2002. 958 с.

27. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975. 272 с.

28. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988. 248 с.

29. Хомская Е.Д. Нейропсихология. СПб.: Питер, 2005. 496 с.

30. Шидловский В.А., Новосельцев В.Н. Мультипараметрическое обеспечение гомеостаза и гомеокинеза // Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973. С. 81–86.

31. Brown J. Short-term memory // Brit. med. Bull. 1964. V. 20, № 1. P. 8–11.

32. Brown J. Some tests of the decay theory of immunommediate memory // Quarterly J. Experim. Physiol. 1958. № 8. P. 12–21.

33. Conrad R. Serial orders intrusions in immediate memory // Brit. J. Psychol. 1960. V. 15. P. 45–46.

34. Conrad R. Very brief decay of immediate recall // Quarterly J. Experim. Physiol. 1958. № 12. P. 45–47.

35. Daselaar S.M., Fleck M.S., Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty // J. Neurophysiol. 2006. V. 96, № 4. P. 1902–1911.

36. Gutteridge J. M.C., Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill // British Medical Bulletin. 1999. V. 55, № 1. P. 49–75.

37. Han J., Ngan K.N., Li M., Zhang H.J. A memory learning framework for effective image retrieval // IEEE Trans. Image Process. 2005. V. 14, № 4. P. 511–524.

38. Morelli A., Lauro Grotto R., Arecchi F.T. Neural coding for the retrieval of multiple memory patterns // Biosystems. 2006. V. 86, № 1-3. P. 100–109.

39. Mu X., Watta P., Hassoun M.H. A weighted voting model of associative memory // IEEE Trans. Neural. Netw. 2007. V. 18, № 3. P. 756–777.

References

1. Aleksandrovskiy Yu.A. Kratkiy psikhiatricheskij slovar'. Moscow: RLS; 2005. Russian.

2. Batuev AS. Fiziologiya vysshey nervnoy deyatel'nosti i sensorykh sistem. SPb.: Piter; 2005. Russian.

3. Bernshteyn NA. Sovremennye iskaniya v fiziologii nervnogo protsessa. Moscow: Smysl; 2003. Russian.

4. Bogatskaya LN, Verkhatskiy NS, Kul'chitskiy OK, Medved' VI, Shevchuk VG. Fiziologicheskie mekhanizmy stareniya. L.: Nauka; 1982. Russian.

5. Voytkovich VI. Khronicheskaya gipoksiya. L.: Nauka; 1973. Russian.

6. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Vvedenie. Osnovnye opredeleniya. Vidy pamyati (kratkiy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):165-71. Russian.

7. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Zapominanie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):103-8. DOI: 10.12737/11844. Russian.

8. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Material'nye nosi-teli dostavki i khraneniya informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):171-6. Russian.

9. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Mekhanizmy poiska informatsii v biblioteke pamyati. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(4):137-41. DOI: 10.12737/7287. Russian.

10. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Potentsial'nye is-tochniki, peredatchiki, detektory i nakopiteli informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Dec 20];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4701.pdf>. DOI: 10.12737/7352

11. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Prichiny, privodyashchie k iskazheniyu informatsii, khranyashchiesya v pamyati. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):82-6. DOI: 10.12737/9084. Russian.

12. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-

molekulyarnaya model' pamyati. Sposoby kodirovaniya (formalizatsii) i perenos informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):100-4. DOI: 10.12737/3324. Russian.

13. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Struktura pamyati, ee propusknaya sposobnost', kommutatory i dispetchery informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):191-5. DOI: 10.12737/5933. Russian.

14. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Strukturnye elementy biblioteki pamyati i vzaimosvyaz' mezhdu nimi. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):195-8. DOI: 10.12737/5934. Russian.

15. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Formirovanie informatsionnogo prostranstva pamyati posredstvom ionov vodoroda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Dec 20];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4752.pdf>. DOI: 10.12737/7353.

16. Golubev AG. Iznanka metabolizma. Biokhimiya. 1996;61(11):2018-39. Russian.

17. Dal'nova TS, Vasiliu-Svetlitskaya SG. Krovetvorenie. Kletki krovi. Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Mn.: Belorusskaya nauka; 2002. Russian.

18. Kobozev NI. Issledovanie v oblasti termodinamiki protsessov informatsii i myshleniya. Moscow: Izdvo Mosk. un-ta; 1971. Russian.

19. Kol'tover VK. Istoricheskie predposylki i evolyutsiya svobodnoradikal'noy teorii stareniya. Probl. stareniya i dolgoletiya. 2000;9(1):78-89. Russian.

20. Kondrashova MN, Maevskiy EI. Vzaimodeystvie gormonal'nykh i mitokhondrial'nykh regulyatsiy. Regulyatsiya energeticheskogo obmena i fiziologicheskoe sostoyanie organizma. Moscow: Nauka; 1978. Russian.

21. Korkushko OV, Ivanov LA. Gipoksiya i starenie. K.: Zdorov'e; 1980. Russian.

22. Korkushko OV, Sarkisov KG, Lishnevskaya VYu. Rol' vozrastnykh izmeneniy serdechno-sosudistoy sistemy v razvitiy gipoksii. Probl. stareniya i dolgoletiya.

2002;11(1):87-106. Russian.

23. Luriya AR. Osnovy neyropsikhologii. Moscow: Akademiya; 2003. Russian.

24. Psikhofiziologiya / Pod red. Yu.A. Aleksandrova. SPb.: Piter; 2007. Russian.

25. Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov / Pod red. O.G. Gizenko, F. Z. Meersona. Moscow: Nauka; 1986. Russian.

26. Filimonov VI. Rukovodstvo po obshchey i klinicheskoy fiziologii. Moscow: Med. inform. Agentstvo; 2002. Russian.

27. Frol'kis VV. Starenie i biologicheskie vozmozhnosti organizma. Moscow: Nauka; 1975. Russian.

28. Frol'kis VV, Muradyan KhK. Eksperimental'nye puti prodleniya zhizni. L.: Nauka; 1988. Russian.

29. Khomskaya ED. Neyropsikhologiya. SPb.: Piter; 2005. Russian.

30. Shidlovskiy VA, Novosel'tsev VN. Mul'tiparametricheskoe obespechenie gomeostaza i gomeokineza. Printsipy sistemnoy organizatsii funktsiy. Moscow: Nauka; 1973. Russian.

31. Brown J. Short-term memory. Brit. med. Bull. 1964;20(1):8-11.

32. Brown J. Some tests of the decay theory of immunomemory. Quarterly J. Experim. Physiol. 1958;8:12-21.

33. Conrad R. Serial orders intrusions in immediate memory. Brit. J. Psychol. 1960;15:45-6.

34. Conrad R. Very brief delay of immediate recall. Quarterly J. Experim. Physiol. 1958;12:45-7.

35. Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. J. Neurophysiol. 2006;96(4):1902-11.

