

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 2

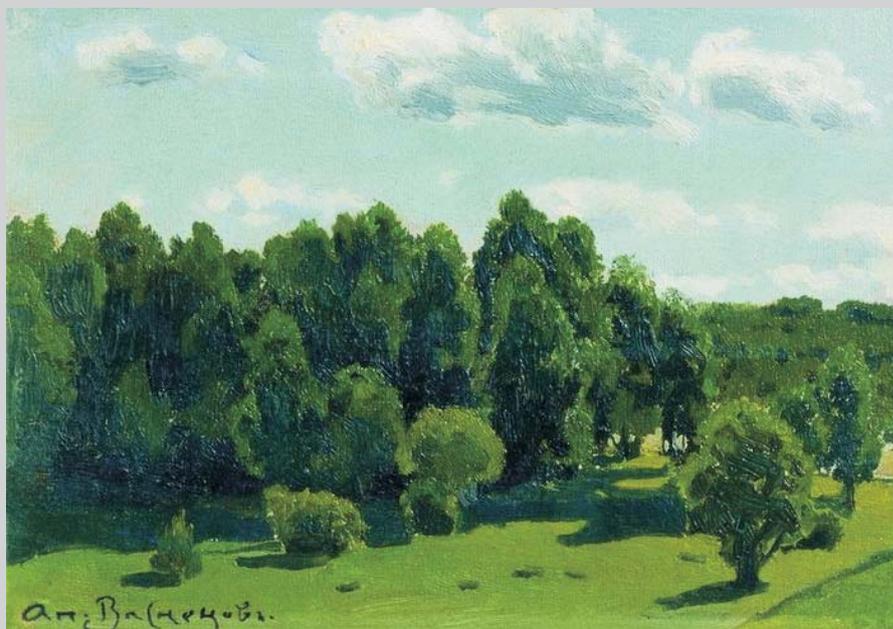


Тематический выпуск:

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

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

Ключевский В.



НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ © 2016

Том 23, № 2, 2016

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 01.12.2015 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); Веницева 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); Поддубная З.А. – д.б.н., проф.

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

Технические науки:

Гуляев Ю.В. – акад. РАН, д.т.н., проф. (Москва); Лео-

нов Б.И. – д.т.н., проф. (Москва); Майборода Л.А. – д.т.н.,

проф. (Санкт-Петербург); Минаков Е.И. – д.т.н. (Тула); Нефе-

дов 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. (Моск-

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

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

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

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

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

проф. (Астрахань); Киреев С.С. – д.м.н., проф. (Тула);

Кириллов М.М. – д.м.н., проф. (Саратов); Китиашвили

И.З. – д.м.н., проф. (Астрахань); Козырев К.М. – д.м.н.,

проф. (Владикавказ); Козырев О.А. – д.м.н., проф. (Смо-

ленск); Купеев В.Г. – д.м.н. (Москва); Ледванов М.Ю. – д.м.н.,

проф. (Москва); Малыгин В.Л. – д.м.н., проф. (Москва); Не-

смейнов 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);

Тутельян В.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Цыган-

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

проф. (Москва); Чамсутдинов Н.У. – д.м.н., проф. (Махачка-

ла); 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. Bachmeier (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

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:

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

Medical Sciences:

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); Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Kirillov M.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Saratov); Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); 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);

Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Nikitin M.V. – Doctor of Medical Science (Gelendzhik); Pal'tsev M.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Tutel'ian V.A. – acad. RAN, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Tsygankov Boris Dmitrievich – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Chamsutdinov N.U. – 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.	
РАЗДЕЛ I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ		
О.Е. Филатова, К.А. Хадарцева, Д.Ю. Филатова, Н.В. Живаева. Биофизика сложных систем – complexity	9	
А.Н. Веракса, Д.Ю. Филатова, Т.Ю. Поскина, Л.Г. Ключ. Термодинамика в эффекте еськова-зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем	18	
В.М. Еськов, А. Ю.В. Вохмина, Е.С. Шерстюк. Групповая и индивидуальная динамика биопотенциалов мышц	26	
В.М. Еськов, Ю.П. Зинченко, М.А. Филатов, В.В. Еськов. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-mann о детерминированном хаосе биосистем – complexity	34	
РАЗДЕЛ II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		
Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. Электрофизиологические корреляты системной организации физиологических функций у лиц с различной результативностью целенаправленной деятельности	44	
А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин, Н.В. Диденко, А.И. Дударь. Изменение показателей про- и антиоксидантного баланса крови при хроническом воздействии синглетного кислорода в эксперименте	50	
Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов. Функциональное состояние сосудов у женщин в детородном возрасте и постменопаузе	56	
		Т.А. Уклистая. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца
		А.Е. Брусенцова, И.Н. Перетягина, Д.С. Тишков. Иммунологический статус пульпы зуба и его изменение при острых и хронических формах пульпита
		А.Н. Иванов, О.В. Матвеева, И.Е. Шутров, Д.Д. Лагутина, А.С. Федонников, Д.М. Пучиньян, М.Н. Козадаев, И.А. Норкин. Клеточные механизмы дистантного стимулирующего влияния ауто-трансплантированного кожного лоскута на микроциркуляцию
		Н.С. Созонова, А.Л. Чернова, И.П. Лазарев, Т.П. Шевлюкова. Механизмы влияния оксигенобаротерапии на эритропоэз и обмен железа у беременных с анемией
		М.Р. Бузоева. Особенности почечных эффектов сульфата меди у крыс в условиях экспериментальной гипокальциемии
		В.Б. Брин, Р.И. Кокаев. Влияние сулемы на функции почек на фоне гипокальциемии вызванной двусторонней паратиреоидэктомией
		К.Г. Митциев, В. Б. Брин, А. К. Митциев, О.Т. Кабисов. Сердечно-сосудистые эффекты сульфата меди в условиях гормональной гипокальциемии
		М.И. Умалатова, Г.М. Лефитов, Б.М. Махачев. Частота и характер патологии сердечно-сосудистой системы при врожденном гидронефрозе у детей
		А.П. Анищенко, А.Н. Архангельская, Е.А. Дмитриева, А.Л. Ураков, Е.В. Рогозная, Н.Г. Игнатов, К.Г. Гуревич. Разработка и обоснование модифицированной методики ведения занятий физической культурой для студентов

С.А. Радзиевский, Э.М. Орехова, Л.Г. Агасаров, Т.В. Кончугова, Т.С. Солодовникова. Экспериментальное обоснование применения трансаурикулярной электропунктуры и низкочастотной транскраниальной электростимуляции для формирования стресспротекторного и сосудорегулирующего эффектов 110

В.Р. Орел, Г.И. Попов, В.С. Маркарян. Изменения сосудистой нагрузки сердца у спортсменов при магнитной стимуляции мышц бедер 114

О.И. Воронцова, М.С. Баранец. Исследование динамики движений головы и центра давления человека в основной стойке с применением технологии *motion capture* 120

А.М. Затевалов, Е.П. Селькова, С.С. Афанасьев, А.В. Алёшкин, А.Ю. Миронов, Е.А. Затевалова, Н.В. Гудова. Особенности микробиоценозов кишечника с микроорганизмами чувствительными и резистентными к бактериофагам 126

В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, Д.С. Алексашина. Клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите 134

К.М. Козырев, С.М. Козырева, А.А. Габуева, А.А. Хамикоева, Б.А. Царукаев. Структурно-функциональные характеристики вещества головного мозга и его оболочек при ревматизме 141

Р.Р. Кушхова. Резистентная артериальная гипертензия: морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы 148

В.Б. Брин, К.Г. Митциев, А.К. Митциев, О.Т. Кабисов. Сердечно-сосудистые эффекты молибдена в условиях измененного кальциевого гомеостаза 153

З.И. Урусова, К.М. Козырев. Патоморфологическая оценка регионарных особенностей амилоидных висцеропатий в республике Северная Осетия-Алания за 2012-2014 гг. 157

Ю.А. Ипполитов, Я.А. Плотникова, Е.О. Алёшина, Т.В. Маркина. Применение минеральных комплексов в эндогенных и экзогенных методах профилактики с целью предупреждения развития первичной деминерализации твердых тканей зуба 164

Tadeusz Huciński, Karolina Wilczewska, Tomasz Wilczewski. Эмпатическая коммуникация как средство расширения возможностей игрока и обеспечения его самопознания и само существования в проекции игры питейбаскет 170

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

А.С. Сазонов, А.А. Хадарцев, Е.А. Беляева. Устройства для экспериментальных исследований лазерофореза и электроионофореза 178

В.М. Еськов, Ю.П. Зинченко, О.Е. Филатова, А.Н. Веракса. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса-самоорганизации 182

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

РАЗДЕЛ V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.

А.А. Яшин. Развитие концепции В.И. Вернадского о переходе биосферы в ноосферу 189

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

РАЗДЕЛ VII. РЕДАКЦИОННЫЙ
ПОРТФЕЛЬ

Ю.Л. Вeneвцева, А.Х. Мельников, И.В. Переломова. Влияние района постоянного проживания на уровень адаптации студентов: 30 лет после Чернобыльской аварии 197

О.В. Серикова, А.Н. Корденко, С.В. Кощелева, Р.М. Дуев. Применение газообразного озона в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта 201

Н.А. Фудин, С.В. Чернышев, С.Я. Класина. Медико-биологические технологии при подготовке спортсменов высшей квалификации (краткий обзор литературы) 206

М.Э. Дзодзикова. Технические отвалы и радиационный фон в алагирском ущелье в Северной Осетии 214

РАЗДЕЛ VIII. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

К.М. Козырев, С.М. Козырева, А.Ю. Лолаева, А.Ю. Шериева. Некоторые современные тенденции лечения рака шейки матки (обзор литературы) 224

А.Р. Токарев, С.С. Киреев. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) 233

Э.М. Наумова, О.Н. Борисова, Е.А. Беляева, Е.Е. Атлас. Программы адаптации в профессиональном спорте и принципы их коррекции (обзор литературы) 240

З.А. Воронцова, Д.Б. Никитюк, С.С. Селявин, В.В. Минасян. Обзорная характеристика биоэффектов обедненного урана в клинико-морфологических исследованиях 250

На 1-й странице обложки: А.М. Васнецов. «Летний пейзаж», 1902

На 3-4-й странице обложки: Представляем членов редакционной коллегии

CONTENTS

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

O.E. Filatova, K.A. Khadartseva, D.Y. Filatov, N.V. Zhivaeva. Biophysics of complex systems – complexity 9

A.N. Veraksa, D.Y. Filatova, T.Y. Poskina, L.G. Klus. Thermodynamics of the eskov-zinchenko effect at stationary state of complex biomedical systems 18

V.M. Eskov, Y.V. Vokhmina, E.S. Shershtyuk. Group and individual dynamics of biopotentials of muscles 26

V.M. Eskov, Y.P. Zinchenko, M.A. Filatov, V.V. Eskov. Eskov-Zinchenko effect refutes the views of I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann about deterministic chaos of biological systems – complexity 34

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

R.A. Zorin, M.M. Lapkin, V.A. Zhadnov. Electrophysiological correlates of the system organization of the physiological functions in people with different effectiveness of purposeful activity 44

A.G. Soloveva, S.P. Peretyagin, N.V. Didenko, A.I. Dudar. Change of indicators of pro- and antioxidant blood balance during chronic exposure of singlet oxygen in the experiment 50

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov. Functional state of vessels in women of childbearing age and in postmenopausal period 56

- T.A. Uklistaya.** Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease 61
- A.E. Brusentsova, I.N. Peretyagina, D.S. Tishkov.** Immunological status of the dental pulp and its changes at acute and chronic forms of pulpitis 67
- A.N. Ivanov, O.V. Matveeva, I.E. Shutrov, D.D. Lagutina, A.S. Fedonnikov, D.M. Puchin'yan, M.N. Kozadaev, I.A. Norkin.** Cellular mechanisms of skin autograft distant stimulating effect on microcirculation 72
- N. S. Sozonova. A.L. Chernova, I.P. Lazarev, T.P. Shevlyukova.** Mechanisms of oxygenobarotherapy effects on erythropoiesis and the iron exchange in the pregnant women with anemia 79
- M.R. Buzoeva.** Features renal effects of copper sulfate in rats in the conditions of experimental hypocalcemia 85
- V.B. Brin, R.I. Kokaev.** Mercuric chloride effects on renal excretory functions under the hypocalcemia caused by parathyroidectomy 90
- K.G. Mittsiev, V.B. Brin, A.K. Mittsiev, O.T. Kabisov.** Cardio-vascular effects of copper sulfate under hormonal hypocalcemia 96
- M.I. Umalatova, G.M. Lefitov, B.M. Mahachev.** Prevalence and characteristics of cardiovascular pathology in children with congenital hydronephrosis 101
- A.P. Anischenko, A.N. Arkhangelskaya, E.A. Dmitrieva, A.L. Urakov, E.V. Rogoznaya, N.G. Ignatov, K.G. Gurevich.** Development and justification of modified technique of physical training for students 105
- S.A. Radzievsky, E.M. Orekhova, L.G. Agasarov, T.V. Konchugova, T.S. Solodovnikova.** Experimental justification of transauricular electropuncture and low-frequency transcranial electrostimulation for forming stress protective and vessels regulatory effects 110
- V.R. Orel, G.I. Popov, V.S., Markaryan.** The magnetic stimulation of the quadriceps muscles and the heart vascular load 114
- O.I. Vorontcova, M.S. Baranets.** Research of the dynamics of head movement and center of human pressure in normal position using motion capture technology 120
- A.M. Zatevalov, E.P. Selkova, S.S. Afanasiev, A.V. Aleshkin, A.Yu. Mironov, E.A. Zatevalova, N.V. Gudova.** Features intestinal microbiocenosis with microorganisms sensitive and resistant to bacteriophages 126
- V.A. Zurnadzhyants, E.A. Kchibekov, M.A. Serdyukov, D.S. Aleksashina.** Clinical diagnostic value of determination lactoferrine and ferritin in acute pancreatitis 134
- K.M. Kozyrev, S.M. Kozyreva, A.A. Gabueva, A.A. Hamikoeva, B.A. Tsarukaev.** Structural - functional characteristics of the brain and its membranes in rheumatism 141
- R.R. Kushkhova.** Resistant hypertension: morpho-functional changes of cardiovascular system 148
- V.B. Brin, K.G. Mittsiev, A.K. Mittsiev, O.T. Kabisov.** Cardiovascular molybdenum effects at the changing calcium homeostasis 153
- Z.I. Urusova, K.M. Kozyrev.** Patomorphological assessment of regional features of amyloid visceropathies in the republic of North Ossetia-Alania for 2012-2014 157
- Y.A. Ippolitov, J.A. Plotnikova, E.O. Aleshina, T.V. Markina.** The use of mineral complexes in endogenous and exogenous methods to prevent the development of primary demineralization of dental hard tissues 164

Tadeusz Huciński, Karolina Wilczewska, Tomasz Wilczewski. Empathic communication as a means to player empowerment and bringing about his self-discovery and proper existence in the perspective of the notion of the Piterbasket game. 170

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC EQUIPMENT

A.S. Sazonov, A.A. Khadartsev, E.A. Belyaeva. Devices for experimental research of laser- and electroionophoresis 178

V.M. Eskov, Y.P. Zinchenko, O.E. Filatova, A.N. Veraksa. Biophysical problems of movements organization according to theory of chaos-self-organization 182

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

V. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF

A.A. Yashin. Development the V.I. Vernadsky concept about the transition biosphere into the noosphere 189

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

VII. EDITORIAL PORTFOLIO

Yu.L. Venevtseva, A.Kh. Melnikov, I.V. Perelomova. Influence of residence on adaptability level in university students: 30 years after the chernobyl accident 197

O.V. Serikova, A.N. Kordenko, S.V. Kosheleva, R.M. Duev. The use of the ozone gas in the complex treatment of erosive and ulcerative planus forms of the oral mucosa 201

N.A. Fudin, S.V. Chernyshev, S.Ya. Klasina. Medical and biological technologies in preparing of athletes high qualification (brief review) 206

M.E. Dzodzikova. Technical dumps and the radiation background in the alagir gorge of North Ossetia 214

VIII. LITERATURE REVIEWS

K.M. Kozyrev, S.M. Kozyreva, A.Y. Lolaeva, A.Y. Sherieva. To the question of current trends in the treatment of cervical cancer 224

E.M. Naumova, O.N. Borisova, E.A. Belyaeva, E.E. Atlas. Adaptation programs in professional sports and principles of correction (literature review) 233

A.R. Tokarev, S.S. Kireev. Hypoxia in the hypertension (brief review) 240

Z.A. Vorotsova, D.B. Nikityuk, S.S. Selyavin, V.V. Minasyan. Overview characteristics of bioeffects of the depleted uranium in clinical and morphological trials 250

On the 1st page of the cover: AM Vasnetsov. "Summer Landscape", 1902

On the 2-4th page of the cover: We are introducing the members of the Editorial Board

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Уважаемые читатели и авторы журнала
«Вестник новых медицинских технологий»!

Второй номер журнала посвящается трем майским праздникам: *Пасхальным дням, дню Первого мая и Дню Победы!*

По поручению редакционной коллегии рад сообщить, что нашими совместными усилиями в истекшем 2015 году был улучшен ряд показателей публикационной активности нашего журнала*. Так, двухлетний **импакт-фактор РИНЦ** увеличился до **0,673** (рис. 1), а с учетом цитирования из всех источников – до **0,85** (рис. 2). По сравнению с аналогичными показателями 2013 г. имеется рост в 2 и 3 раза – соответственно.

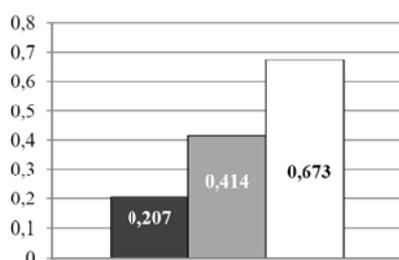


Рис. 1. 2-х летний импакт-фактор РИНЦ

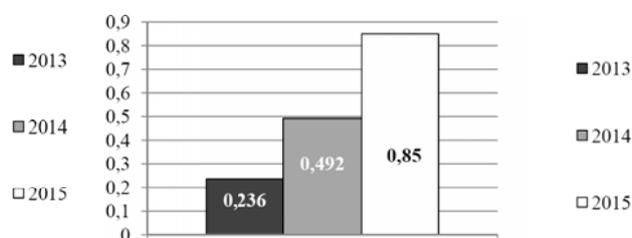


Рис. 2. 2-х летний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников

Увеличилось общее число цитирования журнала с 2013 г. в 2 раза – до **1448** (рис. 3), а двухлетний коэффициент самоцитирования снизился до **14,4** (рис. 4).

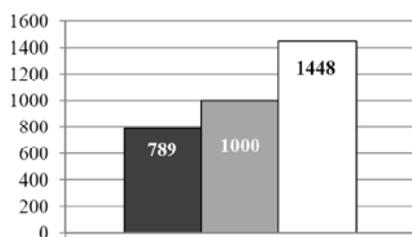


Рис. 3. Общее число цитирований журнала в текущем году

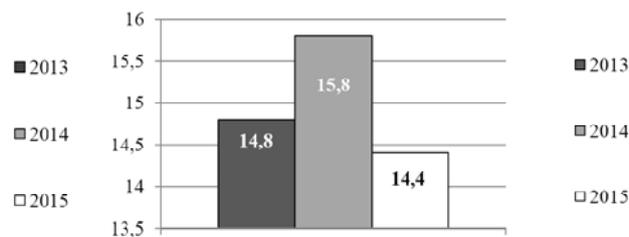


Рис. 4. 2-х летний коэффициент самоцитирования в %

Такая динамика способствовала закреплению журнала «Вестник новых медицинских технологий» в списке журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации работ, отражающих результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Редакционная коллегия в настоящее время продолжает вести организационную работу по включению журнала в международные базы *SCOPUS* и *WEB OF SCIENCE*. А это сопряжено с тщательной подготовкой авторами статей для публикации в соответствии с требованиями журнала.

Всем доброго здоровья и научных свершений!

Главный редактор

А.А. Хадарцев

* Данные приведены по состоянию на 21.06.2016.

Раздел I

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

УДК: 577.3

DOI: 10.12737/20419

БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ – COMPLEXITY

О.Е. ФИЛАТОВА*, К.А. ХАДАРЦЕВА **, Д.Ю. ФИЛАТОВА*, Н.В. ЖИВАЕВА*

* Сургутский государственный университет, Институт естественных и технических наук,
пр. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия

** Тульский государственный университет, Медицинский институт, Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. Гомеостатические системы, в классификации *W.Weaver* – системы третьего типа демонстрируют непрерывное и хаотическое изменение функций распределения $f(x)$ для своих выборок на равных интервалах Δt_j времени измерения компонент x_i всего вектора состояния системы $x=x(t)$. Представлены доказательства особых свойств гомеостатических систем, которые отличны от систем со стохастической динамикой поведения. Для этих выборок непрерывно (и хаотически) изменяются амплитудно-частотные характеристики и автокорреляционные функции $A(t)$, которые не стремятся к нулю при увеличении времени t . Для них нет свойства перемешивания, а начальные параметры вектора $x(t)$ в виде $x(t_0)$ невозможно повторить произвольно. Сравнение состояний таких систем производится по параметрам квазиаттракторов, внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор состояния системы $x(t)$. Вводится понятие гомеостаз и эволюция для таких особых систем третьего типа, которые не относятся и к детерминированному хаосу (на него ссылались *I.R. Prigogine (complexity), J.A. Wheeler (эмерджентные системы), M. Gell-Mann (непредсказуемость)*)).

Ключевые слова: гомеостатические системы, неустойчивость, эффект Еськова-Зинченко.