36. Gutteridge J MC, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. British Medical Bulletin. 1999;55(1):49-75.

37. Han J, Ngan KN, Li M, Zhang HJ. A memory learning framework for effective image retrieval. IEEE Trans. Image Process. 2005;14(4):511-24.

38. Morelli A, Lauro Grotto R, Arecchi FT. Neural coding for the retrieval of multiple memory patterns. Biosystems. 2006;86(1-3):100-9.

39. Mu X, Watta P, Hassoun MH. A weighted voting model of associative memory. IEEE Trans. Neural Netw. 2007;18(3):756-77.

УДК: 159.9.075

DOI: 10.12737/13323

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТОВ, СОВРЕМЕННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ В СИСТЕМЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ (краткий обзор литературы)

О.Ю. КАЛИНИЧЕНКО

«Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», ул. Степана Разина 26, г. Калуга, Россия, 248023

Аннотация. В предлагаемой статье рассматривается возможность эффективности применения диагностических методик, направленных на выявление склонности к зависимости, анализируется возможность использования современных компьютерных технологий в диагностике и профилактике аддикций, формирования здоровьесберегающих моделей поведения. В тексте предлагаемого материала представлен обзор современных тестов, компью-

терных программ и компьютерных технологий, позволяющих не только адекватно оценить вероятность риска возникновения аддиктивного поведения, но и предложить варианты коррекционных мероприятий с учетом особенностей личности, социальных биологических факторов, влияющих на формирование зависимого поведения. Каждая из анализируемых тестовых методик имеет в своей основе большую теоретическую и эмпирическую базу, проверены на валидность и надежность, а предлагаемые компьютерные технологии и системы обработки полученной информации снабжены подробными инструкциями. Авторами предпринята попытка классифицировать имеющиеся на сегодняшний день ряд методик и технологий диагностики отклоняющихся форм поведения, выделить их специфику, определить возможности и ограничения. Описанные компьютерные методики и традиционные тесты могут быть использованы как самостоятельный инструментарий диагностики различных видов зависимого поведения, так и быть включенными в систему показателей аддиктивного поведения в целом.

Ключевые слова: аддиктивное поведение, дезадаптивная личность, интерактивная психодиагностическая система

USING TESTS, MODERN COMPUTER TECHNOLOGIES AND INFORMATION PROCESSING IN SYSTEMS DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF ADDICTIVE BEHAVIOR (SHORT REVIEW)

O. YU. KALINICHENKO

Kaluga State K.E. Tsiolkovsky University, Stepan Razin Str. 26, Kaluga, Russia, 248023

Abstract. This article discusses the possibility of the effectiveness of the application of diagnostic methodologies to identify the propensity to addiction, examines the possibility of using modern computer technologies in the diagnosis and prevention of addiction, the formation of health-promoting behaviours. The author presents a review of modern tests, computer programs and computer technology that allows not only to evaluate the likely risk of addictive behavior, but also to suggest corrective measures with regard to personal, social, biological factors influencing the formation of addictive behavior. Each of the analyzed test methods is based on a large theoretical and empirical base. Test methods were tested for validity and reliability, and offer computer technologies and systems of processing of the received information are detailed instructions. The author has made an attempt to classify a number of methods and technologies for diagnosis of deviant forms of behaviour, to highlight their specificity, to identify opportunities and constraints. Studied computer techniques and traditional tests can be used as an independent diagnostic tools of various types of addictive behavior, can be included in the scorecard addicting behavior in general.

Key words: addictive behavior, maladaptive personality, interactive psycho-diagnostic system.

Риск формирования зависимого поведения в настоящее время предлагается рассматривать с ряда позиций: биологической, психологической, социальной, где каждый компонент влияет на формирование аддикции [10].

В то же время, большую проблему представляет собой тот факт, что формы проявления аддиктивного поведения непросты и разнообразны, а это, в свою очередь, определяет сложность диагностики зависимого поведения. Большая часть имеющегося арсенала методик диагностики аддиктивного поведения позволяет косвенно выявить характеристики и тип проявления зависимости.

В качестве диагностических систем по изучению феномена зависимости применяются следующие методики: методика «Аддиктивная склонность» (изучение риска зависимого поведения подростков), методика «Слово» (изучение вероятности развития различных форм зависимостей у детей), методика «Девияция» (изучение типа аддиктивного поведения, индивидуально-психологических и физиологических особенностей учащихся) [28], методика определения склонности к тринадцати видам зависимостей [12], опросник выявления предрасположенности к аддиктивному (зависимому) поведению [19], методика

первичной диагностики и выявления детей «группы риска» [22], анкета для раннего выявления родителями зависимого поведения у подростков [5]

Можно классифицировать методы диагностики аддиктивного поведения в зависимости от типа аддикта, на выявление которых они направлены: скрининг тест на выявление сексуальной аддикции П. Карнеса [2], тест на определение работоголизма Б. Киллинджера [17], тест на алкоголизм университета Мичиган [1], карта риска суицида [20], Интернет-зависимость [7,13,24,25], тест Флагестрема на определение степени никотиновой зависимости [27].

В рамках традиционной практики может быть применен тест «Склонность к зависимому поведению» (СЗП). В исходном варианте СЗП был представлен двумя шкалами – алкогольная и наркотическая зависимость, в задачу которых входила диагностика химической аддикции. В процессе работы появились такие шкалы как зависимость от компьютерных игр, музыкальный и спортивный фанатизм. В целом тест представлен 116-ю утверждениями с пятью вариантами ответов [15].

Отечественными авторами разработан интегративный тест на выявление приверженности аддикции и аддиктивному поведению. Одним из ключе-

вых понятий в концепции данной методики является «личностное пристрастие», которое влечет за собой ослабление «личностной устойчивости» и, как следствие, аддитивное поведение. Разработчики указывают на то, что данная диагностическая методика «направлена на выявление ослабления личностной устойчивости в отношении признаков аддикции». Методика представлена 32-мя утверждениями, которые оцениваются респондентов, исходя из собственной модели поведения, и определяются через «личностное пристрастие» [21].

Автор методики «Склонность к отклоняющемуся поведению» (СОП) предлагает диагностировать аддитивное поведение во взаимосвязи с такими формами делинквентности как агрессивное поведение, саморазрушающее и самоповреждающее поведение, делинквентное поведение. Его методика СОП дает возможность определения готовности к реализации указанных выше форм отклоняющегося поведения. Опросник включает в себя семь шкал и представлен мужским и женским вариантами [16].

Помимо традиционных методик с учетом развития и возможностей технологий появляется ряд компьютерных систем в области диагностики аддитивного поведения. Предложена компьютерная программа, которая дает возможность проводить скрининговое изучение лиц в возрасте от 14 лет до 27 лет на предмет раннего выявления у них зависимого поведения. По мнению авторов в основу их разработки легли психо-социальные и психо-физиологические подходы [11].

Так же в выявлении аддитивного поведения могут использоваться компьютерные и бланковые методики психологической диагностики. Это могут быть как узко-ориентированные (направленные на диагностику только нужных компонентов личности), так и многофакторные тесты. На сегодняшний день успешно используются в качестве электронных психологических инструментариев диагностики зависимостей такие тесты как MMPI – II, CPI, EPQ Айзенка, САН, УСК, МЦВ Люшера, А.Басса-А.Дарки, которые можно найти в комплекте психологической диагностики зависимого поведения [26].

Используя возможности современных компьютерных технологий можно пройти тестирование, направленное на определение зависимого поведения даже в режиме реального времени – онлайн тест зависимое поведение подростка (тест для подростков). Данную методику можно отнести к экспресс-диагностики аддикций. Тест состоит всего из 5 вопросов с двумя вариантами ответов, результаты будут предоставлены сразу же [18].

Следует отметить, что риск обращения к аддиктам может быть рассмотрен в целостной системе личностно-характерологических и социальных факторов. При этом в понятие личность следует включить волевую регуляцию поведения, нравственность,

мировоззренческие установки, социальные интересы – как основу системы выбора поведения индивида. Нравственные ценности, в данном случае, будут являться «якорями», которые не дают возможность прибегнуть к психоактивным веществам, даже при наличии тех или иных личностных отклонений и нежелательных социальных условий. Исследования показали, что многие люди, даже если они испытывают на себе действие многих факторов риска, не прибегают к употреблению наркотиков или алкоголя. Это объясняется рядом факторов: привязанность к общественным нормам, к принятию семейных устоев, исключающих употребление алкоголя и наркотиков; обязательствами и ответственностью перед своими близкими; внутренним контролем, целеустремленностью.

Используемый на практике диагностический инструментарий дает возможность определить разрозненные дезадаптивные характерологические черты и не дает возможность выявить механизмы взаимного влияния других составляющих личности. Данные методики определяют риск формирования зависимости без такого значимого фактора, как социальный, что соответственно, существенно снижает качество диагностики.

Все это вызвало необходимость создания новых подходов к диагностике риска аддитивного поведения. Интерактивная психодиагностическая система, В.Л. Малыгиным и И.В. Ежовым, может быть использована для диагностики индивидуально-характерологических особенностей личности подростка, которые могут стать причиной употребления алкоголя и наркотиков. Анализируемая система включает в себя 54 вопроса и имеет два возможных варианта ответа. В результате тестирования может получиться один из одиннадцати вариантов индивидуально-типологических портретов, среди которых – четыре будут относиться к дезадаптивным типам, с высоким риском формирования потребности в психоактивных веществах. Данная психодиагностическая система представляет собой диалог персонажей, включающих испытуемого в сюжет, разворачивающийся на экране, что, с одной стороны, существенно снижает уровень психологической защиты, а с другой – повышает качество диагностики [4].

Время, отводимое на тестирование, составляет не более 20 минут, что дает возможность специалисту за короткий временной интервал обследовать большое число испытуемых. Для тестируемых подростков результаты представлены в виде опосредованного портрета, который походит по своему поведению на одного из анимационных героев. Для специалиста – это расширенная характеристика и схема дезадаптивного процесса. Полученные в ходе исследования данные автоматически заносятся в базу, рассчитывается процент адаптивных и неадаптивных личностей в общем массиве данных [14, с. 4].

По мнению авторов: «теоретической основой для создания системы диагностики явились выявленные в процессе исследования ведущие факторы риска формирования аддиктивного поведения – фрустрированность и гедонистическая направленность личности. Структурно-динамический подход по выявлению факторов риска аддиктивного поведения, разработанный нами, основан на теории деятельности. В предлагаемой психодиагностической системе структура личности представлена как целостная структура с взаимовлияющим сочетанием базовых факторов личности. В соответствии с теорией деятельности удовлетворение потребностей осуществляется с помощью системных психических механизмов – мотивации, целеполагания, действий и операций, обеспечивающих динамическое взаимодействие организма и личности с окружающей средой» [14, с. 39].

Авторами предложены следующие личностные факторы, влияющие на формирование зависимого поведения [4]: фактор 1 (F1): удовлетворенность (неудовлетворенность) базовых социально-биологических потребностей, фактор 2 (F2): социально-духовная (индивидуально-гедонистическая) направленность и самореализация личности, фактор 3 (F3): способность (неспособность) к интеллектуально-аналитической регуляции поведения, фактор 4 (F4): возможность (невозможность) нравственно-чувственной регуляции поведения, фактор 5 (F5): наличие (отсутствие) эмоционально-волевой регуляции поведения, фактор 6 (F6): социальная желательность (асоциальность).

Составители анализируемой методики указывают на то, что мыслительные, эмоциональные и моральные качества личности можно рассматривать как внутренние механизмы регуляции деятельности и средства для удовлетворения своих биологических, личностных и социальных потребностей через приемлемые цели [4].

В процессе исследования авторами было установлено, что главный фактор обращения к психоактивным веществам – фрустрированность базовых социально-биологических потребностей, которая является следствием слабой выраженности таких личностных свойств как индивидуально-гедонистическая направленность личности, слабая интеллектуальная регуляция поведения (безрассудность, рискованность), слабая морально-нравственная регуляция поведения, и волевая регуляция поведения.

Ослабление интеллектуальных, эмоциональных, волевых и нравственных регуляторов поведения, в данном случае рассматриваются как «слабые звенья», облегчающие развитие аддикций, а психоактивные вещества выступают средством псевдоудовлетворения фрустрированных биологических и социальных потребностей. Помимо описательной составляющей в методике представлены наглядные личностные структуры адаптивного и дезадаптивного типа [4].

Полученные в результате диагностики данные могут быть включены в программу профилактики аддикции и формирования здорового образа жизни, которая направлена на изучение особенностей собственной личности, формирования и развития «Я-концепции», обучение стрессоустойчивости и навыков противостояния давлению среды, устранению форм поведения, способствующих здоровому образу жизни. Программа рассчитана на 30 учебных часов и состоит из 9 блоков занятий: формирование мотивации; постановка проблемы; образ «Я» в структуре «Я-концепции»; «Я» и «социум»; поиск решения проблемы; развитие «Я-концепции», личностный контроль над ситуацией, информация о наркотиках и психоактивных веществах, подведение итогов и определение целей на будущее. На основе анализируемой методики может быть составлена индивидуальная коррекционная программа [8].

В ходе исследований и сравнении эффективности методик, которые могут являться инструментарием для диагностики аддиктивного поведения (методика идентификации социально-психологических факторов риска склонности к аддиктивному поведению В.Л. Малыгина, И.В. Ежова, методика склонности к отклоняющемуся поведению А.Н. Орла, личностная шкала проявления тревожности Дж. Тейлора, методика определений акцентуаций характера К. Леонгарда, стандартизованный многофакторный метод исследования личности) установлено, что они ориентированы на определение отдельных компонентов, приводящих к формированию зависимости, за исключением методики склонности к отклоняющемуся поведению А.Н. Орла и методики идентификации социально-психологических факторов риска склонности к аддиктивному поведению В.Л. Малыгина, И.В. Ежова. Методика Малыгина В.Л., Ежова И.В. отличается наличием комплексной системы диагностики личностных и социальных механизмов формирования зависимого поведения, что дает возможность применять данный тест как надежный психодиагностический инструментарий [9, с. 22].