BIOPHYSICS OF COMPLEX SYSTEMS – COMPLEXITY

O.E. FILATOVA*, K.A. KHADARTSEVA**, D.Y. FILATOV*, N.V. ZHIVAEVA*

* Surgut State University, Institute of natural and technical Sciences, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia

** Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. Homeostatic system (i.e. systems of the third type (STT) according to *W. Weaver*) show a continuous and chaotic changes of the distribution function $f(x)$ for its samples at equal intervals of time Δt_j for all measurement component x_i for all entire state vector $x=x(t)$. It was presented evidences of the special properties of homeostatic systems, which are different from systems with stochastic dynamics behavior. For these samples we can present continuously (and randomly) change of the autocorrelation function $A(t)$, which do not tend to zero with increasing time t . They have no mixing properties, and the initial parameters of the vector $x(t)$ as $x(t_0)$ cannot be reproduced arbitrarily. Benchmarking is performed on the quasi-attractors parameters within which the vector of state $x(t)$ moves continuously and randomly. The notion of homeostasis and evolution for these special STT has been introduced. The systems are not deterministic (which was presented by *I.R. Prigogine (complexity), J.A. Wheeler (emergency), M. Gell-Mann (unpredictability)* and we introduce the homeostatic and mooching in phase space of such a systems as a very special, chaotic biosystems (complexity).

Key words: homeostatic system, unstability, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Вопросы применения традиционных методов расчёта энтропии и информации для систем третьего типа (СТТ) до настоящего времени остаются открытыми [3-5,7-13]. Это происходит на фоне несомненных успехов в разработке и применении теории информации и термодинамики неравновесных систем (ТНС), основы которой были созданы I.R. Prigogine в описании стохастических биосистем на молекулярном уровне (генетика и молекулярная биология). За прошедший период для СТТ (или живых систем, *complexity*) была выполнена только одна попытка их описания (в рамках термодинамики неравновесных систем I.R. Prigogine), которая продемонстрировала успешные результаты на уровне молекулярных и субмолекулярных систем. В частности, была сформулирована теорема Гленсдорфа-Пригожина [6] о минимальном значении скорости прироста (P) энтропии E вблизи точки максимума энтропии, т.е. термодинамического равновесия ($dP/dt \rightarrow \min$ при $E - \max$).

Динамика поведения макросистем в виде различных биологических регуляторов состояния биологических динамических систем – *complexity*, которые с биологической точки зрения считаются неизменными (или как принято их обозначать в биологии и биофизике гомеостатических систем, находящихся в гомеостатических состояниях) остаётся открытой и мало изученной проблемой в рамках физических подходов [11-19]. Динамика ФСО, любых других гомеостатических систем остаётся вне зоны изучения современной науки, т.е. с позиций детерминистской и стохастической науки, из-за особой нестабильности в динамике поведения их вектора состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ [16-21]. Более того, само определение гомеостаза и гомеостатических систем (как и понятие *complexity* и эмерджентности) остаются дискуссионными и точно неопределёнными в рамках современной науки [10,14-22].

В целом, проблема гомеостаза, физической оценки статического состояния сложных биосистем (*complexity*) остаётся на сегодня открытой из-за отсутствия повторений параметров гомеостатических систем даже в рамках стохастики, т.е. функций распределения $f(x)$ [18-23]. Гомеостаз продолжает оставаться наименее изученной областью биофизики сложных систем, физики (термодинамики) неравновесных систем, основы которой были заложены нобелевским лауреатом И.Р. Пригожиным, который проблему сложных, саморегулируемых биосистем (СТТ по W. Weaver или *complexity* – эмерд-

жентные системы по J.A. Wheeler и M. Gell-Mann) оставлял открытой, понимая, что для физики и биофизики такие объекты являются весьма сложными системами [24,25].

1. Биофизика в оценке гомеостатических систем. Определение гомеостаза, его основных свойств и отличия гомеостатических систем от физических, химических, технических систем может быть представлено в развернутой форме, а не в виде краткого и строгого определения. Однако, в любом случае, гомеостаз и гомеостатические системы не могут быть представлены одной фразой, т.к. перечень их особых свойств и отличий может занять не одну страницу текста. Представляется, что со временем, когда эти свойства будут оценены и кратко формализованы, тогда и свойство гомеостаза будет кратко определяться. А пока жизнь – это гомеостатическое существование особой формы материи (сложных биосистем – *complexity*) – живых систем [10,18-23].

Особенностью обсуждаемой проблемы является вклад П.К. Анохина [1] в понимание жизни и особенностей функционирования живых (гомеостатических) систем в виде теории функциональных систем организма (ФСО) человека. Эта теория ФСО им была сформулирована в 30-е годы 20-го века, но сейчас её дальнейшее развитие несколько затормозилось. Во-первых, по причине смерти продолжателя дела П.К. Анохина – академика К.В. Судакова и общего спада интереса к общей теории систем (ОТС) как фундаментальной науке в России. Однако, теория ФСО все-таки создана, заложены её основы, но, главное, она – один из разделов общей теории гомеостаза и её всё-таки придётся развивать, доводить до логического конца. Сама эта логика заключена в глобальной неопределённости и нестабильности динамики поведения параметров любой ФСО (может быть выбрана любая траектория развития ФСО) и в неопределённости развития конечного состояния вектора $x(t_k)$, который описывает любые параметры ФСО [7-13].

Эта неопределённость была заменена П.К. Анохиным более общим понятием: полезность для организма. Однако понятие «полезность» не было расшифровано и оно стало эквивалентном «гомеостаза». Но гомеостаз бывает разный (в том числе и патологический). Гомеостаз обеспечивает устойчивость организма, но понятие самой такой устойчивости математически не было сформулирована ни тогда, ни теперь [3-9]. Этот термин (устойчивость СТТ) остаётся полностью не определённым, т.к. он связан с понятием го-

меостаза (в определенном смысле это синонимы), а физическое понятие устойчивости в отношении СТТ – *complexity* просто не уместно. У СТТ нет ни детерминистской, ни стохастической устойчивости, что и будет показано ниже.

Если оценивать объективно работы П.К. Анохина, то очевидно, что он далеко до возникновения синергетики *H. Haken* ввел базовые принципы синергетики и гомеостатических систем, но у него отсутствовал формальный аппарат для описания ФСО (гомеостатических систем). Речь идет о его формулировке динамики ФСО в виде движения к конечному результату, полезному для организма (это и есть гомеостаз). Очевидно, что этот результат в количественном выражении будет различным, но с позиций разрабатываемой нами сейчас *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) это означает попадание в определенный квазиаттрактор поведения $x(t)$, т.е. вектора, описывающего ФСО, которая обеспечивает гомеостаз. В целом, вся теория ФСО – это теория гомеостатических систем, особенностей их поведения, но и в гомеостазе *K. Бернара* и *W.B. Kennon*, и в теории ФСО П.К. Анохина отсутствует формальный аппарат для описания таких особых (у нас это СТТ-*complexity*) систем. Мы сейчас всё-таки говорим о СТТ, т.к. вводим понятия неопределенности 1-го и 2-го типа, а *В.С. Степин* определил общую методологию познания трёх типов систем в рамках классики, неклассики и постнеклассики. Более того, имеются многочисленные попытки описания *complexity* (СТТ, эмерджентных систем) в рамках детерминизма и стохастики, что в корне неверно и ошибочно. Однако до настоящего времени это даже не обсуждается. Никто не ставит вопрос об ограничениях возможностей детерминистского или стохастического подходов в описании сложных гомеостатических (эмерджентных) систем – СТТ [7-14].

Без формализации в описании ФСО, гомеостатических систем, СТТ-*complexity*, живых систем мы не можем говорить о физике и биофизике жизни, биосистем, СТТ. Однако, любая формализация требует уточнения и выделения особых свойств, которые необходимо формализовать и для которых необходимо установить некоторые законы и модели. *Г. Хакен* в синергетике выполнил только одну формализацию – он ввел (фактически известный до него в системном анализе) принцип: мы не работаем с отдельными элементами системы, а только с группой (компарментом, кластером) элементов. Фактически это означает, что динамика поведения отдельного элемента системы не имеет значения, мы для описания СТТ (живых систем,

complexity) должны работать с компартаментами (кластерами, сообществами). Это лежит в основе всей *компарментно-кластерной теории биосистем* (ККТБ), разработкой которой мы занимаемся уже более 40-а лет (если точно – с 1968 года), и которая является, фактически, мостом между детерминистско-стохастической наукой и теорией гомеостатических систем (у нас это ТХС) [3,18,21].

Формализация в описании ФСО и других сложных СТТ-*complexity* должна быть выполнена на основе реальных свойств живых систем, их реальных принципов организации [7-10]. В разрабатываемой сейчас *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) фактически теории гомеостатических систем, кроме принципа *H. Haken*, имеется ещё 4-е принципа организации СТТ-*complexity* (ФСО, сложных БДС). Главный из них второй: не только динамика поведения отдельного элемента не имеет существенного значения, но и конкретное состояние всей системы, всего вектора $x(t)$, в данный момент времени t , не имеет существенного значения. Объясняется это тем, что в следующий момент времени $t_1 > t$ мы будем иметь для $x(t)$ другое значение $x(t_1)$. Математически это представляется неравенством $dx/dt \neq 0$ и невозможно произвольно повторить начальное значение $x(t_0)$ 2 раза. Этот 2-й принцип организации динамики поведения СТТ-*complexity* (ФСО) был декларирован П.К. Анохиным как достижение ФСО полезного для всего организма состояния, т.е. удержания организма в гомеостазе [1,2]. Однако, самоподобие гомеостаза, его количественное (математическое) содержание никем не было количественно (математически в виде модели) описано. Только с появлением третьей парадигмы и ТХС мы сейчас имеем возможность описывать уникальные СТТ [11-20].

До настоящего времени в рамках ДСП отсутствует строгое понятие подобия ФСО (СТТ – *complexity*) при гомеостазе, отсутствуют точные критерии этого подобия. Обычно в понятие гомеостаза (а следовательно и оптимального состояния организма за счет работы ФСО) мы вкладывали формулировку относительного постоянства внутренней среды и собственных функций организма. При этом само понятие относительности постоянства никем не формализовано и вообще не рассматривается. Сейчас в рамках ТХС мы доказали, что все компоненты x_i всего $x(t)$ для СТТ непрерывно изменяются ($dx/dt \neq 0$, $x \neq const$), а сами функции распределения $f(x_i)$ для выборок x_i на любых интервалах времени измерения Δt_i тоже непрерывно изменяются (нет стохастической устойчивости!). Фактически, для получаемых подряд выборок x_i

на равных интервалах Δt_j , мы не можем получить одинаковые функции распределения ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$). Две соседние выборки x_i невозможно отнести к одной генеральной совокупности, если биосистема (СТТ – *complexity*) находится в гомеостазе (якобы неизменном физиологическом состоянии). Одновременно, как оказалось, и амплитудно-частотные характеристики (АЧХ), и автокорреляционные функции $A(t)$ вектора $x(t)$ тоже хаотически изменяются, их статистические функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются (хаотически) [12-20].

В ТХС в рамках формализации описания гомеостаза, вводится понятие квазиаттрактора как области фазового пространства, внутри которого непрерывно и хаотически движется вектор состояния системы (ВСС) $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$. Квазиаттрактор – это область фазового пространства состояний (ФПС), для которой выполняется 2-й постулат ТХС (т.е. $dx/dt \neq 0$ и $x_i \neq \text{const}$ для $i=1, 2, \dots, m$). В ТХС мы задаем квазиаттрактор в виде m -мерного параллелепипеда с гранями Δx_i , которые соответствуют вариационным размахам $\Delta x_i = x_{i\max} - x_{i\min}$, где $x_{i\max}$ – крайняя правая точка из i -й проекции значений вектора $x(t)$ на ось $o-x_i$, а $x_{i\min}$ – крайняя левая точка из этих же значений. Грани этого параллелепипеда образуют объем КА в виде $V_G = \prod_{i=1}^m \Delta x_i$, у которого рассчитываются координаты центра $x_{ic} = (x_{i\max} + x_{i\min})/2$.

Такая формализация в биомеханике имеет прямую аналогию с принципом неопределенности Гейзенберга, т.к. x_1 – это координата конечности, а $x_2 = dx_1/dt$ – её скорость [14,18]. При этом для подряд измеряемых выборок x_i на фиксированных интервалах времени Δt_j мы имеем калейдоскоп функций распределения так, что $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ и т.д. Иными словами гомеостаз не может удерживать выборки в пределах одной генеральной совокупности. Параметры $x(t)$ непрерывно и хаотически изменяются и этот хаос не является детерминированным хаосом Лоренца – Арнольда. В этом особом хаосе биосистем и заложен смысл и значение относительно устойчивого состояния организма (любой его ФСО, в частности). Устойчивыми оказываются параметры квазиаттракторов при гомеостазе а не функции распределения $f_j(x)$ для выборок $x(t)$, что и составляет математическую основу эффекта Еськова-Зинченко в психологии. Именно статистическая неустойчивость $x(t)$ уводит СТТ – *complexity* из области детерминизма и стохастики и переводит их в особые биосистемы, на которые еще в 1947 г. обращал внимание Н.А. Берштейн [2].

2. Динамика СТТ – *complexity* не укладывается в законы стохастики. Три нобелевских лауреата, лидеры мировой физической науки 20-го века, которые затратили огромные усилия в познании *complexity*, эмерджентных систем (у нас СТТ), в лице J.A. Wheeler, I.R. Prigogine и M. Gell-Mann (основоположник SFI), в своих публикациях неоднократно выделяли и относили особые эмерджентные системы (*complexity*) к системам с детерминированным хаосом. Однако, уже в 1989 году и в последующих своих публикациях И.Р. Пригожин принципиально отрицал познаваемость *complexity*, эмерджентных, уникальных систем в рамках традиционной детерминистской и стохастической науки. И. Пригожин для таких (сейчас мы говорим о гомеостатических системах) особых и уникальных систем вообще отказывался от материализма и редукционизма. Однако, еще 70 лет назад именно это пытался сказать Н.А. Бернштейн в своем эффекте «повторение без повторений» [2].

Уникальность этих (гомеостатических) систем заключена в наличии особых свойств и динамики поведения, которые совершенно невозможно описывать не только детерминистски или стохастически, но и детерминированный хаос к СТТ-*complexity* трудно применять. В этом смысле представления трех нобелевских лауреатов были далеки от истины, а высказывание И.Р. Пригожина об уникальных системах – это реальность, которую надо воспринимать и находить выход из положения. В чем же уникальность СТТ и почему они – не объект традиционной науки, по мнению И.Р. Пригожина, которые он особо выделил в своём предсмертном обращении к потомкам «*The Die is not Cast?*». Почему СТТ – *complexity* (эмерджентные системы по J.A. Wheeler) являются уникальными системами и почему до настоящего времени никто на это не обращал внимание?

Во-первых, для СТТ невозможно повторить произвольно начальное значение их вектора состояния $x(t)$ в виде $x(t_0)$ – это 2-й постулат теории хаоса-самоорганизации [5,7-18]. Ситуация оказалась гораздо сложнее в реальности, для всех изученных нами ФСО и СТТ в целом. Оказалось, что мы не только $x(t_0)$ не можем повторить произвольно, но и выборки x_i для любых измеряемых интервалов времени Δt мы не можем произвольно повторить. Иными словами, для гомеостатических СТТ при повторах измерений их x_i на интервалах времени $\Delta t_1 = \Delta t_2 = \dots = \Delta t_n$ мы не можем удержать их функции распределения $f(x)$, т.е. обычно получаем, что $f_1(x_i) \neq f_2(x_i) \neq f_3(x_i) \neq \dots$. Выборки x_i для гомеостатических систем почти всегда для каждого Δt_j ($j = 1, 2, \dots, n$) будут различными [5,23].

Таблица 1

Результаты попарного сравнения по критерию Вилкоксона выборок кардиоинтервалов одного испытуемого (ГДВ) при повторных измерениях (подряд) за короткое время ($T=5$ мин), число совпадений $k=18$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.84	0.00	0.15	0.11	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.48	0.00	0.61	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.48		0.00	0.86	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.40	0.00	0.45	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.05	0.91	0.86	0.00		0.04	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.05		0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.00	0.02		0.23	0.45	0.00	0.00	0.00	0.21	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.84	0.00	0.01	0.56		0.89	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.00	0.63	0.99		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.19	0.00	0.02	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00		0.55	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.33	0.00	0.03	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.55		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		0.00	0.00
14	1.00	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

Таблица 2

Результаты попарного сравнения по критерию Ньюмана-Келса выборок кардиоинтервалов группы разных испытуемых за короткое время ($T=5$ мин), число совпадений $k=19$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
2	0.00		1.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.93	0.00	0.06	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	1.00		0.06	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.01	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.01	0.06		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	1.00	0.00
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		0.14	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.18	1.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14		0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.93	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	1.00	0.01	0.98	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00	0.39	1.00	0.00
10	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00		0.19	0.06	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.19	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	1.00	1.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.98	0.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00
13	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.00	0.39	0.00	0.00	0.00		1.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	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	

Иногда выборки, сравнение которых мы представляем в виде матриц парных сравнений этих выборок, статистически могут и совпадать (тогда две выборки мы относим к одной генеральной совокупности), но такие совпадения были очень редкие для многих ФСО. А для двух подряд получаемых выборок (т.е. что бы $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$) наблюдать их «совпадение» практически невозможно. Например, для тремора мы имеем 5-7% пар совпадений, для теппинга – 15-18%, для кардиоинтервалов в пределах 15-25%, для миограмм и энцефалограмм 5-10% и т.д. Но при этом речь идет о парных сравнениях всех выборок (а не подряд получаемых).

Например в табл. 2 представляем матрицы парных сравнений выборок кардиоинтервалов 15-ти разных испытуемого подряд, в одном гомеостазе, а в табл. 1 представлены сравнения 15 выборок, полученных подряд у одного и того же испытуемого. Число «совпадений» пар выборок $k_1=18$ и $k_2=19$ почти одинаково в этих таблицах. Это очень малая величина (из 105 разных пар) и она иллюстрирует численно эффект «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна и весь гомеостаз кардиореспираторной системы (КРС) как одного человека, так и разных испытуемых (табл. 2). Это характерно для любого гомеостаза (кардио-респираторной системы, биопотенциалов мозга и мышц и т.д.). Очевидно, что расчет матриц парных сравнений выборок действительно показывает возможность изучения одного (одинакового) гомеостаза. Но при этом статистические функции $f(x)$ совпадают редко (15-20% от общего числа выборок для КРС) [4,5,17,20-23]. Одновременно различаются и все другие статистические характеристики. Например, в табл. 3 мы представляем для кардиоинтервалов матрицу парных сравнений автокорреляционных функций $A(t)$, которые были получены от одного испытуемого и которые тоже мало отличаются от 15-ти разных людей. Существенно, что $A(t)$ не стремятся к нулю при возрастании t . Все это означает только одно: до настоящего времени биология и медицина жили в мире иллюзий, когда в рамках статистики, теории вероятности, ученые и практики (врачи) пытались изучать гомеостаз организма человека (любая выборка будет единичной и случайной, хаотической).

Мы показали, что параметры гомеостаза (при сравнении) для нормы и патологии отличаются между собой, но в пределах только одной нормы или одной патологии уловить статистическую одинаковость (сходство) очень проблематично путём использования статистических методов [7-23]. Например, функция распределения, т.к. $f(x)$ для выборок x_i у одного испытуемого непрерывно изменяются, для разных интервалов времени регистрации Δt_j ($j=1,2,\dots,n$) не может демонстрировать одинаковые свои характеристики. Одновременно непрерывно и хаотически изменяются автокорреляционные функции $A(t)$, амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) так же непрерывно изменяются [7-20]. Конкретный пример этого мы показываем в табл. 3, где $k=21$ (для $A(t)$) и табл. 4, где $k=29$ (для АЧХ). Отметим, что

число k у человека с нагрузкой (30 приседаний) и до нагрузки различаются как для $A(t)$, так и для АЧХ. Это говорит о разном гомеостазе КРС при этих двух состояниях.

Таблица 3

Результаты попарного сравнения автокорреляционных функций $A(t)$ выборок кардиоинтервалов по критерию Вилкоксона одного испытуемого (ГДВ) при повторных измерениях (подряд) после физической нагрузки (30 приседаний) за короткое время ($T=5$ мин), число совпадений $k=21$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.40	0.00	0.14	0.00	0.95	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.40		0.00	0.01	0.00	0.68	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.46	0.95	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03
4	0.14	0.01	0.00		0.04	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.04		0.00	0.03	0.01	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.21
6	0.95	0.68	0.00	0.11	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.46	0.00	0.03	0.00		0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.54
8	0.00	0.00	0.95	0.00	0.01	0.00	0.23		0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.39	0.15	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00		0.00	0.01	0.13	0.00	0.00
11	0.12	0.02	0.00	0.69	0.08	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39	0.01	0.00		0.43	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.13	0.00	0.43		0.00	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	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.03	0.00	0.21	0.00	0.54	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Таблица 4

Результаты попарного сравнения амплитудно-частотных характеристик выборок (АЧХ) кардиоинтервалов по критерию Вилкоксона одного испытуемого (ГДВ) при повторных измерениях (подряд) после физической нагрузки (30 приседаний) за короткое время ($T=5$ мин), число совпадений $k=29$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.12	0.13	0.00	0.37
3	0.00	0.00		0.01	0.15	0.07	0.74	0.15	0.07	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.00
4	0.22	0.00	0.01		0.10	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00
5	0.00	0.00	0.15	0.10		0.00	0.25	0.27	0.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00
6	0.00	0.07	0.07	0.00	0.00		0.02	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.83	0.00	0.47
7	0.00	0.00	0.74	0.00	0.25	0.02		0.31	0.06	0.00	0.00	0.00	0.19	0.03	0.00
8	0.00	0.00	0.15	0.00	0.27	0.06	0.31		0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00
9	0.03	0.00	0.07	0.07	0.96	0.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00	0.01	0.78	0.00
10	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.10	0.00	0.00	0.00
11	0.23	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	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.13	0.02	0.00	0.00	0.83	0.19	0.35	0.01	0.00	0.00	0.00		0.00	0.32
14	0.00	0.00	0.06	0.96	0.17	0.00	0.03	0.00	0.78	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.37	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	0.00	0.00	

Подчеркнем, что до настоящего времени исследователи не обращали никакого внимания на эту хаотическую динамику $f(x)$ гомеостатических систем. Всех устраивали методы детерминизма и стохастики в биологии и медицине, а наблюдаемые отсутствия совпадений выборок x_i интерпретировались разным образом: или в рамках погрешности измерений, или просто брали любое значение x_i за основу и на нём строили описание системы. Именно такой подход сейчас распространен в медицине, когда частота пульса оценивается по одному (разовому) измерению выборки за время $t=5$ мин. и полученное x_i представляет среднее значение $\langle x_i \rangle$. При этом мы показываем, что для каждого интервала измерения $\Delta t_j = (j=1, 2, \dots, n)$ мы будем иметь разные выборки и разные $\langle x_{ij} \rangle$.

Эти средние (или моды) не будут совпадать, функции распределения $f(x_i)$ хаотически изменяются, но это игнорируется сейчас. Для иллюстрации этого мы уже демонстрировали табл. 1-4, где представлены матрицы парных сравнений выборок кардиоинтервалов групп испытуемых, находящихся в спокойном состоянии. В условиях дозированной физической нагрузки величина k изменяется и это показывает изменение гомеостаза на фоне хаоса кардиоинтервалов. С этих позиций становится очевидным, что одна выборка кардиоинтервалов или усредненные за N повторов выборок по 5 минут $\langle x_i \rangle$ не могут представлять гомеостаз ССС. С позиций стохастики выборки не репрезентативны, они непрерывно изменяются и возникнет глобальная проблема медицины: как определить гомеостаз? Ответ на этот вопрос сейчас мы даём в рамках ТХС, на основе общего хаоса статистических характеристик СТТ.

Выводы:

1. Гомеостатические системы непрерывно демонстрируют $dx/dt \neq 0$. Одновременно, статистические функции распределения для подряд регистрируемых выборок x_i (при этом СТТ находятся в неизменном гомеостазе!) $f_j(x_i)$, где $j=1, 2, \dots, n$, тоже непрерывно изменяются. Получить подряд две выборки, для которых $f_j(x_i) = f_{j+1}(x_i)$ почти невозможное событие для всех функциональных систем организма (ФСО по П.К. Анохину) человека и для различных биохимических и биоэлектрических регуляторных процессов.

2. Для особых биосистем, не только кон-

кретное состояние $x(t)$ не имеет информационного значения, но и сами выборки x_i на интервале Δt_i весьма условно представляют СТТ, т.к. их статистические функции распределения $f(x)$ непрерывно и хаотически изменяются. Детерминистские и стохастические параметры демонстрируют калейдоскоп изменений в виде хаоса автокорреляционных функций $A(t)$, амплитудно-частотных характеристик (АЧХ), экспонент Ляпунова λ_i (которые могут менять знак на разных интервалах времени Δt_i) и т.д.

3. Гомеостаз не может характеризоваться ни одним из известных в современной науке параметром или функцией в виде статичных, т.е.

неизменных во времени, параметров и их моделей. Всё непрерывно и хаотически изменяется, но не по законам даже детерминированного хаоса, о котором пытались высказываться нобелевские лауреаты *J.A. Wheeler* и *M. Gell-Mann* в своих публикациях. Хаос СТТ – *complexity* (эмерджентных систем) другой, это не хаос Лоренца-Арнольда и он требует новых методов исследования в рамках теории хаоса-самоорганизации. Все эти количественные результаты и составляют эффект Еськова-Зинченко в психологии, а в физиологии мы приходим к понятию гомеостаза и эволюции.

Литература

References

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М., Медицина, 1998. 285 с.
2. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254 с.
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. 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.
5. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикова О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 09. С. 50–55.
6. Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. М.: «Мир», 1973. 280 с.
7. Даниелян В.В., Карпин В.А., Филатов М.А. Постнеклассическая философия как методологическое основание построения современной эволюционной теории // Философия науки. 2013. № 2 (57). С. 82–91.
8. Еськов В.В., Гараева Г.Р., Еськов В.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины (теория хаоса-самоорганизации в оценке эффективности методов восстановительной медицины). Тула, 2015. 160 с.

1. Anokhin PK. Kibernetika funk-tsional'nykh sistem [Cybernetics of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
2. Bernshteyn NA. O postroenii dvizheniy [About construction of movements]. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.
3. Vedyasova OA, Es'kov VM, Filato-va OE. Sistemnyy kompartmentno-klasternyy analiz mekhanizmov ustoychivo-sti dykhatel'noy ritmiki mlekopitayushchikh [System compartment cluster analysis resistance mechanisms of mammalian respiratory rhythm]. Samara: Ofort; 2005. Russian.
4. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gerontologii v prognozakh dolgozhitel'stva korennoogo naseleniya Yugry [New methods for Gerontology in forecasts of longevity of the indigenous population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.
5. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups of the indigenous population of Ugra]. Ekologiya cheloveka. 2015;09:50-5. Russian.
6. Glensdorf P, Prigozhin I. Termodinamicheskaya teoriya struktury, ustoychivosti i fluktuatsiy [Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations]. Moscow: «Mir»; 1973. Russian.
7. Danielyan VV, Karpin VA, Filatov MA. Postneklasi-cheskaya filosofiya kak metodologicheskoe osnovanie postroeniya sovremennoy evolyutsionnoy teorii [Post-nonclassical philosophy as a methodological basis of construction of modern evolutionary theory]. Filosofiya nauki. 2013;2(57):82-91. Russian.
8. Es'kov VV, Garaeva GR, Es'kov VM, Khadartsev AA. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny (teoriya khaosa-samoorganizatsii v otsenke effektivnosti metodov vosstanovitel'noy meditsiny) [Theory and practice of regenerative medicine (chaos theory, self-

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. С. 126–128.
Es'kov VV, Es'kov VM, Kar-pin VA, Filatov MA. Sinergetika kak tret'ya paradigma, ili ponyatie paradigmy v filosofii i nauke [Synergetics as a third paradigm, or the concept of a paradigm shift in philosophy and science]. *Filosofiya nauki*. 2011;4:126-8. Russian.
10. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Химинова О.И. Прогнозирование долгожительства у российской народности ханты по хаотической динамике параметров сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2014. № 11. С. 3–8.
Es'kov VV, Filatova OE, Gavri-lenko TV, Khimikova OI. Prognozirovaniye dolgozhitel'stva u rossiyskoy narodnosti khanty po khaoticheskoy dinamike parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [longevity Forecasting at the Russian peoples Khanty on chaotic dynamics of the cardiovascular system parameters]. *Ekologiya cheloveka*. 2014;11:3-8. Russian.
11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmina YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren-nogo i prishlogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups, the representatives of the radical and alien population of Ugra]. *Uspekhi gerontologii*. 2016;29(1):44-51. Russian.
12. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадартцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 25–28.
Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YuV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheski effektivno vnedreniye metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdra-vookhraneniye [How economical effective is the realization of methods of chaos theory and synergetics?]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(1):25-8. Russian.
13. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63.
Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnososudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*. 2016;1:59-63. Russian.
14. Еськов В.М., Добрынина И.Ю., Дрожжин Е.В., Живогляд Р.Н. Разработка и внедрение новых методов теории хаоса и самоорганизации в медицину и здравоохранение // Северный регион: наука, образование, культура. 2013. № 1 (27). С. 150–163.
Es'kov VM, Dobrynina IYu, Drozhzhin EV, Zhivoglyad RN. Razrabotka i vnedreniye novykh metodov teorii khaosa i samoorganizatsii v meditsinu i zdra-vookhraneniye [Development and introduction of new methods of the theory of chaos and self-organization in the medical and health care]. *Severnyy region: nauka, obrazovanie, kul'tura*. 2013;1(27):150-63. Russian.
15. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2016. № 2.
Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system // *Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron.* 2016;2. Russian.
16. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 106–110.
Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DYu. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhattraktornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kineziterapii [system synthesis method based on the calculation of distances mezhattraktornykh in the hypothesis of uniform and non-uniform distribution in the study of the effectiveness of kinesitherapy]. *Vestnik novykh meditsinskikh*

17. Еськов В.М., Филатов М.А., Буров И.В., Филатова Д.Ю. Возрастная динамика изменений параметров квазиаттракторов психофизиологических функций учащихся школ Югры с профильным и непрофильным обучением // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 3. С. 599–603.
 Es'kov VM, Filatov MA, Burov IV, Filatova DYu. Vozrastnaya dinamika izmeneniy parametrov kvaziattraktorov psikhofiziologicheskikh funktsiy uchashchikhsya shkol Yugry s profil'nym i neprofil'nym obucheniem [Age dynamics of changes in the parameters of quasi-attractors psychophysiological features of students of Ugra schools with core and non-core training]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(3):599-603. Russian.
18. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Проблема выбора оптимальных математических моделей в теории идентификации биологических динамических систем // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2004. Т. 3, № 2. С. 150–152.
 Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Problema vybora optimal'nykh matematicheskikh modeley v teorii identifikatsii biologicheskikh dinamicheskikh system [The problem of choosing the optimal mathematical models in the theory of dynamical systems identification of biological]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2004;3(2):150-2. Russian.
19. 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.
 Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Circadian rhythms indicators of cardiorespiratory system and the biological age of the person]. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.
20. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.
 Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.
21. 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.
 Filatov MA, Filatova DYu, Poskina TYu, Strel'tsova TV. Metody teorii khaosa-samoorganizatsii v psikhofiziologii [Methods of chaos and self-organization in psychophysiology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;1:13-28. Russian.
22. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Сидоркина Д.А., Нехайчик С.М. Идентификация параметров порядка в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 2. С. 4–13.
 Filatov MA, Filatova DYu, Sidorkina DA, Nekhaychik SM. Identifikatsiya parametrov poryadka v psikhofiziologii [Identification of the order parameters in psychophysiology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;2:4-13. Russian.
23. 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. 16–19.
 Filatova OE, Provorova OV, Volokhova MA. Otsenka vegetativnogo statusa rabotnikov neftegazodobyvayushchey promyshlennosti s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii [Estimation of the vegetative status of the oil and gas industry workers from the perspective of the theory of chaos and self-organization]. Ekologiya cheloveka. 2014;6:16-9. Russian.
23. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation (JASMI). 2013. Vol. 3, № 2. P. 67–74.
 Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation (JASMI). 2013;3(2):67-74.

УДК: 611.8

DOI: 10.12737/20420

ТЕРМОДИНАМИКА В ЭФФЕКТЕ ЕСЬКОВА-ЗИНЧЕНКО ПРИ ИЗУЧЕНИИ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ СЛОЖНЫХ БИМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ

А.Н. ВЕРАКСА*, Д.Ю. ФИЛАТОВА**, Т.Ю. ПОСКИНА**, Л.Г. КЛЮС**

*МГУ имени М. В. Ломоносова, Ленинские горы, ГСП-1, Москва, 119991, Россия

**Сургутский государственный университет, Институт естественных и технических наук, пр. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Обсуждается проблема границ применимости традиционного термодинамического подхода в оценке стационарных состояний тремора при внешних стресс-агентах. При этом обсуждается проблема возможности использования термодинамики неравновесных систем И.Р. Пригожина в оценке стационарных состояний особых систем третьего типа и их изменений. В новой теории хаоса-самоорганизации такое изменение представляется эволюцией *complexity* в фазовом пространстве состояний. Доказывается, что при многократных повторах опытов (225 выборок) мы все-таки получаем неизменность энтропии Шеннона. Отсюда при переходе в другое состояние (как эволюция) мы не наблюдаем статистических изменений энтропий E . С системой как бы ничего не происходит. Однако вывод: при эволюции *complexity* мы не получаем изменения энтропий Шеннона E и она (E) не может быть критерием эволюции *complexity*. Для оценки такой эволюции целесообразно использовать расчёты матриц парных сравнений выборок или расчёт параметров квазиаттракторов. Объёмы квазиаттракторов при этом изменяются существенно.

Ключевые слова: эффект Еськова-Зинченко, *complexity*, энтропия Шеннона, системы третьего типа.

THERMODYNAMICS OF THE ESKOV-ZINCHENKO EFFECT AT STATIONARY STATE OF COMPLEX BIOMEDICAL SYSTEMS

A.N. VERAкса*, D.Y. FILATOVA**, T.Y. POSKINA**, L.G. KLUS**

*Moscow state University named after M. V. Lomonosov, Leninskie Gory, Moscow, GSP-1, 119991, Russia

** Surgut State University, Institute of natural and technical Sciences, Department of Biophysics and neural Cybernetics, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. It was discussed the main problem of border existence for traditional thermodynamics approach at estimation (and measuring) of stationary state of biosystems under of special stress-agent (lamb cooling). The possibility of traditional thermodynamics of no-equilibrium systems (*complexity*) was investigated according to famous new theory of chaos-self-organization. The main problem is related with evolution of system special system of third type (*complexity*) in special phase space of state. When we do many repetition of complexity dynamics (we have 225 samples), we obtain the invariance of Shannon entropy E . But it we have some evolution of complexity the entropy E is not changing of Shannon entropy E . The system is not changes if we calculate the entropy E , so the entropy E is not present the evolution of *complexity* and all thermodynamic of no equilibrium system (I.R. Prigogine thermodynamics) is not valid for such complex system. The *complexity* (special third type, of system) is not object of I.R. Prigogine thermodynamics. To assess this evolution it is reasonable to use the calculation of matrices of pairwise comparisons of samples or calculation of parameters of quasi-attractors. The volumes of quasi-attractors may change significantly.

Key words: the effect Eskov-Zinchenko, complexity, Shannon's entropy, systems of the third type.

Введение. Основоположник *термодинамики неравновесных систем* (ТНС) И.Р. Пригожин и его последователи активно пытались описывать реальные биосистемы – *complexity* в рамках понятий: энтропия E , скорость прироста энтропии $P=dE/dt$, устойчивость стационарных состояний и эволюция. Для многих биологиче-

ских и медицинских систем (процессов) была доказана теорема (принцип) минимального производства энтропии ($dP/dt \leq 0$), т.е. для скорости изменения энтропии (E) в виде $P=dE/dt$. Однако, для особых биомедицинских и психофизиологических систем *третьего типа* (СТТ), которые сейчас обычно обозначают как *complexity*,

такие требования в виде минимума P и максимума E могут и не выполняться.

Тогда общий критерий эволюции сложных термодинамических систем в виде теоремы Пригожина – Гленсдорфа (требования $dxP/dt \leq 0$) может тоже не выполняться и возникает задача оценки наличия или отсутствия эволюции (скорости эволюции и её направления) для нелинейных биосистем. В более широком смысле это означает создание критерия устойчивости (стационарности) состояния биосистем, которые мы сейчас определяем как СТТ. Впервые определение СТТ пытался дать *W. Weaver* в 1948 г., но и до настоящего времени точного определения нет, а мы считаем СТТ – это *complexity* [1-8, 16-19]. Возникает проблема описания СТТ в рамках термодинамики неравновесных систем, которую разработал И.Р. Пригожин в 70-80-х годах 20-го века [20,21].

Поскольку ряд авторов показывает, что вторая вариация энтропии E находится в тесной связи с информацией, которая получается при переходе из состояния с вероятностью P_i в состояние с вероятностью P_i^1 ($K(P_i, P_i^1) = \sum P_i \ln(P_i/P_i^1)$), то предлагается использовать эту функцию K в качестве функции Ляпунова. Тогда возникает некоторый новый критерий устойчивости в виде $dK/dt \leq 0$. При этом критерий устойчивости Ляпунова все-таки остаётся базовым в теории устойчивости сложных, неравновесных систем, особенно когда это касается систем с аналитической возможностью описания их динамики.

Для СТТ нет таких аналитических моделей и поскольку СТТ невозможно отнести к описываемым аналитически линейным и нелинейным (в традиционном смысле) системам, то возникает проблема оценки устойчивости и эволюции в новой интерпретации именно для СТТ. При этом остаются дискуссионными вопросы определения стационарных режимов и эволюции, которые так эффективно используются в ТНС и в термодинамике живых систем на молекулярном уровне. Их экспериментальное определение для сложных СТТ в рамках традиционной статистики весьма затруднительно, т.к. прямые термодинамические расчеты для СТТ-*complexity* выполнить весьма сложно. Единственный аналитический вариант решения подобных задач – прямой расчет энтропий E и их анализ.

Именно таким путем сейчас идет новая теория хаоса-самоорганизации (ТХС) в изучении сложных биосистем с позиций количественного сравнения теории Пригожина (ТНС) и реальных процессов в СТТ. Подчеркнем, что в психологии основу неповторимости любых пара-

метров состояния психики человека составляет эффект Еськова-Зинченка, когда нет произвольного статистического повторения наблюдаемых выборок компонент x_i всего вектора психического состояния человека. В нашем случае речь идет об организации тремора и его оценка с позиций ТНС и ТХС [8-15].

1. Стационарные состояния И.Р. Пригожина в описании СТТ. Для СТТ характерно отсутствие стационарных состояний в традиционном (детерминистско-стохастическом) смысле [12-19], т.к. у СТТ $dx/dt \neq 0$ непрерывно. С позиций эффекта Еськова-Зинченко для сложных биосистем (*complexity*) их статистические функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются от выборки к выборке, т.е. для каждого интервала времени Δt_j для любого компонента x_i всего вектора состояния организма человека $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x^m)^T$ их статистические функции $f_i(x_i)$ будут уникальными и случайными, без повторений, как высказывался Н.А. Бернштейн 70 лет назад [1]. Остаётся открытым вопрос и о динамике энтропии E для СТТ, т.к. в ТНС для термодинамически равновесного состояния всегда E должна быть максимальной, а её скорость P производства ($P=dE/dt$), наоборот, минимизируется в стационарных состояниях.

Возникает вопрос: будет ли это наблюдаться для СТТ и справедлива ли термодинамика Пригожина для хаотических, самоорганизующихся СТТ, которые якобы находятся в стационарном состоянии. Если это не будет выполняться, то возникает вопрос о целесообразности использования E и функций распределения $f(x)$ для СТТ. Что тогда вообще использовать для оценки изменений (или неизменности) состояний СТТ во времени и пространстве? Очевидно, что необходимы другие принципы и модели для описания СТТ, если стохастика и термодинамика к ним не применимы, а эффект Еськова-Зинченко приобретает глобальный характер. Последнее означает, что это касается не только биомеханики, но и любых других психических проявлениях (организаций) с участием *высшей нервной деятельности* (ВНД) [1, 15-19].

Согласно фундаментальной теореме о производстве энтропий E в открытой системе и с не зависящими от времени краевыми условиями (теореме Пригожина) для бесконечно малых вариаций производство P энтропии E должно удовлетворять условиям минимума ее скорости изменения:

$$P=dE/dt=\min \quad (1)$$

Более того, при равновесии системы (тогда должно выполняться условие изменения скорости производства энтропии и вариаций P) мы должны регистрировать второе условие для стационарных состояний (точнее, при приближении к ним) по приросту P : $dP=0$ (2)

В гипотезе линейности всех исследуемых ниже процессов (это можно считать справедливым на малых интервалах времени t) мы можем выполнить проверку этого требования ($dP=0$) для процессов с организацией особых видов движения (у нас это тремор и теппинг), с различными психологическими состояниями, с кардиоинтервалами, с сокращением мышц (интерференционная миография при разных усилиях сокращения), с изменением параметров ЭЭГ у здоровых и больных (эпилепсия) людей, находящихся в условиях внешнего стимуляционного воздействия. Во всех этих случаях мы можем проверить динамику скорости изменения энтропии Шеннона E , которая эквивалентна энтропии E Больцмана или термодинамической энтропии S с точностью до констант. Это общее утверждение о равенстве (в пределах постоянных сомножителей) всех трех видов энтропий (Больцмана, Шеннона E и термодинамической S) остается скорее общепринятым утверждением, чем доказанной теоремой. Но нас сейчас интересует именно выполнение условий по энтропии Шеннона E , что бы это утверждение считать верным.

Одновременно при этом мы сейчас стараемся проверить и условия эволюции в формулировке Пригожина, когда должно выполняться условие $dE \leq 0$. Во многих опубликованных статьях и монографиях подчеркивается, что ТНС невозможно применять к нелинейным биосистемам, у которых трудно выделить (формализовать) понятие «силы» (термодинамической силы) X_s и термодинамического потока (скорости реакций) из-за большой гетерогенности и даже неопределенности самого этого понятия «силы». Более того, само понятие стационарный режим или движение (эволюция) СТТ приобретают совершенно другой, отличный от детерминистской науки смысл [8,12-15]. Детерминистско-стохастический подход (ДСП) и ТНС Пригожина предлагают вполне определенные требования при сохранении стационарных режимов для скорости изменения компонент вектора состояния системы (ВСС) $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в виде $dx/dt=0$, или сохранения $f(x)$ для выборок $x(t)$ или выполнения условий теории И.Р. Пригожина, когда в стационарном состоянии производство энтропии минимальное ($dE/dt=0 \approx \min$) а ее значение, наоборот максимальное ($E=\max$ при $dP \rightarrow 0$). Однако

для многих СТТ все эти условия не выполняются, что нами сейчас будет показано в настоящих исследованиях. Некоторые (наиболее типичные) примеры мы представим ниже для иллюстрации этого утверждения применительно к СТТ. Это тоже будет являться иллюстрацией эффекта Еськова-Зинченко для сложных психофизиологических систем.