Помимо диагностики, компьютерные технологии могут быть использованы в процессе формирования здоровьесберегающих технологий. Такого рода информационная компьютерная технология может быть использована психологом по профилактике употребления психоактивных веществ среди школьников. Так информационно-профилактическая программа «Сталкер» разработана центром «Аматей» и предназначена для работы с детьми и подростками. Целями программы являются предотвращение приобщения к разного рода аддиктам, формирование устойчивой жизненной позиции. Программа предусматривает групповую форму работы для детей среднего возраста (10-14 лет) и старшего возраста (14-18 лет). Занятия разбиты на 10 тем, основными из которых являются: «Стрессы», «Зависимые состоя-

ния», «Вовлечение в потребление наркотиков», «Алкоголь», «Курение», «Отказ от наркотиков», «Психологический комфорт». Такого рода компьютерная программа может стать основой сопровождения и развития подростков и лечь в основу здоровьесберегающей компетентности учащихся [23].

Литература

1. Алкогольная зависимость: MAST как метод психологической диагностики <http://vuz-ekonomika.com/book/12-yekonomicheskaya-psixologiya-nauchnoe-posobie-karnysheva-ad/68-alkogolnaya-zavisimost-mast-kak-metod-psixologicheskoy-dagnostiki.html>
2. Дмитриев М.Г., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. Психолого-педагогическая диагностика делинквентного поведения у трудных подростков. СПб.: ЗАО «ПОНИ», 2010. 316 с.
3. Егоров А.Ю., Игумнов С.А. Расстройства поведения у подростков: клинико-психологические аспекты. СПб: Речь, 2005. 436 с.
4. Ежов И.В., Туревский И.М., Малыгин В.Л. Диагностика и коррекция факторов риска аддиктивного поведения (новые перспективы физической культуры) // Вестник спортивной науки. 2003. №2. С. 44–51.
5. Змановская Е.В. Девиантология (Психология отклоняющегося поведения). М.: Академия, 2003. 288 с.
6. Иванцов О.В., Машилов К.В. Разработка новых форм ранней диагностики и профилактики различных видов зависимостей у детей и подростков группы риска // Системная психология и социология, 2014. № 3. С. 41–49.
7. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. М.: МГМСУ, 2011. 32 с.
8. Калининченко О.Ю. К вопросу психокоррекции, психопрофилактики, и психотерапии и психотерапии аддиктивного поведения // Аддиктивное поведение обучающихся: профилактика, реабилитация и ресоциализация в условиях образовательной среды Материалы Всероссийской конференции, Москва: Изд-во НИИ РЛ МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2013. С. 68–82.
9. Калининченко О.Ю. Формирование аддиктивного поведения в подростковом и юношеском возрасте (системный анализ факторов риска): Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Тула, 2007. 24 с.
10. Калининченко О.Ю. Формирование аддиктивного поведения: системный анализ факторов риска: монография. Калуга: КГУ им. К.Э. Циолковского, 2014. 98 с.
11. Корзунин В.А., Юсупов В.В. Психологическая диагностика зависимого поведения: Риск развития, методы раннего выявления. СПб: Речь, 2007. 128 с.
12. Лозовая Г.М. Методика определения склонности к тринадцати видам зависимостей. URL: <http://psycabi.net/testy/485-test-na-zavisimost-addiktsiyu-metodika-dagnostiki-sklonnosti-k-13-vidam-zavisimostej-lozovaya-g-v>
13. Лоскутова В.А. Интернет-зависимость как форма нехимических аддиктивных расстройств: автореф. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 23 с.
14. Малыгин В.Л., Ежов И.В. Интерактивная психодиагностическая система. Тула, 2003. 112 с.
15. Менделевич В.Д., Щевлягина М.Б., Гагарина Е.А. Многоосевая психодиагностика склонности к зависимому поведению // Психологическое здоровье. 2007. №8. С. 72–78.
16. Орел А.Н. Методика диагностики склонности к отклоняющемуся поведению: руководство. Ярославль: НПП «Психодиагностика», 1999. 32 с.
17. Практикум по психодиагностике девиантного поведения у трудных подростков URL: <https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCIQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.fadm.gov.ru%2Fupload%2Ftzs%2Fdeviant.doc&ei=uFdZVd3AAs>
18. Психоаналитик – матвеев. URL: [РФ/test-detyam/lichnost-podrostka](http://test-detyam/lichnost-podrostka)
19. Родкевич С.А. Обзор методов психологической диагностики зависимого поведения URL: http://schlitv-schel.edumsko.ru/documents/other_documents/obzor_metodov_psihologicheskoy_diagnosticski_zavisimogo_povedeniya/
20. Суицидальное поведение подростков: диагностика, профилактика, коррекция. Барнаул, 2014. 100 с.
21. Телепов М.Н., Телепова Н.Н. Интегративный тест на выявление приверженности аддикции и аддиктивному поведению: методические рекомендации. Самара: СФ ГБОУ ВПО МГПУ, 2014. 29 с.
22. Тимошенко Е.Д. Аддиктивное поведение в подростковом возрасте. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12.html/timoshenkova.htm>
23. Токарева А.А. Использование компьютерных технологий в процессе формирования здоровьесберегающей компетенции учащихся // Аддиктивное поведение обучающихся: профилактика, реабилитация и ресоциализация в условиях образовательной среды. Материалы Всероссийской конференции, Москва: Изд-во НИИ РЛ МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2013. С. 152–154.
24. Щевлягина М.Б. Методика диагностики компьютерной зависимости // Материалы сборника тезисов Всероссийской научной конференции: Современная психодиагностика в изменяющейся России, 2008.
25. Юрьева Л.Н., Больбот Т.Ю. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, лечение и профилактика: монография. Днепропетровск: Пороги, 2006. 196 с.

References

1. Alkogol'naya zavisimost': MAST kak metod psikhologicheskoy diagnostiki <http://vuz-ekonomika.com/book/12-yekonomicheskaya-psixologiya-nauchnoe-posobie-karnysheva-ad/68-alkogolnaya-zavisimost-mast-kak-metod-psixologicheskoy-diagnostiki.html>. Russia.
2. Dmitriev MG, Belov VG, Parfenov YuA. Psikhologo-pedagogicheskaya diagnostika delinkventnogo povedeniya u trudnykh podrostkov. SPb.: ZAO «PONI»; 2010. Russia.
3. Egorov AYu, Igumnov SA. Rasstroystva povedeniya u podrostkov: kliniko-psikhologicheskie aspekty. SPb: Rech'; 2005. Russia.
4. Ezhov IV, Turevskiy IM, Malygin VL. Diagnostika i korrektsiya faktorov riska addiktivnogo povedeniya (novye perspektivy fizicheskoy kul'tury). Vestnik sportivnoy nauki. 2003;2:44-51. Russia.
5. Zmanovskaya EV. Deviantologiya (Psikhologiya otklonyayushchegosya povedeniya). Moscow: Akademiya; 2003. Russia.
6. Ivantsov OV, Mashilov KV. Razrabotka no-vykh form ranney diagnostiki i profilaktiki razlichnykh vidov zavisimostey u detey i podrostkov gruppy riska. Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya. 2014;3:41-9. Russia.
7. Intrenet-zavisimoe povedenie. Kriterii i metody diagnostiki. Moscow: MGMSU; 2011. Russia.
8. Kalinichenko OYu. K voprosu psikhokorrekt-tsi, psikhoprofilakti, i psikhoterapii i psikhoterapii addiktivnogo povedeniya. Addiktivnoe povedenie obuchayushchikhsya: profilaktika, reabilitatsiya i resotsializatsiya v usloviyakh obrazovatel'noy sredy Materialy Vserossiyskoy konferentsii. Moscow: Izd-vo NII RL MGTU im. N.E. Bauman; 2013. Russia.
9. Kalinichenko OYu. Formirovanie addiktivnogo povedeniya v podrostkovom i yunosheskom vozraste (sistemnyy analiz faktorov riska) [dissertation]. Tula (Tula region); 2007. Russia.
10. Kalinichenko OYu. Formirovanie addiktivnogo povedeniya: sistemnyy analiz faktorov risk: monografiya. Kaluga: KGU im. K.E. Tsiolkovskogo; 2014. Russia.
11. Korzunin VA, Yusupov VV. Psikhologicheskaya diagnostika zavisimogo povedeniya: Risk razvitiya, metody rannego vyyavleniya. SPb: Rech'; 2007. Russia.
12. Lozovaya GM. Metodika opredeleniya sklonnosti k trinadtsati vidam zavisimostey. URL: <http://psycabi.net/testy/485-test-na-zavisimost-addiktsiyu-metodika-diagnostiki-sklonnosti-k-13-vidam-zavisimostey-lozovaya-g-v> Russia.
13. Loskutova VA. Internet-zavisimost' kak forma nekhimicheskikh additivnykh rasstroystv [dissertation]. Novosibirsk (Novosibirsk region); 2004. Russia.
14. Malygin VL, Ezhov IV. Interaktivnaya psikhodiagnosticheskaya sistema. Tula; 2003. Russia.
15. Mendelevich VD, Shchevlyagina MB, Gagari-na EA. Mnogoosobaya psikhodiagnostika sklonnosti k zavisimomu povedenii. Psikhologicheskoe zdorov'e. 2007;8:72-8. Russia.
16. Orel AN. Metodika diagnostiki sklonnosti k otklonyayushchemusya povedeniyu: rukovodstvo. Yaroslavl': NPTs «Psikhodiagnostika»; 1999. Russia.
17. Praktikum po psikhodiagnostike deviantnogo povedeniya u trudnykh podrostkov URL: <https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCIQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.fadm.gov.ru%2Fupload%2Ftzs%2Fdeviant.doc&ei=uFdZVd3AAs> Russia.
18. Psikhoanalitik – matveev. URL: RF/test-detyam/ lichnost-podrostka. Russia.
19. Rodkevich SA. Obzor metodov psikhologicheskoy diagnostiki zavisimogo povedeniya URL: http://schlitv-schel.edumsko.ru/documents/other_documents/obzor_metodov_psihologicheskoy_diagnostiki_zavisimogo_povedeniya/ Russia.
20. Suitsidal'noe povedenie podrostkov: diagnostika, profilaktika, korrektsiya. Barnaul; 2014. Russia.
21. Telepov MN, Telepova NN. Integrativnyy test na vyyavlenie priverzhennosti addikttsii i addiktivnomu povedeniyu: metodicheskie rekomendatsii. Samara: SF GBOU VPO MGPU; 2014. Russia.
22. Timoshenko ED. Addiktivnoe povedenie v podrostkovom vozraste. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-html/timoshenkova.htm> Russia.
23. Tokareva AA. Ispol'zovanie komp'yuternykh tekhnologiy v protsesse formirovaniya zdorov'esberegayushchey kompetentsii uchashchikhsya. Addiktivnoe povedenie obuchayushchikhsya: profilaktika, reabilitatsiya i resotsializatsiya v usloviyakh obrazovatel'noy sredy. Materialy Vserossiyskoy konferentsii. Moscow: Izd-vo NII RL MGTU im. N.E. Bauman; 2013. Russia.
24. Shchevlyagina MB. Metodika diagnostiki komp'yuternoy zavisimosti. Materialy sbornika tezi-sov Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii: Sovremennaya psikhodiagnostika v izmenyayushcheysya Rossii; 2008. Russia.
25. Yur'eva LN, Bol'bot TYu. Komp'yuternaya zavisimost': formirovanie, diagnostika, lechenie i profilaktika: monografiya. Dnepropetrovsk: Porogi; 2006. Russia.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL-1β* В РАЗВИТИИ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ (обзор)

М.А. СТРОГАНОВА, Н.А. ШНАЙДЕР, Г.П. МАРТЫНОВА, А.В. ДЮЖАКОВА

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно - Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, Россия, 660022

Аннотация. В обзоре изложены современные сведения о фебрильных приступах у детей, о зависимости генетической предрасположенности к мутации гена *IL-1β* и развития фебрильных приступов у детей. Цель обзора – анализ доступных публикаций, посвященных изучению роли полиморфизма гена *IL-1β* в развитии фебрильных приступов у детей. Проведен литературный поиск доступных публикаций в зарубежных и российских базах данных. Установлено, что фебрильные приступы характерны для детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Причины развития приступов до сих пор служат предметом дискуссий. Семейный анамнез в развитии фебрильных приступов является наиболее важным фактором риска. Положительный семейный анамнез может быть выявлен у 25-40% пациентов. Компоненты иммунного ответа могут играть определенную роль в патогенезе развития фебрильных приступов. Одним из факторов является полиморфизм гена провоспалительного цитокина интерлейкина-1β (*IL-1β*). Анализ литературы свидетельствует о необходимости подробного изучения генетических причин развития ФП у детей, особенно у пациентов с положительным семейным анамнезом.

Ключевые слова: дети, фебрильные приступы, наследственная предрасположенность, интерлейкин-1, ген *IL-1β*, персонализированная медицина.

ROLE OF POLYMORPHISM *IL-1β* GENE IN DEVELOPMENT OF FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN (REVIEW)

M.A. STROGANOVA, N.A. SHNAYDER, G.P. MARTYNOVA, A.V. DIUZHAKOVA

Krasnoyarsk State Prof. V. F. Voyno-Yasnetsky Medical University,
st. Partizan Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Russia, 660022

Abstract. This review provides information on the definition of febrile seizures in children, presents modern data on the dependence of the genetic predisposition to *IL-1β* gene mutations and development of febrile seizures in children. Purpose of the review is analysis of available publications devoted to the study of the role of *IL-1β* polymorphism in the development of febrile seizures in children. The literature search included available full-text publications in Russian and English databases. It was found that febrile seizures are characteristic for children from 6 months to 3 years. The causes of seizures still serve as a subject of debate. Family history of febrile seizures in the development is most important risk factor. Positive family history can be detected in 25-40% of patients. Components of the immune response may play a role in the pathogenesis of febrile seizures. One factor is a pro-inflammatory cytokine gene polymorphism of interleukin-1β (*IL-1β*). The analysis of the literature demonstrates the need for a detailed study of the genetic causes of febrile seizures in children, especially in patients with a positive family history.