В рамках ДСП мы сейчас не можем говорить о стационарности СТТ (у нас это параметры тремора и другие психофизиологические параметры $x(t)$) для случаев, когда статистические функции распределения $f(x)$ изменяются при переходе от одной выборки (состояния СТТ) к другой (к другому состоянию СТТ). Ситуация оказалась еще более сложной, т.к. в эффекте Еськова-Зинченко во многих случаях для биосистем сохранение $f(x)$ не гарантирует неизменность состояния СТТ (довольно часто мы наблюдаем, когда $f(x)=const$ для разных выборок, полученных в разных условиях психического состояния человека, а СТТ реально изменяется). В этих случаях с позиций ТХС мы вводим понятие неопределенности 1-го типа, когда $f(x)=const$, но нейроэмулятор или методы ТХС все-таки выборки разделяют [9-12].

Иными словами неопределенность 1-го типа в рамках ТХС решается (выборки разделяем и находим параметры порядка), а в рамках современной ДСП не решается задача разделения двух разных выборок (состояний СТТ) [11]. Справедлива и обратная ситуация, когда $f(x)$ непрерывно изменяется, а СТТ, фактически, находится в стационарном состоянии. В этом случае с позиций ТХС мы говорим о неопределенности 2-го типа, и она наблюдается практически для всех СТТ, что и является количественной иллюстрацией эффекта Еськова-Зинченко. В этой связи возникает принципиальная проблема установления соотношений между ДСП, ТХС, ТНС, всей термодинамикой с её традиционным пониманием стационарности и устойчивости. Одновременно возникают и проблемы с идентификацией реальных (направленных) изменений (эволюции) параметров СТТ. Мы сейчас сталкиваемся с новым пониманием эволюции сложной системы, с реальными процессами, происходящими с СТТ.

Эти изменения (как эволюция) с *complexity* рассматривается в ТХС при различных воздействиях или просто при внутренних перестройках биосистем (т.е. произвольно). В целом, мы сейчас поднимаем проблему соотношения всей современной науки с теорией СТТ – ТХС и третьей парадигмой в целом [15-19]. В последнем случае мы очень часто имеем такие особые процессы при заболевании организма человека

и его возврате в исходное состояние (речь идёт о переходе «патогенез – нормогенез»), когда стохастика не показывает различий между выборками, а нейроэмулятор и методы ТХС дают различия и показывают параметры порядка (можно точно выполнить системный синтез) [8-12]. Подчеркнем, что все выше сказанное относится к гомеостатическим системам, а это означает, что мы должны пересмотреть наши представления о гомеостазе биосистем и одновременно об их эволюции с позиции термодинамики, стохастики и всей современной науки (ДСП). В частности, сейчас мы вынуждены говорить о гомеостазе психических функций, гомеостазе психического состояния, о гомеостазе ВНД, понимая при этом, что статистически такие процессы описывать не можем [7-13].

Согласно ТНС любое возникающее эволюционное движение сложной системы в силу условия $dP=0$, где $P=dE/dt$, должно происходить в сторону уменьшения отклонения от стационарного состояния с минимальным производством энтропии. Основываясь на этом тезисе сейчас становится возможным рассматривать любые отклонения от гомеостаза в аспекте изменения энтропии E и измерения её скорости изменения, т.е. $P=dE/dt$. Например, можно ожидать, что при выздоровлении (переходе к нормогенезу) изменения энтропии параметров $x(t)$, описывающих реальные функциональные системы организма (ФСО) человека, при возмущении, должны уменьшаться. Это легко можно проверить при изучении поведения E в условиях внешних управляющих воздействий (ВУВ) на организм больных с ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) или ГБ (пациенты с гипертонической болезнью) в ходе длительного лечения. Вообще такие эффекты укладываются в понятие перехода ФСО от патогенеза к нормогенезу или экологической адаптации, когда после длительного воздействия ВУВ мы наблюдаем снижение E . Так должно бы было происходить, если бы СТТ могли описываться в рамках термодинамики и ТНС И.Р. Пригожина. Однако, природа живых (сложных) систем этого не демонстрирует.

2. Стационарность тремора с позиции энтропии. Для нелинейных систем (согласно теории Пригожина – ТНС) в стационарном состоянии производство E не обязательно должно быть минимальным. Более того, в теории Пригожина (ТНС) устойчивые стационарные состояния определяются как «текущее равновесие» и имеется характерный график для его описания в виде локальных экспериментов. Очевидно, что для стационарных состояний биосисте-

мы (и психики человека) значения энтропии Шеннона E не должны изменяться. Будет ли это выполняться для переходов в другие состояния системы регуляции?

Напомним, что формальное определение энтропии для независимых случайных событий x с n возможными состояниями (от 1 до n , p – функция вероятности) рассчитывается по формуле:

$$E = - \sum_{i=1}^n p(i) \log_2 p(i), \text{ где } p - \text{ функция вероятности.}$$

Для равномерного распределения (как мы проверили экспериментально) обычно $E \approx 98 \%$, что отлично от термограмм (ТМГ). Отдельно, нами производилось сравнение значений E с особенностями функциональных состояний испытуемых. Это делалось для учёта возможных влияний ВНД на параметры ТМГ.

Главное во всех наших исследованиях – это многочисленные повторы измерений у одного и того же человека, находящегося в условиях одинакового или разного гомеостаза. При этом можно считать, что психическое состояние испытуемого не изменяется во всех 15-ти сериях повторов (по 15 выборок ТМГ в каждой серии). Итого, в первой части исследования мы имели 225 выборок (по 15 серий) для каждого испытуемого, находящегося в условиях разной адаптации к холодным воздействиям (**1-я группа** без закаливания, **2-я группа** – 1 год закаливания и **3-я группа** – 2 года закаливания). В качестве стрессорного теста было погружение в воду с $t = 4^\circ\text{C}$ на 2 минуты. Результаты таких испытаний (для одного человека) представлены в табл. 1, где представлена матрица парных сравнений выборок (по 15-ть измерений E) для всех 15-ти серий испытаний и расчета энтропий E .

Эти многократные повторы с одной стороны выполняли требования «повторений» Н.А. Бернштейна [1] (в его эффекте «повторение без повторений») и позволяли оценить количественно устойчивость параметров ТМГ, оценить само понятие гомеостаза, насколько гомеостаз статичен с позиций традиционной стохастики. В табл. 1 мы представляем результаты расчёта всех 15-ти серий измерений по 15-ти выборкам в каждой серии. Итого мы имеем 225 разных (!) выборок значений энтропии E для одного и того же испытуемого. Такое мно-

гократное повторение опытов с испытуемым, находящимся в одном гомеостазе, раскрывает нам сущность самого гомеостаза и особенности поведения энтропии при одинаковом гомеостазе. Это составляет основу первой части наших исследований в области устойчивости параметров энтропии E для одного гомеостаза испытуемого.

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок энтропии Шеннона E для треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15 \times 15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p < 0.05$, число совпадений $k=102$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.81	0.17	0.76	0.15	0.89	0.94	0.86	0.53	0.31	0.55	0.33	0.53	0.92	0.36
2	0.81		0.2	0.65	0.16	0.94	0.81	0.86	0.82	0.31	0.75	0.39	0.68	0.75	0.44
3	0.17	0.2		0.55	0.59	0.18	0.13	0.24	0.55	0.02	0.35	0.96	0.29	0.07	0.59
4	0.76	0.65	0.55		0.27	0.81	0.74	0.83	0.82	0.29	0.91	0.44	0.75	0.8	0.55
5	0.15	0.16	0.59	0.27		0.02	0.15	0.17	0.39	0.01	0.16	0.61	0.05	0.09	0.61
6	0.89	0.94	0.18	0.81	0.02		0.84	0.93	0.54	0.15	0.8	0.31	0.58	0.76	0.45
7	0.94	0.81	0.13	0.74	0.15	0.84		0.84	0.51	0.39	0.45	0.27	0.66	0.92	0.37
8	0.86	0.86	0.24	0.83	0.17	0.93	0.84		0.64	0.37	0.83	0.28	0.8	0.78	0.21
9	0.53	0.82	0.55	0.82	0.39	0.54	0.51	0.64		0.16	0.8	0.72	0.89	0.45	0.55
10	0.31	0.31	0.02	0.29	0.01	0.15	0.39	0.37	0.16		0.17	0.13	0.13	0.37	0.09
11	0.55	0.75	0.35	0.91	0.16	0.8	0.45	0.83	0.8	0.17		0.48	1	0.68	0.59
12	0.33	0.39	0.96	0.44	0.61	0.31	0.27	0.28	0.72	0.13	0.48		0.51	0.24	0.93
13	0.53	0.68	0.29	0.75	0.05	0.58	0.66	0.8	0.89	0.13	1	0.51		0.48	0.68
14	0.92	0.75	0.07	0.8	0.09	0.76	0.92	0.78	0.45	0.37	0.68	0.24	0.48		0.35
15	0.36	0.44	0.59	0.55	0.61	0.45	0.37	0.21	0.55	0.09	0.59	0.93	0.68	0.35	

Для полученных 225 выборок значений энтропии Шеннона E для идентификации существенных или несущественных различий в повторяющихся сериях опытов (разделенных на 15 серий по 15 выборок ТМГ в каждой) строилась матрица (табл. 1) парного сравнения этих всех выборок (серий) энтропий ($N=15$) для одного и того же испытуемого. Результаты такого сравнения показали, что число совпадений пар выборок (т.е. возможность их отнесения к одной генеральной совокупности) $k=102$. Такое же количество числа совпадений получается и для детерминированного хаоса (выборки, полученные с помощью стандартного хаотического генератора чисел), когда число не совпавших пар было 3 (отмечены жирным шрифтом, когда $p < 0.05$).

Для хаоса в этом случае мы получаем одинаковое равномерное распределение (инвариантность мер). Хаотические выборки всегда демонстрируют 97-99% совпадений и имеют равномерное распределение, что демонстрирует динамический хаос Лоренца-Арнольда. Однако в нашем случае с ТМГ мы с исходными выборками треморограмм этого не имеем. Обычно

для ТМГ мы в подобных матрицах имеем число совпадений не более $k \approx 5\%$. В этом заключается эффект Еськова-Зинченко, когда число совпадений выборок ТМГ или теплинграмм невелико и мы имеем хаотическую динамику самих функций распределения. Выборки не могут быть повторяемыми, мы имеем «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна [1,8-15].

3. Локальные охлаждения не изменяют энтропию треморограмм. Возникает вопрос – можно ли создать условия, при которых энтропия Шеннона E изменяется и система регуляции тремора перейдет в другой гомеостаз? В данном параграфе рассматривается влияние локального холодового воздействия на параметры нервно-мышечной системы (НМС) человека (треморограммы) у 3-х групп испытуемых

(**1-я группа** из 15-ти человек, не закаливающихся; **2-я группа** из 15-ти человек, закаливающихся менее года; **3-я группа** из 15-ти человек, закаливающихся более 2-х лет). Для каждого испытуемого производилась регистрация параметров ТМГ до и после локального охлаждения кисти. Очевидно, что охлаждение кисти вызывает определённый психогенный стресс и возмущение психического гомеостаза (наряду с физиологическими изменениями в самой НМС, т.е. это комплексное воздействие на психику и НМС. Для охлаждения кисть помещалась

в воду с $t=4^{\circ}\text{C}$ (до субъективной потери чувствительности на время $\tau=2$ мин.). При этом охлаждении регистрировались стандартно (за $\tau=5$ сек.) треморограммы и затем для каждой полученной выборки производился расчет энтропии Шеннона E . В этом случае мы не использовали повтор измерений, а работали с группой в целом, т.е. имели выборки ТМГ и выборки для E по 15-ти разным испытуемым.

Сразу отметим, что всегда для тремора и любого человека (если нет нарушений двигательных функций) мы имеем небольшие вариации E , что доказывает табл. 1 и табл. 2. Поэтому использование группы из разных испытуемых или опыты с одним испытуемым дают несущественные различия. Однако, имеет значение психический статус испытуемого или изменение его функционального гомеостаза. В нашем случае мы сейчас имеем сочетанные изменения и психики (стрессовая ситуация) и физиологических параметров НМС. В целом, очень часто бывает весьма сложно чётко разде-

лить доминанты ВНД или специфику физиологии периферической НМС, т.к. изменения на периферии всегда вызывают изменения и в ЦНС (ВНД всегда реагирует). Мы считаем, что это приемлемо именно для психофизиологии, которая и должна сочетать психические и физиологические функции человека [2-5].

Таблица 2

Результаты статистической обработки динамики поведения E – энтропии Шеннона для тремора до и после локального холодого воздействия (до-после) для трех групп испытуемых (1-я группа – 15 человек не закаливающихся, 2-я группа – 15 человек закаливающихся менее года, 3-я группа – 15 человек закаливающихся более 2-х лет)

№	1 группа – E_1		2 группа – E_2		3 группа – E_3	
	до	после	до	после	до	после
1	3,86	3,81	3,68	3,67	3,67	3,73
2	3,40	4,05	3,89	3,48	3,83	3,54
3	3,75	3,89	3,86	4,08	3,78	3,59
4	3,75	4,05	3,67	3,81	4,13	3,59
5	3,81	3,97	3,59	3,94	3,57	3,68
6	3,75	3,75	3,92	3,64	3,81	3,54
7	3,60	3,48	4,13	3,56	3,89	3,68
8	4,16	3,78	3,86	3,64	3,64	3,68
9	3,86	3,65	3,81	3,62	3,62	3,83
10	3,89	3,54	3,51	3,67	3,80	3,59
11	3,65	3,84	3,89	4,02	3,88	4,00
12	3,70	3,94	3,75	3,78	3,59	3,54
13	3,94	3,62	3,68	3,35	3,65	3,97
14	3,64	3,75	3,84	3,78	3,86	3,81
15	3,59	3,62	3,78	3,73	3,56	3,67
<E>	3,76	3,79	3,79	3,72	3,75	3,70

Примечание: E – значение энтропии Шеннона, <E> – среднее значение энтропии Шеннона

Как видно из табл. 2, первая группа испытуемых показала динамику (после локального охлаждения конечности) в сторону небольшого увеличения энтропии Шеннона ($E_{до} = 3,76$, $E_{после} = 3,79$). Однако, такие изменения, как показали расчёты, статистически не могут быть выявлены. Лица, не занимающиеся закаливанием организма, образовали эту первую группу, которая, очевидно, имеет и физиологические другие параметры и психические (при реакции на стресс – охлаждение кисти). Вторая группа наблюдения представлена людьми более тренированными к

холодovому стрессу, использующими закаливающие процедуры менее 1 года. Третья группа наблюдения – закаливающиеся на протяжении длительного времени (более 2-х лет).

Очевидно, что вторая и третья группы показали обратную динамику в сторону уменьшения (хотя и статистически незначимо) значения энтропии: для второй группы ($E_{до}=3,79$, $E_{после}=3,72$), для третьей группы ($E_{до}=3,75$, $E_{после}=3,70$). Это характерные изменения E в результате холодого воздействия у людей, которые адаптируются к холоду. Очевидно, что с позиций теоремы Гленсдорфа-Пригожина мы не получили существенных изменений E , т.е. скорость изменения (прироста) энтропии $P = dE/dt$ у нас почти нулевая. При уходе из положения равновесия, ВНД, психический гомеостаз не показывает изменение энтропии E .

Выводы:

1. В режиме многократных повторений регистрации тремора энтропия Шеннона E не изменяется существенно, если гомеостаз не изменяется. Получаемые выборки для E дают почти 95% совпадений их статистических функций $f(x)$. Этого нельзя сказать про сами выборки ТМГ, которые хаотически и непрерывно изменяются вместе с их (ТМГ) статистическими функциями $f(x)$.

2. Метод расчета энтропий Шеннона E может быть использован в оценке адаптивных изменений в системе регуляции тремора (к холодovым стрессорным воздействиям), но он обладает слабой чувствительностью и с позиций стохастики может быть вообще не применим в оценке эволюции гомеостаза при холодovом стрессе. Это означает, что теорема Гленсдорфа-Пригожина для биомеханических систем не применима, скорость изменения энтропии $P=dE/dt=0$ при условии, что система регуляции тремора выходит из состояния равновесия (психологического гомеостаза). Требуются другие методы и критерии оценки холодovого стресса. Очевидно, оценка стрессорных изменений по параметрам треморограмм с помощью энтропии E не даёт существенных результатов.

Литература

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254 с.
2. Брагинский М.Я., Балтикова А.А., Козлова В.В., Майстренко Е.В. Исследование функциональных систем организма студентов Югры в условиях

References

1. Bernshteyn NA. O postroenii dvizheniy [About construction of movements]. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.
2. Braginskiy MYa, Baltikova AA, Koz-lova VV, Maystrenko EV. Issledovanie funktsional'nykh sistem organizma studentov Yugry v usloviyakh myshechnoy nagruzki meto-

- мышечной нагрузки методом фазового пространства // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 23–24.
3. Буров И.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Голушков В.Н. Анализ параметров психофизиологических функций учащихся Югры с помощью методов многомерных фазовых пространств // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 12–13.
 4. Гавриленко Т.В., Баженова А.Е., Балтикова А.А., Башкатова Ю.В., Майстренко Е.В. Метод многомерных фазовых пространств в оценке хаотической динамики тремора // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf> (Дата обращения: 15.04.2013).
 5. Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М. Системный анализ факторов риска цереброваскулярной патологии у больных ишемическим инсультом, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера Российской Федерации // Сибирский медицинский журнал. 2006. Т. 61, № 3. С. 60-61.
 6. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Системный кластерный анализ показателей функций организма женщин с опг-гестозом в условиях севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 4. С. 60–62.
 7. Добрынина И.Ю., Горбунов Д.В., Козлова В.В., Синенко Д.В., Филатова Д.Ю. Особенности кардиоинтервалов: хаос и стохастика в описании сложных биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 19–26.
 8. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадартцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.
 9. Еськов В.М., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Попов Ю.М. Фазатон мозга в норме и при патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 4. С. 5–8.
 10. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова Д.Ю., Нехайчик С.В. Новый метод использования нейроэмуляторов в психофизиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 3. С. 7–12.
 11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Моделирование когнитивной и эвристической деятельности мозга с помощью нейроэмуляторов // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 1. С. 62–70.
- dom fazovogo prostranstva [Ugra Research students of functional systems in terms of muscle load by phase space]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2010;12:23-4. Russian.
- Burov IV, Filatov MA, Filatova DYu, Golushkov VN. Analiz parametrov psikhofiziologicheskikh funktsiy uchashchikhsya Yugry s pomoshch'yu metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv [Analysis of parameters of psychophysiological functions Ugra students with the methods of multidimensional phase spaces]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2010;12:12-3. Russian.
- Gavrilenko TV, Bazhenova AE, Baltikova AA, Bashkatova YuV, Maystrenko EV. Metod mnogomernykh fazovykh prostranstv v otsenke khaoticheskoy dinamiki tremora. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Method of multidimensional phasespace in evaluation of chaotic dynamics of tremor]. *Elektronnoe izdanie* [internet]. 2013[cited 2013 Apr 15];1[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf>.
- Dobrynina IYu, Dobrynin YuV, Es'kov VM. Sistem-nyy analiz faktorov riska tserebrovaskulyarnoy patologii u bol'nykh ishemicheskim insul'tom, postoyan-no prozhivayushchikh v neblagopriyatnykh usloviyakh Se-vera Rossiyskoy Federatsii [System analysis of risk factors for cerebrovascular disease in patients with ischemic stroke, permanently residing in the adverse conditions of the Russian Federation of the North]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006;61(3):60-1. Russian.
- Dobrynina IYu, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Sistemnyy klasternyy analiz pokazateley funktsiy organizma zhenshchin s opg-gestozom v usloviyakh severa RF [Cluster-sistems analyses of human organism parameters in women with gestos on russion nort]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2006;13(4):60-2. Russian.
- Dobrynina IYu, Gorbunov DV, Kozlova VV, Sinenko DV, Filatova DYu. Osobennosti kardiointervalov: khaos i stokhastika v opisani slozhnykh biosistem [Features samples cardiointervals: chaos and stochastics in the description of complex biosystems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(2):19-26. Russian.
- Dudin NS, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem – al'ternativa teorii A.M. Lyapunova [New approaches in the theory of biosystems stability – alternative to a.m. lyapunov's theory]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011;18(3):336. Russian.
- Es'kov VM, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Popov YuM. Fazaton mozga v norme i pri patologii [Encephalic phase-tone in norm and pathology]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004;11(4):5-8. Russian.
- Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova DYu, Nekhaychik SV. Novyy metod ispol'zovaniya nevroemulyatorov v psikhofiziologii [A new method of using neuromotors in psychophysiology]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014;21(3):7-12. Russian.
- Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Modelirovanie kognitivnoy i evristicheskoy deyatelnosti mozga s pomoshch'yu neyroemulyatorov [Modelling of cognitive and heuristic brain activity using Nero emulators]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2014;1:62-70. Russian.