Key words: children, febrile seizures, genetics, interleukin-1, gene *IL-1β*, personalized medicine.

Фебрильные приступы (ФП) – состояние, связанное с быстрым повышением температуры тела выше 38,0°, являются наиболее распространенными пароксизмами в детстве, с частотой встречаемости от 2 до 5% детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет [6]. Общепринятой классификации ФП нет, но современные авторы разделяют ФП на простые, сложные и фебрильно-провоцируемые приступы (т.н. фебрильный эпилептический статус) [7]. Простые ФП рассматриваются как доброкачественное состояние, и мало влияют на изменение со стороны ЦНС, характеризуются генерализованным тонико-клоническим характером течения, длительностью менее чем 15 минут, чаще развиваются в первые сутки заболевания, на фоне повышения температуры тела выше 38° С. Сложные (комплексные) ФП представляют собой продолжительные более 15 минут или частые (повторные) ФП. Фебрильно-провоцируемые приступы (фебрильный эпилептический статус) имеют наиболее продолжительное течение, более 30 минут, данное состояние

рассматривается как предрасполагающий фактор к развитию симптоматической эпилепсии, в частности височной [10,11]. Большинство ФП представлены простым типом, который составляет около 85% всех пароксизмов в детском возрасте [5,13,25,27].

Семейный анамнез в развитии ФП является наиболее важным фактором риска, и чем больше родственников, страдавших или страдающих данным состоянием, тем выше риск развития ФП у пробанда [11]. В исследовании Eiseigbe E.E. (2012) зависимость развития ФП от семейной предрасположенности составляет 29,4% [9]. Исследования, проводимые ранее, не подтверждали связи между семейной предрасположенностью и с высоким риском развития ФП [29]. Tosune A. (2011) сообщил, что у 57% детей с ФП отмечена семейная предрасположенность развития данного состояния [32]. Ряд многочисленных исследований также свидетельствует о том, что положительный семейный анамнез значительно увеличивает риск развития ФП [7,26,29]. Положительный семей-

ный анамнез ФП может быть обнаружен у 25-40% пациентов [1]. Частота повторения развития ФП у дизиготных близнецов составляет 30% [1,5,9].

Результаты исследований последних лет показывают, что различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции кодируемых белков и, тем самым, на характер протекания иммунного ответа [29]. В связи с этим функциональный полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес, т.к. именно эти белки вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации, tandemные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов гена. Несущие мутации участки одного или нескольких генов, расположенные очень близко друг к другу, могут наследоваться совместно (сцепленно) в результате селективных преимуществ или, что более типично, из-за нерегулярности мейотической рекомбинации в данной области хромосомы [26,29].

В клинических и экспериментальных исследованиях на животных было показано, что компоненты иммунного ответа могут играть определенную роль в патогенезе ФП. Возможно, что одним из факторов, который может помочь выяснить причину развития ФП является полиморфизм гена провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β). В дальнейшем это поможет найти новые пути в лечении ФП [32].

Провоспалительный цитокин интерлейкин-1 (ИЛ-1), принадлежит к семейству цитокинов, который модулирует клеточную пролиферацию, обладает способностью индуцировать другие цитокины [10], а также выступать в роле эндогенного пирогена [25]. Семейство ИЛ-1 включает: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , и ИЛ-1Ra (рецептор-антагонист). ИЛ-1 β и ИЛ-1 α являются провоспалительными цитокинами, в то время как ИЛ-1Ra работает в качестве противовоспалительного цитокина [5,13]. Ген IL1 β , кодирующий провоспалительный цитокин – интерлейкин 1-бета (ИЛ-1 β), играет роль в воспалительной реакции и развитии лихорадки, а также является генетическим предиктором развития мезиального темпорального склероза и симптоматической височной медиобазальной эпилепсии.

Цель обзора – изучение доступных публикаций, посвященных роли полиморфизма гена IL-1 β в развитии ФП.

Литературный поиск. Литература по изучению распространенности ФП была приобретена посредством поиска данных в международных базах данных, включающие PubMed/MedLine, ClinicalKey, Springer, а также научной электронной библиотеке России – eLIBRARY.RU. Поиск литературы был ограничен русским и/или английским языками, рассматривались работы, опубликованные с 2006 по 2014 годы включительно. В результате, были изучены все медицинские публикации, в названиях которых, или тек-

сте статьи, или тезисов использовались ключевые слова – фебрильные приступы (*febrile seizures*, англ.), IL-1 β , полиморфизм гена. Этот вид поиска по ключевым словам был самым практическим выбором.

Выбор и качественная оценка публикаций. В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (*abstract*, англ.), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

В целом, за обозначенный период были идентифицированы 4595 публикаций, из них в зарубежных базах данных посвященных проблеме полиморфизма гена IL-1 β – 1399, проблеме ФП – 2099, российских авторов – 512. Из общего числа только 30 публикаций были включены в обзор, основанные на критериях поиска.

По статистике заболеваемости ФП, однояйцевые близнецы имеют более высокий уровень конкордантности, чем дизиготные близнецы [18], что свидетельствует о генетическом факторе в генезе ФП (рис. 1).

Полиморфизм IL-1 β , промотор гена IL-1 β (-511), экзон 5 гена IL-1 β и гена IL-1Ra (IL-1RN) изучаются на протяжении десятилетий многими исследователями, но полученные результаты на первый взгляд кажутся противоречивыми. Были описаны различные полиморфизмы в гене IL-1 β , и по меньшей мере двух производственных белков, один из которых расположен в промоторной области в положении -511 (IL-1 β -511) [13], а другой в экзоне 5 [5]. В исследованиях зарубежных авторов, демонстрируется взаимосвязь IL-1 β -511/T однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), связанного с развитием височной эпилепсии [1,9] и высокой восприимчивостью к развитию ФП [19,24,29]. Peltola J. и др. (2010) также показали, что носители ОНП -511T при отсутствии аллеля IL-1ra имеют повышенную восприимчивость к развитию фармакорезистентных форм эпилепсии [26]. Кроме того, ОНП -511T связывают с развитием спорадического случая простого ФП [32].

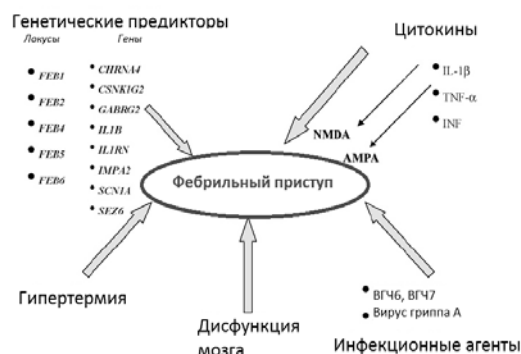


Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие ФП (адаптировано авторами, [13])

Тем не менее, эти данные не были подтверждены другими исследованиями [17,22,30,33], возможно по причине количественных размеров выборки и особых экспериментальных условий. Отмечено, что в популяции лиц европейского происхождения, полученные данные не выявили никакой связи между полиморфизмом гена *IL-1β* и развитием височной эпилепсии (мезиального височного склероза) [30]. Другой полиморфизм гена *IL-1β* в экзоне 5, существенно не связан с восприимчивостью к ФП. Таким образом, роль мутации гена *IL-1β* (экзон 5) для прогнозирования предрасположенности к развитию ФП не может быть использована, как достоверная [28].

В ряде исследований показана зависимость полиморфизма гена *IL-1Ra* (*IL-1Ra* аллель *I*), с более высоким риском развития ФП. Однако, другое исследование не выявило существенных различий между *IL-1β* -511, *IL-1α* -889 и *IL-1Ra* генотипами носительства ОНП у турецких детей [29]. Эти противоречивые результаты можно объяснить малыми размерами выборки и некорректно подобранной группой контроля. Географические и этнические различия могут частично объяснить противоречия в результатах. При отборе проб, необходимо рассматривать динамику миграции населения и иммиграционный эффект.

Установлено, что *IL-1β* влияет на возбудимость ЦНС; он подавляет индукцию долгосрочного потенцирования (LTP) в регионе СА и зубчатой извилине гиппокампа крыс. *IL-1Ra* и ингибитор *IL-1β* ингибирует фазу потенцирования. На экспериментальной модели также было показано, что при интрацеребровентрикулярном введении увеличенной дозы *IL-1β*, у подавляющего большинства животных развились ФП. Исследование с помощью *IL-1R1* на мышцах, показало, что и рецептор, и *IL-1β*, играют определенную роль в генезе ФП. Животные, лишенные *IL-1R1*, имеют наибольшую устойчивость к развитию ФП, в свою очередь как, экзогенный *IL-1β* снижает порог судорожной активности. Те животные (опытные мыши), у которых экспрессия *IL-1Ra* была наиболее выражена, отличались значительной устойчивостью к развитию экспериментальных ФП и эпилепсии, чем в контрольной группе [26,32]. Кроме того, *IL-1Ra* структурно связан с *IL-1α* и *IL-1β* и конкурирует с этими молекулами, чтобы занять место рецептора на клеточной поверхности. Таким образом, *IL-1Ra* может играть противосудорожную роль в генезе ФП. В целом, эти результаты показывают, что баланс между *IL-1β* и *IL-1Ra* во время ФП играет значительную роль в изменении возбудимости нейрональной сети, влияя, на развитие и распространение судорог [1,9].

IL-1β может изменить возбудимость ЦНС также с помощью прямой модуляции ионных каналов и изменения эффектов рецепторов AMPA, NMDA и ГАМК, тем самым вызвать высокую восприимчивость к развитию ФП. Если усиливающие и уменьшающие

эффекты сбалансированы, то, соответственно, ФП не развиваются. Когда усиливающее действие рецепторов играет ведущую роль, то ФП возникают. Умеренный дисбаланс может вызвать простой ФП, в то время как выраженный дисбаланс может привести к развитию сложного ФП, а также к развитию фебрильного эпилептического статуса. Во время инфекционного процесса, происходит существенное увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, а дисбаланс этих цитокинов может способствовать развитию ФП. Известно, что *IL-1β* является индуктором лихорадки, и это облегчает возбудимость ЦНС, активизируя температурозависимые ионные каналы, которые также могут играть определенную роль в возникновении ФП [5,9,17,29,33] (рис. 2).

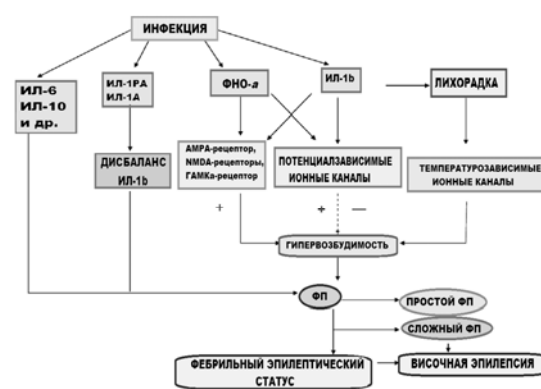


Рис. 2. Вариант развития ФП вследствие модуляции ионных каналов и изменения эффектов рецепторов (адаптировано авторами, [5,9,17,29,33])

Также стоит отметить ряд научных работ, опубликованных ранее, в которых показано, что полиморфизм гена *IL-1β* оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду мультифакторных заболеваний в ответ на факторы окружающей среды в тканях мишенях, при внедрении инфекции [2-4,8,12,14,16,21]: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциированы соответственно с генотипами *IL-1β*: гетерозиготой по мутантному аллелю 511C/T и гомозиготой по мутантному аллелю 511C/C [9]; и гомозиготой по мутантному аллелю 3954 C/C [23,31]; атопическая бронхиальная астма ассоциирована с генотипом *IL-1β*: гетерозиготой по мутантному аллелю 511C/T, встречающейся в большинстве случаев у мужчин [21,23]; гнойный риносинусит, при котором описан гомозиготный низкопродуктивный генотип по мутантному аллелю C/C полиморфного локуса +3953 гена *IL-1β* [23]; в то же время данный полиморфизм не признан прогностическим маркером тяжести течения хронического пародонтита [3].

Таким образом, *IL-1β* может, как усилить, так и уменьшить нервную возбудимость (нейротоксическое и нейропротекторное действие). Если же усиливающие и уменьшающие эффекты сбалансированы,

то развитие ФП не происходит. Кроме того, легкий дисбаланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами может привести к развитию простых ФП, а выраженный – к сложным ФП и даже развитию фебрильнопровоцируемого эпилептического статуса. Установление ассоциации полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с клиническими проявлениями характера, продолжительностью, риском повторного развития ФП в перспективе имеет важное клиническое значение с позиции персонализированной медицины. Принимая во внимание генетически детерминированную активность ИЛ-1 β , дальнейшее изучение этого вопроса поможет разработать эффективные принципы направленного лечения ФП у детей.