12. Еськов В.М., Хадартцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmina YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren'nogo i prishlogo nasele-niya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups, the representatives of the radical and alien population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.
13. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63.
Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnosudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
14. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2016. № 2.
Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh sistem [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2016;2. Russian.
15. Еськов В.М., Хадартцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.
16. Карпин В.А., Филатов М.А. Самоорганизация как онтологическое основание биологической эволюции // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 21–28.
Karpin VA, Filatov MA. Samoorganizatsiya kak ontologicheskoe osnovanie biologicheskoy evolyutsii [Self-organization as the ontological foundation of biological evolution]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:21-8. Russian.
17. Майстренко Е.В., Еськов В.М., Майстренко В.И., Берестовая А.Ф. Сравнительный анализ параметров функциональной асимметрии полушарий и вегетативной нервной системы учащихся // Информатика и системы управления. 2009. № 4. С. 63–65.
Maystrenko EV, Es'kov VM, Maystrenko VI, Berestovaya AF. Sravnitel'nyy analiz parametrov funk-tsional'noy asimmetrii polushariy i vegetativnoy nervnoy sistemy uchashchikhsya [A comparative analysis of the parameters of the functional asymmetry of the hemispheres and the autonomic nervous system of students]. Informatika i sistemy upravleniya. 2009;4:63-5. Russian.
18. Филатова Д.Ю., Вохмина Ю.В., Гараева Г.Р., Синенко Д.В., Третьяков С.А. Неопределенность 1-го рода в восстановительной медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 136–143.
Filatova DYu, Vokhmina YuV, Garaeva GR, Sinenko DV, Tre't'yakov SA. Neopredelennost' 1-go roda v vosstanovitel'noy meditsine [Uncertainty of the 1-st kind in regenerative medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):136-43. Russian.
19. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition // Neurophysiology. 1993. Т. 25, № 6. С. 420.
Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition. Neurophysiology. 1993;25(6):420.
20. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A. The foundations of athletes' training based on chaos theory and self-organization // Theory and Practice of Physical Culture. 2013. № 9. С. 23.
Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. The foundations of athletes' training based on chaos theory and self-organization. Theory and Practice of Physical Culture. 2013;9:23.
21. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation (JASMI). 2013. Vol. 3, № 2. P. 67–74.
Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical Systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation (JASMI). 2013;3(2):67-74.

УДК: 611.73

DOI: 10.12737/20421

ГРУППОВАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ДИНАМИКА БИОПОТЕНЦИАЛОВ МЫШЦ

В.М. ЕСЬКОВ, А. Ю.В. ВОХМИНА, Е.С. ШЕРСТЮК

*Сургутский государственный университет, Институт естественных и технических наук,
пр. Ленина, д. 1, Россия, Сургут, 628400*

Аннотация. В рамках теории хаоса-самоорганизации демонстрируются ограниченные возможности применения стохастики при сравнении её с новыми методами многомерных фазовых пространств. Количественной мерой являются параметры квазиаттракторов для оценки хаотической динамики на примере работы мышцы, отводящей мизинец. Методом многомерных фазовых пространств выполнено изучение и моделирование сложных биологических объектов (*complexity*). Внедрение традиционных физических методов в биологические исследования наталкивается на трудности и требует внедрения новых методов на базе теории хаоса-самоорганизации. Состояние нервно-мышечной системы изучается в двух режимах: слабое напряжение мышцы и сильное, практически максимальное усилие. Используются объемы квазиаттракторов многомерных фазовых пространств, которые обеспечивают идентификацию реальных изменений параметров функционального состояния мышцы при слабом ($F_1=5$ даН) и сильном ($F_2=10$ даН) статическом напряжении. Анализ временной развертки $x_1(t)$ сигнала, полученного с электромиографа, и автокорреляционных функций $A(t)$ сигнала показал их неповторяемость. Сравнительный анализ состояния биомеханической системы производился на основе регистрации объема квазиаттрактора, а также на основе анализа энтропии Шеннона E . Объем квазиаттрактора перемещений $x_1(t)$ и $x_2(t) = dx_1/dt$ при слабой нагрузке несколько меньше аналогичных объемов перемещений вектора $(x_1, x_2)^T$ при сильной нагрузке мышцы отводящей мизинец. Значения энтропии Шеннона при сильной нагрузке статистически не изменяются, что демонстрирует эффект Еськова-Зинченко в психофизиологии.

Ключевые слова: хаос, электромиограмма, квазиаттрактор, эффект Еськова-Зинченко.

GROUP AND INDIVIDUAL DYNAMICS OF BIOPOTENTIALS OF MUSCLES

V.M. ESKOV, Y.V. VOKHMINA, E.S. SHERSTYUK

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

Abstract. According to the new theory of chaos-self-organization limited applicability of stochastics and comparing it with the new methods of multidimensional phase space were showed. Quasi-attractors for evaluation of chaotic dynamics on the example of the little finger abductor muscle are the quantitative measures of the parameters. The study and modeling of complex biological objects (*complexity*) was carried out by the method of multidimensional phase space. The introduction of traditional physical methods in biological research has encountered difficulties and requires the introduction of new methods based on theory of chaos and self-organization. The state of the neuromuscular system was studied in two modes: a weak muscle tension and strong, almost the maximum force. Quasi-attractors volumes of multidimensional phase spaces, which provide the identification of real changes in the parameters of the functional state with weak muscles ($F_1=5$ daN) and strong ($F_2=10$ daN) static stress, used. Analysis of the timebase signal $x_1(t)$ obtained with myograph, and autocorrelation functions $A(t)$ signal showed their unrepeatability. Comparative analysis of the biomechanical system is made on the basis of registration of quasi-attractor's volume, as well as on the basis of analysis of the Shannon's entropy E . Volume of quasi-attractor's movements $x_1(t)$ и $x_2(t) = dx_1/dt$ at low load is slightly less than similar amounts of displacement of vector $(x_1, x_2)^T$ under a heavy load of musculus abductor digiti mini. The values of the Shannon entropy under a heavy load are statistically unchanged, so the data demonstrates the Eskov-Zinchenko effect in psychophysiology.

Key words: chaos, electromyogramm, quasiattractor, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. До настоящего времени в биофизике и биологии в целом не существует устойчивого убеждения о том, что биопотенциалы мышц в различных состояниях очень сложно поддаются изучению и моделированию, как и все сложные биологические объекты. Однако, факт хаотической динамики поведения всех статистических характеристик сложных биосистем просто игнорируется в медицине и биологии [3, 16-19,20]. Внедрение традиционных физических моделей в подобные биологические исследования возможно только на основе принципа неопределенности Гейзенберга и новых методов *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [5, 8-10,21,22]. При этом, до настоящего времени нет сравнения их эффективности [6-14] (т.е. стохастики и метода многомерных фазовых пространств, который сейчас активно используется в различных исследованиях). В нашей работе мы делаем попытку такого сравнения на основе метода анализа многомерных фазовых пространств в рамках разрабатываемой сейчас ТХС для изучения особенностей реакции нервно-мышечной системы в ответ на дозированные статические нагрузки. При этом вместо традиционного понимания стационарных режимов биосистем в виде $dx/dt=0$, где $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ является *вектором состояния системы* (ВСС), мы используем расчет параметров *квазиаттракторов* (КА), внутри которых наблюдается движение ВСС в *фазовом пространстве состояний* (ФПС). Эти движения имеют хаотический характер, т.е. постоянно $dx/dt \neq 0$, но при этом движение ВСС ограничено в ФПС объемом такого квазиаттрактора [1-7, 16-18]. Для целей расчёта параметров квазиаттракторов обычно мы используем координаты $x_1=x_1(t)$ – реальной переменной – у нас это *биопотенциалы мышц* (БПМ) и $x_2=dx_1/dt$ – скорость изменения фазовой координаты x_1 . Иногда используется и трехмерное ФПС, где $x_3=dx_2/dt$ – ускорение для x_1 [3-8].

В задачи настоящего исследования входит доказательство возможности использования в качестве количественной меры, наблюдаемой в экспериментальных измерениях, параметров хаотической динамики миограмм мышцы (у нас – отводящая мышца мизинца) в виде объемов КА в многомерных ФПС, что эквивалентно принципу Гейзенберга в квантовой механике. Это обеспечивает идентификацию изменений параметров функционального состояния мышц при слабой и сильной статической нагрузке мышцы (сгибателя мизинца). При этом организм испытуемых представлен особым ВСС $x=x(t)$, который совершает непрерывные хаотические движения (т.е. постоянно $dx/dt \neq 0$) в пре-

делах ограниченных КА [16-18]. Именно это пытались выразить ученые университета в Стенфорде [12] при изучении произвольных движений, но они не представили меру для таких измерений электрофизиологических процессов [15-18] а мы сейчас даем модели миограмм в ФПС в виде квазиаттракторов.

Объект и методы исследования. В настоящей работе не изучались гендерные различия, т.к. параметры КА миограмм женщин и мужчин хоть и отличаются, но зависят от физиологического состояния организма испытуемых. Отметим, что в рамках стохастики таких различий нет. Мы представляем один блок исследований, где испытуемые – женщины. Для исследования была привлечена группа испытуемых из 15 девушек в возрасте от 20 до 25 лет. У испытуемых регистрировались миограммы с частотой дискретизации $\tau=0,25$ мс. Записи миограмм мышцы (сгибателя мизинца) обрабатывались программным комплексом для формирования вектора $x=(x_1, x_2)^T$, где $x_1=x(t)$ – динамика абсолютного значения *биопотенциалов мышц* (БМП) на некотором интервале времени Δt , а x_2 – скорость изменения x_1 , т.е. $x_2=dx_1/dt$. На основе полученного вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$ строились КА динамики поведения ВСС и определялись объемы полученных квазиаттракторов V_G по формуле $V_G^{max} \geq \Delta x_1 * \Delta x_2 \geq V_G^{min}$ [3-9, 13-16], где Δx_1 – вариационный размах величины биопотенциала, а Δx_2 – размах для его скорости изменения. В конечном итоге анализ состояния мышц испытуемых при развитии различных усилий F ($F_2=2F_1$) проводился на основе сравнения площади КА в виде S или объема КА V_G , а также отметим, что энтропийный подход широко используется в медицине, но на основе анализа значений энтропии Шеннона E . Отметим, что E определяется по фор-

муле $E(x) = - \sum_{i=1}^n p(i) \log_2 p(i)$ где p – функция ве-

роятности. В целом, энтропийный подход широко используется в медицине, но для *электромиограмм* (ЭМГ) мы не встретили сообщений в литературе, т.е. эта тема остается открытой. В наших исследованиях ЭМГ фиксировали при слабом статическом напряжении мышцы $F_1=5$ даН и при сильном напряжении $F_2=10$ даН с помощью квантования сигнала в виде файла значений x_1 , где x_1 – это величина биосигнала *musculus adductor digiti mini* с периодом квантования 0,25 сек). При повторах формировались файлы $x_1(t)$ для 15-ти разных выборок, т.е. разных людей. Подчеркнем, что в других исследованиях мы 15 раз регистрировали миограммы у одного и того же человека и общий результат

приблизительно совпадал. Мы сейчас покажем парные сравнения миограмм разных людей (девушки, жители Сургута).

Результаты и их обсуждение. С помощью ЭВМ производилась визуализация данных, полученных с миографа, строилась временная развертка сигнала (рис. 1-А и рис. 2-А), которая преобразовывалась дискретизацией сигнала в некоторые числовые ряды (выборки ЭМГ). Анализом полученных временных рядов по данным с электромиографа было доказано, что получаемый сигнал всегда уникален для каждого испытуемого, но при этом сохраняется некоторая закономерность, которая связана с объемом КА V_C в фазовом пространстве x_1 и x_2 (см. рис. 1-В). Отметим, что такие эффекты хаоса демонстрируют количественно эффект Еськова-Зинченко в психофизиологии и биомеханике [4,18].

Аналогичный анализ всех испытуемых был проведен при сильном напряжении $F_2=10$ даН. Типичный пример для всех испытуемых представлен на рис. 2 для испытуемого СКН. Этот рисунок демонстрирует увеличение параметров S_1 для КА при сильной статической нагрузке ($F_2=10$ даН) испытуемых в сравнение с S_2 для КА при слабой статической нагрузке ($F_1=5$ даН). При сильной статической нагрузке параметры компонент вектора $x(t)$ для КА группируются в области $x_1=[230,850]$ и $x_2=[-125,95]$.

Возникает вопрос о целесообразности использования функций распределения $f(x)$ для ЭМГ. Мы наблюдаем их непрерывное изменение при сравнении выборок ЭМГ и любая ЭМГ имеет свой особый закон распределения и свою $f(x)$ для каждого интервала. Мы составили матрицы парных сравнений выборок ЭМГ для всех 15-ти испытуемых при 2-х силах сжатия динамометра

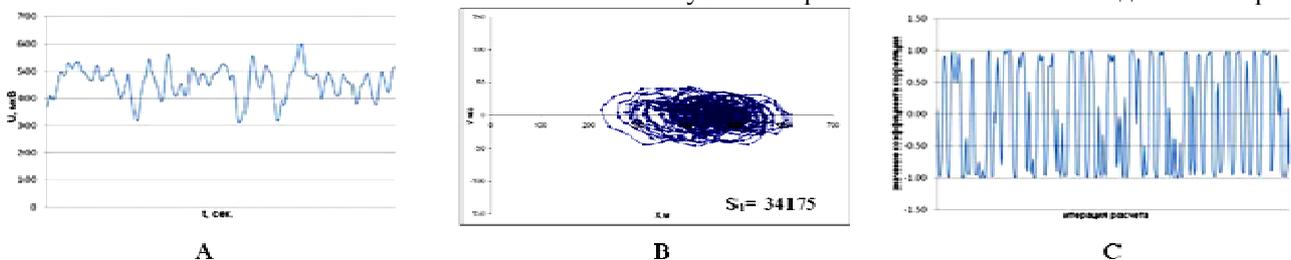


Рис. 1. Результат обработки данных, полученных при слабом напряжении мышцы ($F_1=5$ даН); испытуемый СКН как типичный пример всей группы: А – временная развертка сигнала; В – фазовые траектории КА с площадью $S_1=34175$ у.е.; С – автокорреляционная функция сигнала $A(t)$

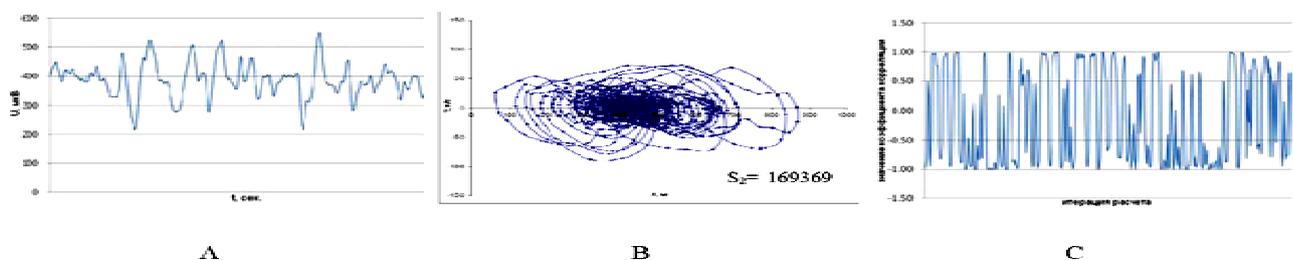


Рис. 2. Результат обработки данных, которые получены при двукратном усилении напряжения мышцы ($F_2=10$ даН). Здесь испытуемый СКН как типичный пример всей группы: А – временная развертка сигнала; В – фазовые траектории КА с площадью $S_2=169369$ у.е.; С – автокорреляционная функция сигнала $A(t)$

Каждый из векторов биосистемы, перемещаясь по осям (x_1 и x_2) на рис. 1-В и рис. 2-В, может образовывать фазовую плоскость, описывающую динамику поведения двумерного ВСС $x=(x_1, x_2)^T$, которая и представлена на рис. 1 и рис. 2. Из этих рисунков видно, что миограммы имеют некоторое подобие с автокорреляционной функцией $A(t)$ а квазиаттракторы у разных людей группируются в области $x_1=[240,750]$ и $x_2=[-75,75]$ у. е. для рис. 1 при слабом мышечном напряжении. Эти области образуют КА, внешний вид которого представлен на рис. 1-В (и 2-В для F_2).

($F_2=2F_1$) и установили определенную закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок k , получаемых параметров ЭМГ. Оказалось, что в первом случае (для F_1) матрица 15×15 (она дает 105 разных пар сравнений) при усилении $F_1=5$ даН показывает меньшее число k совпадений пар, т.е. $k_1=6$, что представлено в табл. 1.

При увеличении напряжения мышцы до $F_2=10$ даН наблюдается и увеличение числа совпадений $k_2=20$. Вид такой матрицы для F_1 представлен в табл.1, а для F_2 в табл. 2. Подчеркнем, что для разных испытуемых наблюдается такая же закономерность (k_2 больше k_1 в 2-3 раза по

большим выборкам), как и для одного испытуемого. Фактически, такие матрицы (табл. 1, 2) являются некоторой моделью особых (уникальных) систем (у нас это система регуляции ЭМГ) а k – обобщенный параметр этой модели. Матрицы парных сравнений определяют особенность регуляции ЭМГ при разных состояниях организма, но они характеризуют и систему регуляции мышц и они универсальны как модели.

пии Шэннона E для этих же выборок ЭМГ (что и в табл. 1, 2). Результаты расчетов по всей группе показали, что распределения E_1 (для F_1) и E_2 (для F_2) будут непараметрическими. Их средние значения почти не отличаются ($\langle E_1 \rangle = 3,4$, $\langle E_2 \rangle = 3,14$) а значения (что значительно больше 0,05) медиан очень слабо различаются ($MeE_1 = 3,3$, $MeE_2 = 3,5$). Это статистически не достоверные различия при критерии значимости

Таблица 1

Матрица парного сравнения ЭМГ 15-ти разных человек (число измерений $N=15$) при слабом напряжении мышцы ($F_1=5$ даН), использовался критерий Вилкоксона (значимость $p<0,05$, число совпадений $k_1=6$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.85	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
2	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
3	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
4	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
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		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	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
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.39	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.85	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.10	0.00	0.31
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39	0.00	0.00		0.00	0.00	0.01	0.00
12	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00		0.00	0.01	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.10	0.00	0.00		0.00	0.08
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	0.00	0.00	0.08	0.00	

различий для этих двух выборок E_1 и E_2 в виде $p=0,94$. Таким образом, термодинамический (энтропийный) подход в оценке выборок ЭМГ (для БПМ) в двух состояниях разных испытуемых ($F_2=2F_1$) совершенно ничего не дает.

Получается, что БПМ одинаковы по параметрам E в

Таким образом, и для одного испытуемого (при повторях опытов) и для группы разных испытуемых, мы предлагаем использовать подобные матрицы парных сравнений ЭМГ (и их функций распределения $f(x)$) для оценки физиологического состояния мышцы, выявления особенностей ее регуляции. Разовые же сравнения $f(x)$, которые сейчас в физиологии широко используются, не имеют никакого смысла. Появления $p<0,05$ в таких матрицах совершенно хаотично, имеет значение только число «совпадений» k . Оно зависит от функционального состояния мышцы (величины усилия F , от охлаждения мышцы, введения миорелаксанта, утомления и т.д.). Величина k реально может быть использована в физиологических или психофизиологических исследованиях, т.к. является новой количественной мерой выборок ЭМГ (т.е. отнесения их к одной генеральной совокупности), которая описывает функциональное состояние мышцы (впервые мы это выполнили на дыхательных мышцах [1,2,13,14]).

Мы проверили такие значимость и эффективность критерия термодинамического типа для групп из разных людей и для одного человека отдельно, который используется в стохастике (и термодинамике) в виде расчета энтро-

этих 2-х состояниях, хотя матрицы парных сравнений выборок все-таки показывают разное число совпадений ($k_1=5$, $k_2=20$). С позиций расчета энтропии с мышцей ничего не происходит, она находится якобы в стационарном состоянии. Это является яркой демонстрацией условности стационарности, что представлено в табл. 3 в виде критерия Вилкоксона $p=0,82$ (почти достоверное совпадение выборок).

Аналогично функциям распределения $f(x)$ ведут себя и амплитудно-частотные характеристики – АЧХ, которые при повторях существенно различаются как и $f(x)$. Более того, и автокорреляционные функции $A(t)$ ничего не дают. Они, т.е. $A(t)$, все разные для любого интервала времени T и, главное, $A(t)$ не сходятся к нулю. Последнее означает, что мы не имеем дело с детерминированным хаосом. Поскольку почти все функции $f(x)$ распределения различные (табл.1, 2), то это означает отсутствие равномерного распределения (меры не инвариантны). Так как $A(t)$ не стремятся к нулю с ростом t и меры не инвариантны (распределения выборок ЭМГ не являются равномерными), то мы не можем говорить о хаотической динамике x_1 и x_2 в ФПС (это не хаос Лоренца-Арнольда!).

Таблица 2

Матрица парного сравнения ЭМГ 15-ти человек (число измерений $N=15$) при сильном напряжении мышцы ($F_2=10$ даН), использовался критерий Вилкоксона (значимость $p<0,05$, число совпадений $k_2=20$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		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	0.00
2	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
3	0.06	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
4	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
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.08	0.00	0.00	0.02	0.01	0.43	0.00	0.00	0.00	0.51
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08		0.00	0.00	0.37	0.00	0.06	0.33	0.01	0.00	0.09
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.47	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.37	0.00	0.00		0.00	0.00	0.55	0.20	0.15	0.02
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00		0.17	0.00	0.00	0.00	0.03
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.43	0.06	0.00	0.00	0.00	0.17		0.01	0.00	0.00	0.15
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00	0.00	0.55	0.00	0.01		0.17	0.28	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.00	0.20	0.00	0.00	0.17		0.07	0.01
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.08	0.15	0.00	0.00	0.28	0.07		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.51	0.09	0.00	0.00	0.02	0.03	0.15	0.00	0.01	0.00	

пытался это сказать, но на его расчёта никто не обратил внимание, неопределенность в биомеханике сейчас изучается нами в рамках ТХС.