Литература

1. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства *IL1* человека // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 3–12.
2. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А., Кожухов М.А., Белутин Д.А., Колчанова И.О., Туточкина М.П., Хорошая И.В. Связь полиморфизма 511С/Т в промоторной области гена интерлейкина 1 β с предрасположенностью и особенностями клинических проявлений и течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 1, № 16. С. 42–46.
3. Корнюков Г.В., Сулейманов С.Ш. Влияние генетического полиморфизма *CYP2C19* и *IL1 β* на эффективность эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.rspor.ru/mods/congress/h/kornukov.doc>.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина 1 при хеликобактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 5, № 18. С. 4–11.
5. Мартынова Г.П., Шнайдер Н.А., Строганова М.А. Эпидемиология фебрильных приступов в детской популяции города Красноярска // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6, № 2. С. 6–11.
6. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки // Русский журнал детской неврологии. 2012. Т. 7, № 4. С. 3–16.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Фебрильные приступы (лекция) // Русский журнал детской неврологии. 2010. Т. 5, № 2. С. 17–29.
8. Рудой А.С., Реуцкий И.П. Морфологические особенности слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани // Белорусский государственный медицинский университет. [Электронный ресурс] Режим доступа: URL: http://www.bsmbu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1401:—&catid=103:s22009&Itemid=196.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 2, № 3. С. 16–22.
10. Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Дюжакова А.В. Эпидемиология фебрильных приступов (обзор) // В мире научных открытий. 2014. Т. 8, № 56. С. 216–231.
11. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 66–74.
12. Терскова Н.В., Шнайдер Н.А., Вахрушев С.Г., Иконникова Е.В., Пилюгина М.С. Роль полиморфизма гена интерлейкина 1 β в развитии воспаления глоточной миндалины // Российская оториноларингология. 2010. Т. 6, № 49. С. 87–93.
13. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., Садыкова А.В., Шаповалова Л.П. Эпидемиология детской эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 2, № 74. С. 44–50.
14. Abuzarova E.R. Polymorphism of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokines (IL1 и IL10) in patients with gastric and duodenal ulcer // *Helicobacter*. 2007. Vol. 4, № 12. P. 401.
15. Ahmad S., Marsh E.D. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research // *Seminars in pediatric neurology*. 2010. Vol. 17, № 3. P. 150–154.
16. Atherton J.F., Kitano K., Baufreton J., Fan K., Wokosin D., Tkatch T., Shigemoto R., Surmeier D.J., Bevan M.D. Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus // *The Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30, № 47. P. 16025–16040.
17. Chou I.C., Lin W.D., Wang C.H., Chang H.Tsai, Tsai C.L., Fuu J.T. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010. Vol. 24, № 3. P. 154–159.
18. Fallah R., Akhavan Karbasi S., Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure // *Singapore medical journal*. 2012. Vol. 53, № 5. P. 349–352.
19. Ferreira S.B.Jr., Trombone A.P.F., Repeke C.E., Cardoso C.R., Martins W., Santos C.F., Trevilatto P.C., Ávila-Campos M.J., Campanelli A.P., Silva J.S., Garlet G.P. An interleukin 1I (IL 1I) single nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL 1I in diseased periodontal tissues // *Infection and immunity*. 2008. Vol. 76, № 8. P. 3725–

10. Stroganova MA, Shnayder NA, Martyno-va GP, Dyuzhakova AV. Epidemiologiya febril'nykh pristupov

(obzor). V mire nauchnykh otkrytiy. 2014;8(56):216-31. Russian.

11. Studenikin VM, Tursunkhuzhaeva SSh, Shelkovskiy VI, Pak LA. Febril'nye sudorogi u etey: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010;5(2):66-74. Russian.

12. Terskova NV, Shnayder NA, Vakhrushev SG, Ikonnikova EV, Pilyugina MS. Rol' polimorfizma gena interleukina 1β v razvitii vospaleniya glotochnoy mindaliny. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2010;6(49):87-93. Russian.

13. Shnayder NA, Shapovalova EA, Dmitrenko DV, Sadykova AV, Shapovalova LP. Epidemiologiya detskoy epilepsii. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2012;2(74):44-50. Russian.

14. Abuzarova ER. Polymorphism of Helicobacter pylori genotypes and cytokines (IL1 i IL10) in patients with gastric and duodenal ulcer. Helicobacter. 2007;4(12):401.

15. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. Seminars in pediatric neurology. 2010;17(3):150-4.

16. Atherton JF, Kitano K, Baufreton J, Fan K, Wokosin D, Tkatch T, Shigemoto R, Surmeier DJ, Bevan MD. Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus. The Journal of Neuroscience. 2010;30(47):16025-40.

17. Chou IC, Lin WD, Wang CH, Chang HTsai, Tsai CL, Fuu JT. Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2010;24(3):154-9.

18. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. Singapore medical journal. 2012;53(5):349-52.

19. Ferreira SB Jr, Trombone APF, Repeke CE, Cardoso CR, Martins W, Santos CF, Trevilatto PC, Ávila-Campos MJ, Campanelli AP, Silva JS, Garlet GP. An interleukin 11 (IL 11) single nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL 11 in diseased periodontal tissues. Infection and immunity. 2008;76(8):3725-34.

20. Fukuda M, Morimoto T, Suzuki Y, Shinonaga C, Ishida Y. Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. Brain and Development. 2007;29(10):644-8.

21. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons. Neuron. 2008;57(5):746-59.

22. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. Brain and Development. 2009;5(31):388-93.

23. Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, Torisu H, Sa-

kai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies. Epilepsia. 2009;50(4):761-7.

24. Ivanov VP, Polonikov AV, Belugin DA, Khoro-shaya IV, Solodilova MA, Tutochkina MP. Association of a promoter 511C/T polymorphism of the interleukin 11 gene with susceptibility to duodenal ulcer disease in Russians of Central Chernozem region of Russia. Abstract of HGVS scientific meeting. 18Th April 2005, (Kyoto, Japan). Kyoto; 2005.

25. Kaputu Kalala Malu C, Mafuta Musalu E, Dubru JM, Leroy P, Tomat AM, Misson JP. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children. Revue Medicale de Liege. 2013;68(4):180-5.

26. Lehtimäki KA1, Keränen T, Palmio J, Peltola J. Levels of IL-1beta and IL-1ra in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. NeuroImmunoModulation. 2010;17(1):19-22.

27. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. A functional interleukin 1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. Journal of Periodontal Research. 2005;40(40):306-11.

28. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. Epilepsy research. 2006;70:190-8.

29. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatric Annals. 2013;42(12):249-54.

30. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Ozkinay F, Tekgul H, Gokben S. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. Pediatric Neurology. 2009;40(2):113-6.

31. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Özkınay F, Tekgul H, Gökben S. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. Pediatric Neurology. 2009;40(2):113-6.

32. Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Soltani S, Reza Ashrafi M, Zoghi S, Hosseini SA, Heidari M, Yaghmaei B, Pourakbari B, Rezaei N. Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures. Journal of the Neurological Sciences. 2014;1(342):25-8.

33. Zhen-Qiang Wu, Liang Sun, Ye-Huan Sun, Cizao Ren, Yu-Hong Jiang, Xiao-Ling Lv. Interleukin 1 beta 2511 C/T gene polymorphism and susceptibility to febrile seizures: a meta-analysis. Molecular biology reports. 2012;5(39):5401-7.