По аналогии с принципом неопределенности Гейзенберга в квантовой механике, мы вводим понятие квазиаттракторов (КА) [3-11]. В ТХС это области ФПС, внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор $(x_1, x_2)^T = x(t)$ для ЭМГ. Результаты расчета параметров КА

Таблица 3

Значения энтропии Шеннона E для выборок ЭМГ одного испытуемого ГДВ ($15=N$)

	E_1 , при слабом напряжении мышцы ($F_1=5$ даН)	E_2 , при сильном напряжении мышцы ($F_2=10$ даН)
1	3.984	3.546
2	3.441	3.822
3	3.684	3.584
4	3.133	3.884
5	3.346	3.646
6	3.346	3.546
7	2.533	2.204
8	3.322	0.848
9	3.322	0.848
10	3.622	3.441
11	3.304	3.339
12	3.984	3.684
13	3.346	3.484
14	3.484	3.784
15	3.139	3.446
<E>	3.400	3.141
медиана	3.3	3.5

Примечание: Критерий Вилкоксона, значимость различий выборок и функций $f(x)$: $p=0,82$

Однако такой хаос мы имеем в физике (детерминированный хаос) и для него мы рассчитываем экспоненты Ляпунова (для ЭМГ они хаотически меняют знак), проверяем свойство перемешивания и требуем $A(t) \rightarrow 0$ при увеличении времени t (для ЭМГ этого ничего нет!). Отсюда и вывод: ЭМГ демонстрируют особый хаос, отличный от физических систем (нет детерминированного хаоса). Это и составило основу эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии. Около 70-ти лет назад Н.А. Бернштейн

для наших примеров и показывают их информационную значимость в сравнение с E и $A(t)$. Иными словами, выявляется эффективность методов ТХС в сравнении с оценкой эффективности стохастических методов, результаты которых мы представили выше. Очевидно, что традиционный расчет энтропий E , АЧХ, $A(t)$ и даже функций распределения $f(x)$ (без расчета матриц парных сравнений) существенных результатов в анализе ЭМГ не дают. Стохастика показывает низкую эффективность и требуются методы ТХС для моделирования БПМ, электромиография должна основываться на других методах.

Во многих случаях выборки площадей КА (табл. 4) для групп испытуемых или одного испытуемого демонстрировали в наших исследованиях нормальное распределение.

Расчет функций распределения для S КА (табл. 4) показывает статистически значимое различие этих двух выборок ($p=0,07$ при критическом $p=0,05$), что на порядок отличается от энтропии E (там $p=0,82$).

Анализ наших многосистемных данных позволяет высказать утверждение, что других способов количественного описания параметров изменения биопотенциалов мышц (ЭМГ) при увеличении силы напряжения мышцы (при $F_2=2F_1$) на сегодня в рамках детерминизма или стохастики нет. Сейчас можно говорить о том, что квазиаттракторы ЭМГ в ФПС являются определенными моделями состояния электрической активности мышц. В рамках стохастики (АЧХ, $A(t)$, $f(x)$ и др.) мы не можем получить модели, которые бы существенно различали эти два состояния мышцы (ЭМГ при F_1 и F_2). Все известные методы стохастики не показыва-

ют свою эффективность в оценке различий физиологических состояний человека.

Таблица 4

Значения площадей S квазиаттракторов выборок миограмм для 15-ти разных испытуемых при слабом ($F_1=5$ даН) и сильном ($F_2=10$ даН) напряжении мышцы

	$F_1, 5 \text{ даН}$	$F_2, 10 \text{ даН}$
1	45672	149816
2	247616	306252
3	122751	126672
4	198198	128744
5	123295	234060
6	208710	391776
7	675856	943239
8	267968	345136
9	231560	528925
10	17628	87108
11	533610	325325
12	208208	214064
13	135222	90440
14	310329	254947
15	77250	103964
среднее	203338	231831
медиана	208208	234060

Примечание: Критерий Вилкоксона, значимость функций $f(x)$ $p=0,07$

В рамках ТХС мы можем использовать фазовую плоскость при повторении опытов (получать выборки с повторением) и для них строить КА выборок ЭМГ. Однако, полностью уйти от стохастики пока не следует. Необходимо модификации, внедрение новых методов в комплексе с методами ТХС [3-8, 9-19], один из

которых представлен в виде матриц парного сравнения ЭМГ (табл. 1 и 2).

Выводы:

1. Традиционные стохастические и термодинамические, методы обработки электромиограмм (их АЧХ, $A(t)$, $f(x)$ и т.д.) имеют низкую эффективность в различии электромиограмм. ЭМГ испытуемых с разными физиологическими состояниями (напряжениями мышц), невозможно различить с позиций стохастики.

2. Методы расчета ЭМГ на основе ТХС, которые используют двумерное фазовое пространство с координатами ЭМГ x_1 и x_2 в виде метода расчёта матриц парных сравнений выборок ЭМГ (расчет числа k пар «совпадений» выборок ЭМГ), убедительно характеризуют различия значений параметров ЭМГ при разных состояниях мышц (они продуктивны).

3. Наиболее эффективным и значимым методом оценки состояния ЭМГ является аналог принципа Гейзенберга, испытуемых. Расчет КА используется в фазовых координатах $x_1=x_1(t)$ - реальные значения биопотенциалов мышц и $x_2=dx_1/dt$ - скорость изменения x_1 во времени. Очевидно, что хаотическая динамика ЭМГ не может описываться в рамках стохастики или современной теории детерминированного хаоса, но модели ЭМГ всё-таки можно построить в рамках ТХС (в виде квазиаттракторов). Электрофизиологи сейчас получают новый аппарат для сравнения биопотенциалов организма человека.

Литература

References

1. Брагинский М.Я., Еськов В.М., Лазарев В.В., Русак С.Н. Методы измерений соотношений между хаосом и стохастикой в оценке влияния динамики метеофакторов Югры на организм человека // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 1. С. 195–199.
2. Буров И.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Голушков В.Н. Анализ параметров психофизиологических функций учащихся Югры с помощью методов многомерных фазовых пространств // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 12–13.
3. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадартцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицин-

1. Braginskiy MYa, Es'kov VM, Lazarev VV, Rusak SN. Metody izmereniy sootnosheniy mezhdu khaosom i stokhastikoy v otsenke vliyaniya dinamiki meteofaktorov Yugry na organizm cheloveka [Methods of measuring the relationship between chaos and stochastics in assessing the impact of the dynamics of Ugra meteorological factors on the human body]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(1):195-9. Russian.
2. Burov IV, Filatov MA, Filatova DYu, Golushkov VN. Analiz parametrov psikhofiziologicheskikh funktsiy uchashchikhsya Yugry s pomoshch'yu metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv [Analysis of parameters of psychophysiological functions Ugra students with the methods of multidimensional phase spaces]. Sovremennyye naukoemkie tekhnologii. 2010;12:12-3. Russian.
3. Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YuV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheskii effektivno vnedrenie metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdравookhranenie [How economical effective is the realiza-

- ских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 25–28.
4. Вагамова 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.
 Вагамова СН, Вохмина ЮВ, Даянова ДД, Filatov МА. Determinizm, stokhastika i teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisani statsionarnykh rezhimov slozhnykh biosistem. Slozhnost' [Determinism, statistics and chaos theory, self-organization in the description of stationary regimes of complex biosystems]. Razum. Postneklassika. 2013;4:70-81. Russian.
 5. Веракса А.Н., Горбунов Д.В., Шадрин Г.А., Стрельцова Т.В. Эффект Еськова-Зинченко в оценке параметров теппинга методами теории хаоса-самоорганизации и энтропии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 17–24.
 Veraksa AN, Gorbunov DV, Shadrin GA, Strel'tsova TV. Effekt Es'kova-Zinchenko v otsenke parametrov teppinga metodami teorii khaosa-samoorganizatsii i entropii [Effect Eskova Zinchenko-estimation of parameters in tapping methods of the theory of chaos and entropy, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:17-24.
 6. Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М. Системный анализ факторов риска цереброваскулярной патологии у больных ишемическим инсультом, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера Российской Федерации // Сибирский медицинский журнал. 2006. Т. 61, № 3. С. 60–61.
 Dobrynina IYu, Dobrynin YuV, Es'kov VM. Sistem-nyy analiz faktorov riska tserebrovaskulyarnoy patologii u bol'nykh ishemicheskim insultom, postoyan-no prozhivayushchikh v neblagopriyatnykh usloviyakh Se-vera Rossiyskoy Federatsii [System analysis of risk factors for cerebrovascular disease in patients with ischemic stroke, permanently residing in the adverse conditions of the Russian Federation of the North]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2006;61(3):60-1. Russian.
 7. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Системный кластерный анализ показателей функций организма женщин с опг-гестозом в условиях севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 4. С. 60–62.
 Dobrynina IYu, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Sistemnyy klasternyy analiz pokazateley funktsiy organizma zhenshchin s opg-gestozom v usloviyakh severa RF [Cluster-sistems analyses of human organism parameters in women with gestos on russion nort]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(4):60-2. Russian.
 8. Еськов В.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Прасолова А.А. Границы детерминизма и стохастики в изучении биосистем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 83–91.
 Es'kov VV, Filatov MA, Filatova DYu, Prasolo-va AA. Granitsy determinizma i stokhastiki v izu-chenii biosistem – complexity [The boundaries of determinism and statistics in the study of ecosystems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016. №1. S. 83–91. Russian.
 9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.
 Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmينا YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren'nogo i prishlogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups, the representatives of the radical and alien population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.
 10. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63.
 Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnososudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
 11. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2016. № 2.
 Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmينا YuV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2016;2. Russian.
 12. Еськов В.М., Еськов В.В., Майстренко Е.В., Пашнин А.С., Устименко А.А. Расчет степени синергизма в кардио-респираторной системе человека в условиях перепада температуры окружающей среды // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17,
 Es'kov VM, Es'kov VV, Maystrenko EV, Pashnin AS, Ustimenko AA. Raschet stepeni sinergizma v kar-dio-respiratornoy sisteme cheloveka v usloviyakh perepada temperatury okruzhayushchey sredy [The synergetic degree of human cardio-respiratory system while tem-

№ 3. С. 118-121.

13. Еськов В.М., Мишина Е.А., Шумилов С.П., Филатова Д.Ю. Оценка параметров психофизиологических функций работников умственного и физического труда с позиции теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 1. С. 98–101.
Es'kov VM, Mishina EA, Shumilov SP, Filatova DYu. Otsenka parametrov psikhofiziologicheskikh funktsiy rabotnikov umstvennogo i fizicheskogo truda s pozitsii teorii khaosa i sinergetiki [Parameter estimation of psychophysiological functions of mental and manual workers from the perspective of chaos theory and synergetics]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(1):98-101. Russian.
14. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Моделирование когнитивной и эвристической деятельности мозга с помощью нейроэмуляторов // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 1. С. 62–70.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Modelirovanie kognitivnoy i evristicheskoy deyatelnosti mozga s pomoshch'yu neyroemulyatorov [Modelling of cognitive and heuristic brain activity using Nero emulators]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;1:62-70. Russian.
15. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 17–19.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evo-lyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisanii v ramkakh sinergeticheskoy paradigmy [Fluctuation and evolution are the basic property of biosystem according to synergetic paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):17-9. Russian.
16. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.
17. Майстренко Е.В., Еськов В.М., Майстренко В.И., Берестовая А.Ф. Сравнительный анализ параметров функциональной асимметрии полушарий и вегетативной нервной системы учащихся // Информатика и системы управления. 2009. № 4. С. 63–65.
Maystrenko EV, Es'kov VM, Maystrenko VI, Berestovaya AF. Sravnitel'nyy analiz parametrov funk-tsional'noy asimmetrii polushariy i vegetativnoy nervnoy sistemy uchashchikhsya [A comparative analysis of the parameters of the functional asymmetry of the hemispheres and the autonomic nervous system of students]. Informatika i sistemy upravleniya. 2009;4:63-5. Russian.
18. Русак С.Н., Козупица Г.С., Буров И.Г., Митющенко Н.А. Хаотическая динамика метеофакторов в условиях азиатского Севера РФ (на примере ХМАО-Югры) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 3. С. 13–20.
Rusak SN, Kozupitsa GS, Burov IG, Mityushchenko NA. Khaoticheskaya dinamika meteofaktorov v usloviyakh aziatskogo Severa RF (na primere KhMAO-Yugry) [Chaotic dynamics of meteorological factors in the conditions of the Russian North Asia (in Khanty-Ugra example)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;3:13-20. Russian.
19. Русак С.Н., Козупица Г.С., Филатова О.Е., Еськов В.В., Шевченко Н.Г. Динамика статуса вегетативной нервной системы у учащихся младших классов в погодных условиях г. Сургута // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 4. С. 92–95.
Rusak SN, Kozupitsa GS, Filatova OE, Es'kov VV, Shevchenko NG. Dinamika statusa vegetativnoy nervnoy sistemy u uchashchikhsya mladshikh klassov v pogodnykh usloviyakh g. Surguta [Dynamics of status vegetative nervous system in the children in primary school in weather conditions in the surgut]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):92-5. Russian.
20. Филатов М.А., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю. Понятие произвольных движений с позиций эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 24–32.
Filatov MA, Veraksa AN, Filatova DYu, Poski-na TYu. Ponyatie proizvol'nykh dvizheniy s pozi-tsiy effekta Es'kova-Zinchenko v psikhofiziologii dvizheniy [The concept of voluntary movements with positions Eskova-Zinchenko effect in psychophysiology of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:24-32. Russian.
21. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С. 34–37.
Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Biochemical process in the biological systems control]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:34-7. Russian.
22. Eskov V.M., Filatova O.E. Problem of identity of functional states in neuronal networks // Biophysics. 2003. Vol. 48, № 3. P. 497–505.
Eskov VM, Filatova OE. Problem of identity of functional states in neuronal networks. Biophysics. 2003;48(3):497-505.

УДК: 616.12-008.331.1

DOI: 10.12737/20422

ЭФФЕКТ ЕСЬКОВА-ЗИНЧЕНКО ОПОВЕРГАЕТ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ I.R. PRIGOGINE, J.A. WHEELER И M. GELL-MANN О ДЕТЕРМИНИРОВАННОМ ХАОСЕ БИОСИСТЕМ – COMPLEXITY

В.М. ЕСЬКОВ*, Ю.П. ЗИНЧЕНКО**, М.А. ФИЛАТОВ*, В.В. ЕСЬКОВ*

* БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
проспект Ленина 1, г. Сургут, 628400, Россия

** МГУ, ГСП-1, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия

Аннотация. Сложные биосистемы (*complexity* – СТТ) не могут описываться в рамках стохастики или динамического хаоса (Лоренца). Хаос у систем третьего типа другой, т.к. нет равномерного распределения (меры не инвариантны), нет стремления автокорреляционных функций $A(t)$ к нулю ($A(t) \rightarrow 0$ невозможно). К системам третьего типа не применимы законы термодинамики неравновесных систем И.Р. Пригожина и детерминистско-стохастический подход бессмысленно применять при описании и моделировании *complexity*, живых систем, систем третьего типа, гомеостатических систем. В рамках нового подхода – теории хаоса – самоорганизации, мы сейчас показываем, что гомеостаз сохраняется, если мы не наблюдаем существенных изменений объёмов квазиаттракторов или если координаты центра нового квазиаттрактора S_2 в момент t_2 не выходят за пределы исходного квазиаттрактора S_1 , который измерялся в момент t_1 . Наоборот, мы говорим об эволюции гомеостаза, об изменениях систем третьего типа, если в момент t_2 квазиаттрактор S_2 существенно отличается от квазиаттрактора S_1 в момент времени t_1 . Очевидно, что под t_1 и t_2 мы можем понимать интервалы времен Δt_1 и Δt_2 , которые последовательно берутся. Эволюция систем третьего типа – это не детерминистское и даже не стохастическое изменение параметров систем третьего типа.

Ключевые слова: эффект Еськова-Зинченко, теории хаоса – самоорганизации, квазиаттрактор.

ESKOV-ZINCHENKO EFFECT REFUTES THE VIEWS OF I.R. PRIGOGINE, J.A. WHEELER AND M. GELL-MANN ABOUT DETERMINISTIC CHAOS OF BIOLOGICAL SYSTEMS – COMPLEXITY

V.M. ESKOV*, Y.P. ZINCHENKO**, M.A. FILATOV*, V.V. ESKOV*

*Surgut State University, Lenina 1, Surgut, Russia

**Moscow State M.V. Lomonosov University, GSP-1, Lenin Hills, Moscow, Russia

Abstract. Complex biosystems (*complexity* – STT) are not objects of stochastic or dynamical chaos (Lorenz). Chaos of STT are differ because there are not invariants of measure (distribution, are not equivalent), the autocorrelations functions A (A are not reaches zero ($A(t) \rightarrow 0$ impossible)). The thermodynamic of equilibrium state (by I.R. Prigogine and Glensdorf) is non usefulness for description and modeling of complexity, living systems homeostatic systems. According to new our approaches (theory of chaos – self organization - TSO) we demonstrate the stable state of homeostasis it we have the stable of quasi-attractors volume or if the coordinates of new quasi-attractor S_2 at time t_2 does not output of quasi-attractor S_1 at t_1 volume. Vice versa, we speak about homeostasis evolution if for t_2 the quasi-attractor S_2 more differ from quasi-attractor S_1 for time t_1 . Obviously for t_1 and t_2 time we understand the intervals of Δt_1 and Δt_2 wich is determined simultaneously (after each of other). Evolution of STT is not deterministic or stochastic changing of STT.

Key words: Eskov - Zinchenko effect, chaos theory and self-organization, quasi-attractor.

Любые многокомпонентные и многофакторные, самоорганизующиеся системы, вектор состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ которых может демонстрировать непрерывное и хаотическое движение в m -мерном фазовом пространстве состояний, в настоящее время целесообразно

относить к особым системам третьего типа – СТТ. Впервые в 1948 г. о них заговорил W. Weaver в своей известной статье «Science and complexity». Однако понимания их особенностей за эти 68 лет мы так и не достигли. Более того, аргументированная попытка нашего отечественного

физиолога и психолога Н.А. Бернштейна объяснить в биомеханике эффект «повторение без повторений» участием как минимум четырёх регуляторных систем (A, B, C, D) в организации движений, тоже осталась незамеченной [2].

Создание третьей парадигмы естествознания и теории хаоса – самоорганизации (ТХС) определенным образом продвинуло наше понимание (и сознание) в области изучения СТТ, но основная группа ведущих учёных в области физики и математики (включая трёх нобелевских лауреатов J.A. Wheeler, I.R. Prigogine и M. Gell-Mann) во второй половине 20-го века такие СТТ всё-таки относили к системам с хаотической динамикой. Системы с детерминированным хаосом активно относят к описанию сложных биосистем – *complexity* [18, 19]. Пытаясь дать описание (моделирование) биосистем в рамках детерминированного хаоса, все эти специалисты по *complexity* и эмерджентным системам представляют динамику СТТ как хаотическую динамику, но реальность даёт нам другие результаты и другое поведение особых систем третьего типа, эмерджентных биосистем, *complexity*. Сейчас становится очевидным, что СТТ не относятся к системам с детерминированным хаосом и тем более они не относятся к стохастическим системам.

Подчеркнём, что последние 150-200 лет биосистемы описывали именно в рамках стохастики! Последнее поддерживается многочисленными исследованиями Сургутской и Тульского научными школами в области новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) по изучению функций распределения $f(x)$ получаемых выборок x_i всего вектора $x(t)$ [3-17]. В рамках работы этих школ было доказано, что не только в биомеханике Н.А. Бернштейна, но и в различных других биологических и медицинских системах эти функции $f(x)$ непрерывно и хаотически изменяются, а значит стохастика неэффективна. Этот хаотический колейдоскоп $f(x)$ определяет наличие и детерминированного хаоса, который последние 40 лет настыойчиво определяли как базовую модель биосистем – *complexity* [9,11,12,14-16].

Сейчас очевидно, что СТТ – это особые системы, у которых невозможно произвольно повторить начальные параметры $x(t_0)$ всего вектора состояния $x(t)$. При этом любые последующие значения $x(t_0)$, его конечное состояние $x(t_k)$

невозможно прогнозировать и как-либо описывать не только в рамках функциональных зависимостей (нет задачи Коши, $x(t_0)$ не определено, нет универсальных уравнений для описания $x(t_k)$), но и в рамках каких-либо стохастических зависимостей невозможно описывать гомеостатические системы, гомеостаз [9-13]. Все значения $x(t)$ неповторимы и непрогнозируемы. Хаос СТТ – это особый хаос постоянно самоорганизующихся, самонастраивающихся систем. Таковую динамику демонстрируют все живые системы, все социальные (политические, экономические) системы, климат, ряд геологических процессов (вулканы, землетрясения и т.д.). Все такие системы и процессы имеют не просто непрогнозируемый характер, что характерно для детерминированного хаоса, но у них неповторимо начальное состояние $x(t_0)$ и любая её статистическая функция $f(x)$ произвольно неповторима в принципе [9,11,14-17].

1. Проблемы моделирования гомеостаза в рамках стохастики. Описание сложных биосистем в рамках традиционной детерминистской и стохастической науки (ДСН) весьма сложно и приближенно. Поэтому для них разрабатывается сейчас третья парадигма естествознания и теории хаоса – самоорганизации [9-13]. В рамках ТХС динамика СТТ не описывается уравнениями или функциями распределения $f(x)$, а используются неравенства и рассчитываются матрицы парных сравнений выборок и квазиаттракторы (КА). Последние ограничивают некоторые области фазового пространства (квазиаттракторы), внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор $x(t)$. Переход в ТХС к неравенствам эквивалентен переходу к принципу неопределённости Гейзенберга в квантовой механике, когда функциональными зависимостями описывать квантовые объекты стало весьма затруднительно. Учитывая максимальную неопределённость и не прогнозируемость СТТ, в рамках третьей парадигмы было найдено решение, которое оставило хаос СТТ без изменений, но ограничило движение каждой координаты x_i объёмом КА в виде V_C . Эти объёмы КА и могут характеризовать статику и динамику поведения СТТ [11,16,17].

Особая хаотическая динамика характерна для любых гомеостатических систем, которые многократно повторяют свои режимы генерации, но и каждый раз это «повторение» с такой

системой происходит особым образом. Именно это пытался 76 лет назад выразить в эффекте «поаторение без повторений» Н.А. Бернштейн, но количественно это не было описано. Такое характерно для нейронных систем мозга и для искусственных нейросетей – *нейро-ЭВМ* (НЭВМ). Как было нами доказано в таком многократно повторяющемся (но в разном) режиме находятся и нейронные сети и любые *функциональные системы организма* (ФСО) человека, которые управляются такими нейронными (хаотическими) сетями, что заставляет нас изучать представления и ФСО П.К. Анохин [1]. Постоянная генерация в режиме хаотического начала биопроцесса ($x(t_0)$ не совпадает) приводит в итоге к появлению выборок x_i для ФСО, которые описываются разными статистическими функциями распределения $f_i(x_i)$. До настоящего времени это даже и не обсуждалось, т.е. априори считалось, что $f(x)$ сохраняется при регистрации подряд n выборок, т.е. считалось, что $f_i(x) = f_{i+1}(x)$. Однако, это было иллюзией в биологии и медицине. Биомедицинская наука находилась в иллюзии стохастичности и сейчас необходима изменить эту центральную парадигму биомедицины и психологии [9-16].

Фактически это означает, что две последующие выборки x_i будут описываться двумя функциями распределения $f_i(x_i)$ и $f_{i+1}(x_i)$, которые не будут совпадать. Именно такое состояние сейчас нами в психологии, биологии и медицине и обозначается как гомеостаз системы. Такими свойствами обладают все СТП и это является маркером гомеостатических систем. К гомеостатическим системам можно отнести и системы регуляции климата, биосферу Земли, процессы в земной коре (землетрясения, вулканы и т.д.). Все они характеризуются хаотической динамикой поведения, когда $f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$. Такими свойствами обладают и социальные системы, параметры экологических систем. Это является общим признаком любых гомеостатических систем [14,16].

Особые гомеостатические системы могут прогнозироваться аналогичными хаотическими экспертными системами на базе нейросетей и нейро-ЭВМ. В этом случае параллельно (для решения одинаковой задачи) запускаются N решающих элементов (экспертов), каждый из которых находится в своём особом состоянии $x(t_0)$, которое базируется на особом опыте и

особой истории существования. Такой элемент (системы решения – группы экспертов) можно считать одной итерацией в режиме задачи бинарной классификации с помощью НЭВМ. Использование N экспертов подобно N итерациям НЭВМ в задаче бинарной классификации и такая экспертная система будет подобна НЭВМ в режиме многократных, итераций. Именно это сейчас мы доказали на примерах раскрытия неопределённости 1-го типа в биомедицинских исследованиях [9,11]. Такая ситуация становится несколько подобной известной теореме в теории информации, когда мы повышаем информационную устойчивость каналов связи путём запараллеливания системы передачи и приёма информации. Известно, что при огромном числе каналов связи и числе приёмников мы можем получать верную информацию, если даже сигнал будет, ниже уровня шума, который препятствует передаче информации. Это известная теорема Шеннона, которая сейчас нами активно используется в создании экспертных систем на базе *нейрокомпьютеров* (НЭВМ) и любых нейроподобных систем (с повторением) [3-6].

В целом, ситуация с повторением итераций настройки нейросети в режиме бинарной классификации подобна ситуации с помехоустойчивостью каналов связи, и с методами использования группы экспертов в режиме решения одной (одинаковой) неопределённой задачи. Мы показали, что аналогично работают и нейросети мозга (в гиппокампе), когда они демонстрируют многочисленные реверберации при предъявлении внешних стимулов. В любом случае, при многократных повторениях таких хаотических пунктов правильный результат, можно получить, анализируя тысячи повтором (итераций) решения задачи бинарной классификации НЭВМ.

Все эти методы направлены на разрешения неопределённости в системах, где эта неопределённость является доминантной. В первую очередь это касается работы нейросетей мозга (наше сознание в психологии) и состояния моделей ФСО в режиме гомеостаза, когда x_i демонстрируют хаос. Однако в природе существует множество объектов и систем, динамика которых полностью неопределённа. Причём степень этой неопределённости современная наука не желает осознавать или просто её игно-

рирует. Это уже продолжается 150-200 лет (с момента построения модели Мальтуса в экологии) и всех устраивает такая ситуация. Речь идёт в первую очередь о живых системах, находящихся в гомеостазе и эволюции. Такие системы не могут быть описаны в рамках традиционной науки, которая базируется на *детерминистском или стохастическом подходах* (ДСП). Такие гомеостатические системы не могут быть объектом ДСП. Однако современная наука это просто игнорирует и возникает иллюзия научности получаемых знаний. Якобы мы имеем дело со статистическими объектами в биологии, психологии, экологии и даже в социологии и при патологии в медицине. Но везде здесь объекты уникальны, $f_i(x) \neq f_{i+1}(x)$! Это сразу накладывает ограничения на стохастику (она не может применяться к таким объектам). А детерминистские модели (функциональный анализ) вообще для СТТ имеет историческое значение [11,14-17].

Следует отметить, что один из ведущих специалистов по теории *complexity* (I.R. Prigogine) посвятил этой проблеме целую серию работ (несколько монографий), в которых пытался рассмотреть проблему сложности. При этом он где-то на подсознании понимал, что биосистемы уникальны и даже высказывался, что уникальные системы не объект науки. Однако все эти исследования им производились опять – таки в рамках ДСП, т.е. традиционной науки. Для описания СТТ – *complexity* I.R. Prigogine, как и J.A. Wheeler, M. Gell-Mann использовал стохастику или динамический хаос [18, 19]. Как результат этих усилий – проблема осталась неразрешённой, а проблема сложности в динамике поведения биосистем остаётся открытой. Познание сложного (так называется одна из монографий И.Р. Пригожина) продолжается и особых успехов на этом пути мы ещё не имеем. Для нас сейчас очевидно, что познать сложное в рамках стохастики невозможно. Мы познаём сложные системы, которые можно описывать в рамках ДСП, но реальные биосистемы (гомеостатические и эволюционирующие) остаются без изучения. Целый ряд изданных монографий И.Р. Пригожина осуществляют определённые усилия в познании сложного, но это сложное не имеет никакого отношения к реальным биосистемам из-за их уникальности, неповторимости (а значит СТТ – не объект нау-

ки!). Более того, *термодинамика неравновесных (открытых) систем* (ТНС), за которую И. Р. Пригожин получил нобелевскую премию, как нами сейчас доказано в рамках ТХС, не имеет никакого отношения к динамике поведения сложных биосистем – *complexity*. Поэтому известная монография И.Р. Пригожина «Термодинамическая теория структуры, устойчивости флуктуации» (М., Мир, 1973) не имеет никакого отношения к биосистемам, которые в 1948 году W. Weaver обозначил как *системы третьего типа* (СТТ) в своей известной статье «Science and complexity», а Н.А. Бернштейн пытался описать в биомеханике в рамках «повторения без повторений» при изучении любых движений. Сейчас же мы все СТТ – биосистемы обозначаем как гомеостатические системы для них разрабатывается третья парадигма и новая ТХС [4, 11]. Именно для этих систем мы вводим понятие эффекта Еськова-Зинченко, который количественно раскрывает гипотезы Н.А. Бернштейна в биомеханике [2].

Структуры и функции СТТ непрерывно изменяются, устойчивости у СТТ в аспекте ДСП никакой нет. Для гомеостатических систем их вектор состояния $x(t)$ всегда дает $dx/dt \neq 0$, их $f(x)$ – функции распределения не удерживаются в рамках своих значений для любой координаты x_i , которая входит в общий вектор состояния биосистемы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в m -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС). Более того, для СТТ – *complexity* мы не можем говорить о каких-либо флуктуациях (их очень часто использует И.Р. Пригожин в описании *complexity*, т.к. их статистические функции $f(x)$ непрерывно изменяются. Поэтому, даже в названии монографии И.Р. Пригожина заложена ошибка, если мы флуктуациями будем описывать СТТ, т.е. устойчивость математических ожиданий. Для *complexity* – СТТ не выполняются основные теоремы ТНС, например, тремора Глендсдорфа – Пригожина [11]. В этой теореме вблизи равновесия энтропия E должна быть максимальной, а её скорость изменения $P=dE/dt$ иметь минимум, но для СТТ – *complexity* это не выполняется. Оказалось, что энтропия вообще может не изменяться, а её $P=0$ на больших интервалах времени.

В итоге, мы можем что-то говорить о самоорганизации для СТТ, но она тоже отлична от той, которую И.Р. Пригожин определяет в известной монографии «Самоорганизация в не-

равновесных системах» (М., Мир, 1979). В целом, все известные методы и модели ДСН, включая и ТНС И.Р. Пригожина, не имеют прямого отношения к сложным биосистемам (СТТ). А попытки ввести нелинейность, обратные связи и корреляции в описании *complexity* (гомеостатических биосистем) наталкиваются на очень серьёзные трудности. Все три указанные монографии I.R. Prigogine как и публикации двух других нобелевских лауреатов J.A. Wheeler и M. Gell-Mann [18, 19] наталкиваются на очень серьёзные трудности при описании СТТ – *complexity*, биосистем в режиме гомеостаза. Гомеостатические системы не могут описываться в рамках детерминизма (только исторически, как разовые артефакты). Они не могут описываться и в рамках стохастики (из-за непрерывного изменения всех $f(x)$, их спектральных плотностей и автокорреляций). СТТ – не объект моделирования и в динамическом хаосе [3-6].

2. Особенности хаоса СТТ. В главе 4, Случайное и сложное, упомянутой монографии «Познание сложного» И.Р. Пригожин пытался описать биосистемы флуктуациями и вероятностным описанием, но всё это к СТТ – *complexity* не имеет никакого отношения, т.к. флуктуации и $f(x)$ находятся сами в хаосе мы имеем хаотический калейдоскоп математических ожиданий, статистических функций $f(x)$, автокорреляций и амплитудно-частотных характеристик – АЧХ. Сложность биосистем другая, она базируется на отсутствии произвольного повторения начального состояния биосистем в виде вектора $x(t_0)$. Одновременно отсутствует возможность применения моделей детерминированного хаоса к СТТ – *complexity*. Гомеостатические системы не являются объектом ДСП, традиционной науки и даже теории хаоса Лоренца – Арнольда. Динамический хаос требует повтора начальных параметров $x(t)$ в виде $x(t_0)$, инвариантности мер (равномерного распределения $x(t)$), сходимости к нулю $A(t)$ автокорреляционных функций (нет у СТТ $A(t) \rightarrow 0$). У СТТ нет аттракторов Лоренца, их хаос другой [11,16,17]].

Хаос у СТТ другой, т.к. нет равномерного распределения (меры не инвариантны), нет стремления автокорреляционных функций $A(t)$ к нулю ($A(t) \rightarrow 0$ невозможно). К СТТ не применимы законы ТНС И.Р. Пригожина и ДСП бессмысленно применять при описании и моделировании *complexity*, живых систем, СТТ, го-

меостатических систем. В целом, и I.R. Prigogine, и J.A. Wheeler, и M. Gell-Mann ошибались, пытаясь неопределенность биосистем представить как детерминированный хаос. СТТ – это хаотически самоорганизующиеся, сложные биосистемы, с особой динамикой $x(t)$. Динамика гомеостатических систем (СТТ) особенная, но к ней можно применять методы, основанные на повторах измерений $x(t)$ и анализе получаемых выборок $x_i(t)$. Нами это представлено в виде матриц парных сравнений выборок и параметрами квазиаттракторов. Такие повторы не укладываются в вероятностное (стохастическое) описание, но они всё-таки дают некоторые закономерности. Эти закономерности проявляются в числе одинаковых пар сравнений выборок $f(x)$ их амплитудных плотностей и т.д. В рамках нового подхода – теории хаоса – самоорганизации (ТХС), мы сейчас показываем, что гомеостаз сохраняется, если мы не наблюдаем существенных изменений объёмов квазиаттракторов или если координаты центра нового КА₂ в момент t_2 не выходят за пределы исходного КА₁, который измерялся в момент t_1 [10,11].

Наоборот, мы говорим об эволюции гомеостаза, об изменениях СТТ, если в момент t_2 квазиаттрактор КА₂ существенно отличается от КА₁ в момент времени t_1 . Очевидно, что под t_1 и t_2 мы можем понимать интервалы времен Δt_1 и Δt_2 , которые последовательно берутся. Эволюция СТТ – это не детерминистское и даже не стохастическое изменение параметров СТТ, т.к. с позиций стохастики итак все выборки разные (по крайней мере, мы не можем произвольно получить подряд две выборки, у которых $f_j(x)=f_{j+1}(x)$). Напомним, что последнее равенство было центральной догмой всего естествознания и в первую очередь биологии, медицины, экологии, психологии (и даже социологии и экономики). Всегда считалось, что в гомеостазе статистические распределения, $f(x)$, не изменяются, но это оказалось главной ошибкой биомедицины, психологии, экологии и других (нечётких) наук о живых системах. Третья парадигма и ТХС дают новое понимание гомеостаза и гомеостатических систем в целом. Это хаос $x(t)$ в ФПС калейдоскопы $f(x)$, АЧХ, $A(t)$ и др. статистических характеристик.

Сейчас идёт разрушение центральной догмы медицины о стохастической основе любых медицинских измерений, о том, что разовая

выборка, её $f(x)$, её спектральная плотность сигнала (в электроэнцефалографии – ЭЭГ, электромиографии – ЭМГ, электронейрографии – ЭНГ), автокорреляционные функции $A(t)$ и другие характеристики в рамках стохастики представляют состояние организма. Они этого не представляют, точнее говоря, они что-то представляют из сотен (или даже тысяч) других разных выборок. Гомеостаз биомедицинских систем не может описываться в рамках стохастики одной выборки. Любые такие характеристики, взятые за основу, эквивалентны утверждению: любая точка на кривой Гаусса представляет его (распределения) моду (медиану, математическое ожидание и т.д.). Это полный абсурд с позиций той же статистики, но мы живём в этом абсурде вот уже 200 лет (с момента создания модели Мальтуса и использования различных функций распределения в медицине и биологии).

Применение статистики в биологии и медицине имеет исторический характер, в следующий интервал Δt_2 мы будем иметь другие выборки, другие характеристики, другие $f(x)$ и это количественно описывает эффект Н.А. Бернштейна в биомеханике (в психологии это сейчас обозначено эффектом Еськова-Зинченко). Нет статистических повторений выборок в биологии и медицине, т.к. любая функциональная система организма (ФСО) человека по П.К. Анохину является уникальной системой. Её вектор состояния $x(t)$ будет демонстрировать калейдоскоп выборок $f(x)$, СПС, $A(t)$ и др. характеристик. Мы уходим в эпоху уникальных процессов в медицине это надо понять и перейти к другим измерениям и расчётам. Мы предлагаем ТХС и квазиаттракторы [9-17].

Наступает кризис в первую очередь в биологии, психологии и медицине, но именно медицина, в первую очередь подходит к индивидуальному изучению организма пациента. В индивидуальной медицине для использования статистических методов необходимо использовать повторение испытаний (измерений) у одного и того же пациента и мы сразу попадаем в капкан «повторений без повторений», в эффект Еськова-Зинченко. Любая такая выборка будет разовой, уникальной (а уникальные системы не являются объектом современной науки говорил И.Р. Пригожин). Возникает главный парадокс стохастической науки – она не может изучать единичные системы, т.е. организм человека.

Поэтому современная психология и медицина, если они уходят в область индивидуализации, не могут работать с единичными выборками любых параметров ФСО. Любая выборка будет единичной и случайной, как мы это показали для тремора и кардиоинтервалов.

Выход из возникших повторений заключается в расчёте параметров квазиаттракторов, а их статистический анализ для контроля можно использовать в режиме построения матриц парного сравнения выборок.

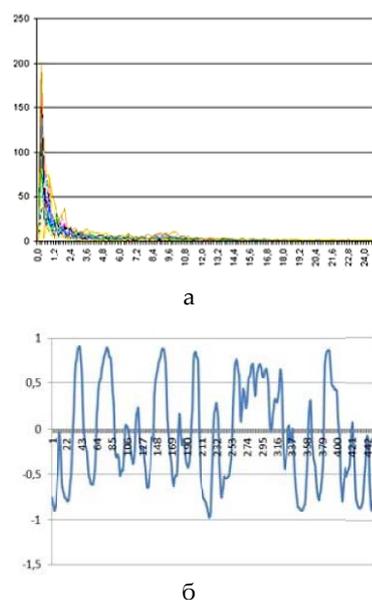


Рис. 1. Амплитудно-частотная характеристика 30 треморограмм одного испытуемого при последовательной (5 с) регистрации (а) и вид автокорреляционной функции $A(t)$ для одной треморограммы (б), испытуемый Б.Д.А.

3.Ряд конкретных примеров эффекта Еськова-Зинченко в физиологии. В качестве примера всему сказанному представим суперпозицию 30-ти АЧХ (рис. 1) и матрицу проверки по критерию Вилкоксона (попарное сравнение, табл. 1) 5 функций распределения $f(x)$ для последовательно регистрируемых треморограмм (по 5 сек) у одного испытуемого, находящегося в неизменных физиологических условиях. Отметим, что все его параметры гомеостаза укладывались в 5% вариаций, т.е. биологически человек находится в стационарном состоянии. Очевидно, что АЧХ образует при суперпозиции некоторую фазовую область (в координатах A – амплитуда и ν – частота), а критерий Вилкоксона может иногда показать воз-

возможность отнесения двух статистических функций $f(x)$, а также их выборок, к одной генеральной совокупности (в наших более 1000 измерений это было менее 5%). Но обычно тремор генерирует неповторимые выборки $x(t)$ и неповторимые функции $f(x)$ в фазовом пространстве состояний вектора $x=(x_1, x_2, x_3)^T$.

Мы можем сравнивать треморограммы у 15 разных испытуемых или даже у одного испытуемого, но находящегося в одинаковых или разных физиологических условиях – результат один: 3-5% совпадений $f(x)$. Этот результат мы получали для кардиоинтервалов, теппинга, миограмм, биохимических параметров крови и для других параметров гомеостаза, что представляет модель эффекта Еськова-Зинченко.

константы Ляпунова беспорядочно меняют знак (для каждого отдельных отрезков времени Δt_i), а свойство перемешивания не выполняется для любых выборок кардиоинтервалов. Последнее означает с позиции стохастики, что каждая выборка (5 мин. регистрации кардиоинтервалов как от одного испытуемого с многократным повторением этой процедуры регистрации, так и от группы испытуемых) будет демонстрировать свою собственную функцию распределения $f(x)$, которую нельзя повторить! Это последнее утверждение подтверждается табл. 2, где представлены результаты парного сравнения 15-ти разных КИ. Для группы девочек, которые мониторировались перед отъездом из Сургута, по приезду в санаторий Юный нефтяник (ЮН), после лечения в санатории ЮН и по приезду в Сургут. Очевидно, что на первом этапе измерений число совпадений пар КИ всего $k=5$ (величина доли хаоса). Однако пребывание в санатории повысило долю стохастики, т.к. $k_1=18$ (сравните с $k=5$). Это говорит о нормализации сердечного ритма за счет лечения и пребывания на Юге РФ.

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$, число совпадений $k_1=3$) – эффект Еськова-Зинченко

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00	0.00
2	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
3	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
4	0.02	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
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		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	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
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	0.00	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
13	0.96	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
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		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	

На рис. 2-А представлен пример набора кардиоинтервалов а на рис. 2-В – суперпозиция 15-ти амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) (получаются из кардиоинтервалов $x_1(t)$ путем быстрого преобразования Фурье). Эта суперпозиция 15-ти АЧХ для 15-ти отдельных отрезков кардиоинтервалов (подобных рис. 2-А) у нас получается подряд от одного испытуемого (время регистрации каждого набора 5 мин). Очевидно, что все АЧХ для каждой серии КИ (подобных рис. 2-А) разные, совпадений нет. При этом автокорреляционные функции $A(t)$ не сходятся к нулю (рис. 2-С) а хаотически изменяются в интервале (-1, 1). Одновременно

является объектом теории хаоса Арнольда-Тома. Это хаос другого типа, без повторения начальных условий, констант Ляпунова, свойства перемешивания, СПС и без сходимости $A(t)$ к нулю. Более того, и стохастические методы не могут быть применимы к КИ и им подобным процессам, т.к. это все особые СТТ (*complexity*), которые нельзя описывать в рамках детерминизма или стохастики [3-11].

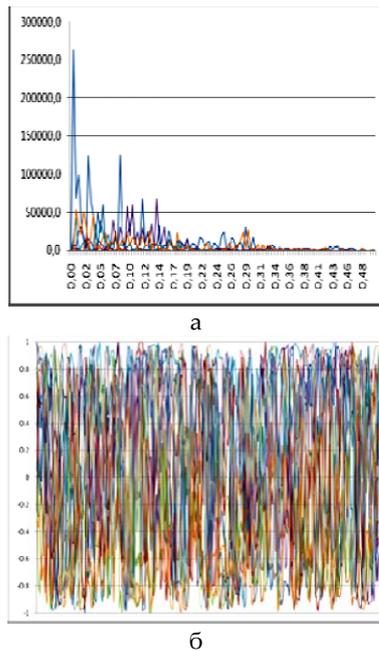


Рис.2. Кардиоинтервалы (КИ) и их статистические характеристики: 1-В – суперпозиция 15-ти спектральных плоскостей сигнала (СПС) для 15-ти отрезков кардиоинтервалов; 1-С – суперпозиция 15-ти автокорреляционных функции $A(t)$ одного испытуемого

Если для 15-ти отрезков кардиоинтервалов детей рассчитать матрицу парного сравнения выборок КИ и их получаемых функций распределения $f(x)$, то для такого набора $f_i(x)$ и их парного сравнения по критерию Вилкоксона мы из 105 разных пар в лучшем случае получаем 10-15 пар у детей в возрасте 7-14 лет, которые продемонстрируют возможность отнесения этих двух выборок (и их $f(x)$) к одной генеральной совокупности. Остальные 90 пар сравнений покажут, что они все разные. Система регуляции кардиоритма будет демонстрировать генерацию разных выборок, состояние регуляторных механизмов будет непрерывно изменяться. Для всех $f_i(x)$ мы будем получать хаотический набор (за редким исключением стохастического совпадения пар, которые при повторах уже не будут совпадать). Такая динамика $f(x)$ вполне соответствует хаосу АЧХ, $A(t)$. Это особый непрерывный хаос биосистем. Пример такой матрицы парного сравнения кардиоинтервалов мы представляем в табл. 2. Существенно, что

Таблица 2

Матрица сравнения выборок кардиоинтервалов 15-ти девочек на первом этапе исследования по приезду в ЮН (парное сравнение по Вилкоксона при $p \leq 0.05$, число совпадений $k=5$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.37	0.00	0.00	0.02	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.01
2	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
3	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
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.73	0.00
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	0.37	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00	0.00	0.00
7	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
8	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
9	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.44
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.02	0.00
11	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	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
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		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.73	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.44	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

набор разных $f_i(x)$ мы будем получать при парном сравнении кардиоинтервалов от разных испытуемых, так и от одного испытуемого при повторных измерениях.

Закключение. В хаотическом калейдоскопе стохастики при изменении внешних условий среды или физиологического состояния организма число пар совпадений вполне закономерно будет изменяться. Однако эффект Еськова-Зинченко для тремора, теппинга кардиоинтервалов показывает крайне низкую долю стохастики (всегда менее 30%), что отвергает стохастику, как способ описания СТТ в психологии и физиологии.

Литература

References

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М., Медицина, 1998. 285 с.
2. Бернштейн Н.А. Биомеханика и физиология движений. Под ред. В.П. Зинченко. Институт практической психологии. 1997. 607 с.

1. Anokhin PK. Kibernetika funk-tsional'nykh sistem [Cybernetics of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
2. Bernshteyn NA. Biomekhanika i fi-ziologiya dvizheniy [Biomechanics and Physiology of movements]. Pod red. V.P. Zinchenko. Institut prakticheskoy psikhologii, 1997. Russian.

3. Веракса А.Н., Горбунов Д.В., Шадрин Г.А., Стрельцова Т.В. Эффект Еськова-Зинченко в оценке параметров теппинга методами теории хаоса-самоорганизации и энтропии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 17–24.
Veraksa AN, Gorbunov DV, Shadrin GA, Strel'tsova TV. Effekt Es'kova-Zinchenko v otsenke parametrov teppinga metodami teorii khaosa-samoorganizatsii i entropii [Effect Eskova Zinchenko-estimation of parameters in tapping methods of the theory of chaos and entropy, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:17-24.
4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigim [Synergetic paradigm at fractal description of man and human]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.
5. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 17–19.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evo-lyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisani v ramkakh si-nergeticheskoy paradigim [Fluctuation and evolution are the basic property of biosystem according to synergetic paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):17-9. Russian.
6. Еськов В.М., Козлова В.В., Голушков В.Н., Еськов В.В., Гизатулина Л.В. Сравнение параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния организма тренированных и нетренированных студентов // Теория и практика физической культуры. 2011. № 10. С. 92–95.
Es'kov VM, Kozlova VV, Golushkov VN, Es'kov VV, Gizatulina LV. Sravnenie parametrov kvaziattraktorov povedeniya vektora sostoyaniya organizma trenirovannykh i netrenirovannykh studentov [Comparison of the behavior of quasi-attractors parameters of the state vector of the organism trained and untrained students]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2011;10:92-5. Russian.
7. Еськов В.М., Козлова В.В., Голушков В.Н. Сравнительный анализ и синтез физиологических параметров организма студентов югры в фазовых пространствах состояний // Теория и практика физической культуры. 2011. № 11. С. 88–93.
Es'kov VM, Kozlova V., Golushkov VN. Sravnitel'nyy analiz i sintez fiziologicheskikh parametrov organizma studentov yugry v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy [Comparative analysis and synthesis of physiological parameters of an organism of students of Ugra in the phase spaces of states]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2011;11:88-93. Russian.
8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmina YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren'nogo i prishlogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups, the representatives of the radical and alien population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.
10. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63.
Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnosusudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
11. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2016. № 2.
Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh sistem [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestn. Mosk.

12. Сидорова И.С., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Морозов В.Н., Сапожников В.Г., Хритинин Д.Ф., Волков В.Г., Глотов В.А., Гусейнов А.З., Карасева Ю.В., Купеев В.Г., Гусак Ю.К., Папшев В.А., Гранатович Н.Н., Рачковская В.А., Руднева Н.С., Сергеева Ю.В., Тутаява Е.С., Хапкина А.В., Чибисова А.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть IV. Обработка информации, системный анализ и управление (общие вопросы в клинике, в эксперименте): Монография / Под ред. А.А.Хадарцева и В.М.Еськова. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 238 с.
Sidorova IS, Khadartsev AA, Es'kov VM, Morozov VN, Sapozhnikov VG, Khritinin DF, Volkov VG, Glotov VA, Guseynov AZ, Karaseva YuV, Kupeev VG, Gusak YuK, Papshev VA, Granatovich NN, Rachkovskaya VA, Rudneva NS, Sergeeva YuV, Tutaeva ES, Khapkina AV, Chibisova AN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' IV. Obrabotka informatsii, sistemnyy analiz i upravlenie (obshchie voprosy v klinike, v eksperimente) [System analysis, management and information processing in biology and medicine. Part IV. Information processing, systems analysis and administration (general questions at the clinic, in the experiment)]: Monografiya / Pod red. A.A.Khadartseva i V.M.Es'kova. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.
13. Филатов М.А., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю. Понятие произвольных движений с позиций эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 24–32.
Filatov MA, Veraksa AN, Filatova DYu, Poski-na TYu. Ponyatie proizvol'nykh dvizheniy s pozi-tsiy effekta Es'kova-Zinchenko v psikhofiziologii dvizheniy [The concept of voluntary movements with positions Eskova-Zinchenko effect in psychophysiology of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:24-32. Russian.
14. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development // E:CO Emergence: Complexity and Organization. 2014. Vol. 16, No. 2. P. 107–115.
Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. E:CO Emergence: Complexity and Organization. 2014;16(2):107-15.
15. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition // Neurophysiology. 1993. Vol. 25, No. 6. P. 420.
Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition. Neurophysiology. 1993;25(6):420.
16. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical systems. // Journal of analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013. Vol. 3. P. 67–74.
Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the Chaos) in Biomedical systems. Journal of analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3:67-74.
17. Eskov V.M., Filatova O.E., Provorova O.V., Khimikova O.I. Neural emulators in identification of order parameters in human ecology // Human Ecology. 2015. №5. P. 57–64.
Eskov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neural emulators in identification of order parameters in human ecology. Human Ecology. 2015;5:57-64.
18. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability // Complexity. 1997. Vol. 3, №1. P. 13–19.
Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability. Complexity. 1997;3 (1):13-9.
19. Wheeler J.A. «Information, physics, quantum: The search for links» in W. Zurek (ed.) Complexity, Entropy, and the Physics of Information. Redwood City, CA: Addison-Wesley, 1990.
Wheeler. JA. «Information, physics, quantum: The search for links» in W. Zurek (ed.) Complexity, Entropy, and the Physics of Information. Redwood City, CA: Addison-Wesley; 1990.

Раздел II

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

УДК: 612.821

DOI: 10.12737/20423

**ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ СИСТЕМНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Р.А. ЗОРИН, В.А. ЖАДНОВ, М.М. ЛАПКИН

*Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, д. 9, каб. 317, Рязань, Рязанская область, Россия, 390026, e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru*

Аннотация. В статье представлены результаты изучения показателей электроэнцефалографии, когнитивного вызванного потенциала P300 и вариабельности сердечного ритма у 46 практически здоровых лиц при моделировании целенаправленной деятельности при помощи теста Горбова-Шульте. Целью исследования является оценка результативности деятельности и механизмов, включающихся в целенаправленную деятельность, у практически здоровых лиц. Выделены кластеры практически здоровых лиц с различной результативностью моделируемой целенаправленной деятельности. Установлена большая мощность θ -колебаний электроэнцефалограмм в лобных отведениях в «низкорезультативной» подгруппе, большая частота α -колебаний электроэнцефалограмм, преобладание когерентности и частоты когерентности электроэнцефалограмм в паре отведений O1-O2, а также амплитуды N2 компонента потенциала P300 в «высокорезультативной» подгруппе.

При помощи технологии искусственных нейронных сетей создана, обучена и протестирована сеть, обеспечивающая распределение испытуемых на подгруппы на основе физиологических показателей. Искусственная нейронная сеть эффективно прошла процедуру обучения, наибольшее количество ошибок совершено при распределении испытуемых в «высокорезультативную» подгруппу.

Оценена прогностическая значимость физиологических показателей для определения результативности деятельности. Установлено участие в реализации результативного поведения практически здоровых лиц неспецифических модулирующих структур головного мозга и механизмов синхронизации работы структур коры больших полушарий.

Ключевые слова: целенаправленная деятельность, электроэнцефалография, вариабельность сердечного ритма, когнитивный вызванный потенциал P300, искусственные нейронные сети.

**ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF THE SYSTEM ORGANIZATION OF THE
PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS IN PEOPLE WITH DIFFERENT EFFECTIVENESS OF PURPOSEFUL
ACTIVITY**

R.A. ZORIN, M.M. LAPKIN, V.A. ZHADNOV

*Ryazan Medical State University, Vysokovoltnaja str., 9, 317, Ryazan, Russia, 390026,
e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru*

Abstract. The results of study of electroencephalographic parameters, characteristics of cognitive evoked potential P300 and heart rate variability in 46 healthy people during purposeful activity are presented. The purpose of this study is to estimate the effectiveness of purposeful activity and its implementing mechanisms in healthy people. The clusters with different effectiveness of modeling purposeful activity were identified. The higher power of theta-waves of electroencephalograms in frontal leads in low-efficient

group, higher frequency of alpha-waves, high level of coherency and frequency of electroencephalographic coherency in leads O1-O2, amplitude N2 component of P300 potential in high-efficient group was established.

The artificial neural network for classification of test subjects in subgroups on the basis of physiological parameters was created, trained and tested. The artificial neural network was trained effectively; the larger number of errors was made during distribution to high-efficient group.

The prognostic value of physiologic parameters for determination of effectiveness of purposeful activity was estimated using artificial neural network technology. The greater role of activity of nonspecific modulating brain structures and parameters of synchronous activity of cortical structures in effectiveness of behavior in patients with epilepsy are determined.

Key words: purposeful activity, electroencephalography, heart rate variability, cognitive evoked potentials P300, artificial neural networks.

Одним из факторов, определяющих результативность целенаправленной деятельности человека, является взаимодействие физиологических механизмов, среди которых особую роль играют неспецифические модулирующие влияния стволовых структур, интегрированные в процессы мотивации и эмоционального санкционирования [5,9] деятельность ассоциативных корковых структур, обеспечивающих распознавание и дифференцированный ответ на стимул [1], а также механизмы вегетативного обеспечения деятельности [3,4].

Сформулированы представления о механизмах продуктивной и непродуктивной активации головного мозга [2], деятельность которых тесно коррелирует со стресс-реализующими и стресс-ингибирующими субсистемами, роли информационного синтеза в ассоциативных зонах коры для целенаправленной деятельности [5]. Актуальным остаётся изучение взаимодействия механизмов, определяющих результативность деятельности у практически здоровых лиц, так как их специфика с позиции системной физиологии связана со «структурой» и «физиологической стоимостью» результата деятельности [6,7,10].

Цель исследования – оценка результативности деятельности и механизмов, включающихся в целенаправленную деятельность у практически здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. Обследовано 46 практически здоровых, средний возраст 33,1 (стандартная ошибка среднего 0,98 лет) из них 39 мужчин и 7 женщин. Исследование одномоментное; критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, отсутствие неврологических расстройств; критерии исключения: беременность, наличие черепно-

мозговой травмы, эпилептических приступов в анамнезе, нарушения сердечного ритма.

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Горбова-Шульте (выбор различающихся по цвету чисел, случайно расположенных на экране монитора в порядке возрастания и убывания); оценивался средний интервал между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок. Показатели теста Горбова-Шульте использовались для распределения испытуемых на подгруппы методом кластерного анализа с определением числа подгрупп методом иерархического анализа. Метод k -средних был использован для анализа различий между кластерами и идентификации их элементов.

Регистрация и анализ *электроэнцефалограмм* (ЭЭГ) проводилась с целью оценки функциональной активности неспецифических модулирующих структур ствола мозга и корковых нейронных пулов в динамике целенаправленной деятельности при помощи 16-канального цифрового электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-3» ООО «Нейрософт» в монополярной коммутации с референтными электродами на ушах. Проводился спектральный анализ ЭЭГ с оценкой средней и полной мощности, средней частоты колебаний в основных частотных диапазонах (θ , α , β -1 и β -2), кросс-корреляционный анализ с расчётом межполушарных и внутриполушарных показателей корреляции, а также средней частоты кросс-корреляционной функции; анализ функции когерентности с определением средней мощности и средней частоты функции когерентности в θ -, α -, β -1 и β -2 диапазонах.

Регистрация потенциала P300 проводилась при помощи программно-аппаратного ком-

плекса «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт») при вероятностном появлении значимого стимула (30% вероятность, высота тона 2000 Гц) с активной реакцией пациента на его появление (нажатие на кнопку). Регистрация и усреднение ответа проводилась по отведениям Pz , Cz , Fz с референтными электродами на ушах. Определялась латентность компонентов $N2$ и $P3$; межпиковая амплитуда $P2N2$, $N2P3$ и амплитуда компонентов, измеренная от изолинии – $0N2$, $0P3$.

Особенности вегетативной регуляции оценивались методом анализа *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) при помощи прибора «Варикард 2.51» и программы «ИСКИМ 6.0» фирмы «Рамена». Анализировались статистические показатели вариабельности динамического ряда кардиоинтервалов, данные спектрального анализа ВСР, показатели активности регуляторных систем.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica 10.0*. Сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Для описательной характеристики подгрупп пациентов применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ).

Применение пакета программ *Statistica Artificial Neural Networks 10.0* позволило создать и обучить искусственные нейронные сети и осуществить решение задачи классификации исследуемых на кластеры на основе физиологических показателей. В качестве показателей эффективности работы *искусственных нейронных сетей* (ИНС) использовались уровень ошибки, производительность, а также результаты решения задачи классификации. Дополнительному анализу подвергались переменные, являющиеся значимыми для прогноза (предикторы).

Процедура исследования соответствовала Хельсинской декларации 1975 г. (пересмотр 1983 г.) и стандартам локального этического комитета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Результаты и их обсуждение. Методом кластерного анализа по показателям результативности теста Горбова-Шульте в группе практически здоровых лиц было выделено 2 подгруппы (рис.). В первую подгруппу вошли 26

человек, во вторую – 20 человек.

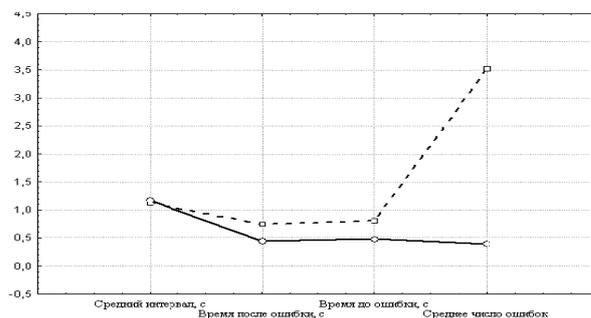


Рис. Показатели теста Горбова-Шульте в подгруппах практически здоровых лиц по показателям результативности деятельности. Показатели подгруппы 1 обозначены сплошной линией, показатели подгруппы 2 – штриховой линией

При сходном уровне среднего интервала выбора, были выявлены достоверные различия по показателю среднего времени выбора после ошибки, среднему времени выбора до ошибки, среднему числу ошибок; в связи с чем подгруппа 1 практически здоровых лиц обозначена как «высокорезультативная», а подгруппа 2 как «низкорезультативная» (табл. 1).

Таблица 1

Различия показателей теста Горбова-Шульте в подгруппах

Показатели	Подгруппа 1			Подгруппа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Средний интервал, с	1,10	1,00	1,22	1,15	1,06	1,38	129,0	0,356
Время после ошибки, с	0,15	0,00	0,35	0,67	0,20	1,42	70,0	0,007
Время до ошибки, с	0,22	0,00	0,88	0,75	0,50	1,25	80,0	0,016
Среднее число ошибок	1,00	0,00	2,00	4,00	2,00	9,00	0,5	0,003

Был проведён анализ различий показателей ЭЭГ, когнитивного вызванного потенциала $P300$ между «высокорезультативной» и «низкорезультативной» подгруппами практически здоровых лиц (табл. 2).

Определяется достоверно большая мощность θ -колебаний в лобных отведениях ($F4$) в «низкорезультативной» подгруппе. Выявляется большая частота α -колебаний ЭЭГ в $S3$ в «высокорезультативной» подгруппе, преобладание когерентности и частоты когерентности в паре $O1-O2$ в этой же подгруппе. Определяются достоверные различия по амплитуде $N2$ компо-

нента потенциала P300 в Cz с преобладанием данного показателя в подгруппе «высокорезультативных» лиц.

Таблица 3

Таблица 2

Различия показателей ЭЭГ и когнитивного вызванного потенциала P300 в подгруппах

Показатели	Подгруппа 1 практически здоровых лиц			Подгруппа 2 практически здоровых лиц			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Мощность θ -колебаний ЭЭГ в F4 отведении, мкВ ²	32	23	41	50	33	68	69,0	0,031
Частота α -колебаний ЭЭГ в С3 отведении, Гц	10,2	10,0	10,5	9,9	9,7	10,0	73,0	0,048
Когерентность ЭЭГ O1-O2	0,40	0,35	0,5	0,34	0,29	0,37	58,5	0,015
Средняя частота когерентности ЭЭГ O1-O2, Гц	15,2	12,4	17,0	12,5	11,0	14,4	57,5	0,014
Амплитуда N2 компонента P300 в Cz, мкВ	4,4	1,7	7,7	1,17	0,57	2,02	49,0	0,026

При анализе показателей ВСР в подгруппах достоверных различий не выявлено.

При помощи технологии ИНС были созданы, обучены и протестированы нейронные сети, реализующие задачу классификации испытуемых на подгруппы на основе физиологических показателей. Из 10 созданных ИНС была отобрана сеть с оптимальными показателями. Данная нейронная сеть представляла собой многослойный перцептрон с 13 входными нейронами, 19 нейронами в промежуточном слое и 1 выходным нейроном (производительность 1,0).

В табл. 3 представлены показатели решения задачи классификации испытуемых на подгруппы на основе физиологических данных при помощи ИНС. Как следует из таблицы, ИНС эффективно прошла процедуру обучения, при тестировании большее количество ошибок было совершено при распределении испытуемых в «высокорезультативную» подгруппу (13% ошибок).

Технология ИНС с применением генетического алгоритма отбора значимых переменных позволила из большого набора показателей, предложенных для обучения (около 150), выделить наиболее прогностически важные и ранжировать их в порядке убывания (табл. 4).

Результаты работы нейронной сети, обеспечивающей решение задачи классификации испытуемых на подгруппы

Число испытуемых	Обучающая выборка		Тестовая выборка	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Общее число	11	10	15	10
Верные решения	11	10	13	10
Неверные решения	0	0	2	0
% ошибок	0	0	13	0

Таблица 4

Ранжированный список показателей, отобранных ИНС для решения задачи классификации

Ранг	Показатели
1	Корреляция ЭЭГ в паре отведений P4-O2
2	Амплитуда N2 компонента P300 в отведении Cz
3	Амплитуда P3 компонента P300 в отведении Cz
4	Мощность θ -колебаний ЭЭГ в отведении F4
5	Мощность α -колебаний ЭЭГ в отведении T3
6	Мощность α -колебаний ЭЭГ в отведении T4
7	Частота когерентности ЭЭГ в паре отведений O1-O2
8	Частота корреляции ЭЭГ в паре отведений O1-O2
9	Мощность θ -колебаний ЭЭГ в отведении O1
10	Мощность низкочастотной составляющей спектра ВСР
11	Корреляция ЭЭГ в паре отведений P3-O1
12	Показатель активности регуляторных систем
13	Мощность θ -колебаний ЭЭГ в отведении T3

Как следует из таблицы, среди значимых для решения задачи прогнозирования параметров преобладают показатели спектрального анализа ЭЭГ (39%) и показатели функции когерентности (31%), около 15% составляют показатели P300 и такой же процент – показатели ВСР.

Эффективное решение задачи кластеризации отражает гетерогенность исследуемых по показателями результативности деятельности, при этом подгруппа 2 практически здоровых лиц имеет достоверно более низкие показатели результативности по критериям числа ошибок, времени до и после ошибки по сравнению с подгруппой 1.

При сравнительном анализе отдельных физиологических показателей установлены достоверные различия. Увеличение мощности θ -колебаний ЭЭГ в лобных отведениях у исследуемых из низкорезультативной подгруппы указывает на большую активность синхронизирующих стволовых влияний у лиц из данного кластера [8,11].

Более высокая частота α -колебаний и большая частота когерентности ЭЭГ сигнала определяется в подгруппе с высокой результативностью деятельности. С позиции двухфакторной модели регуляции бодрствования, описывающей подсистемы продуктивной (рост эффективности выполнения задач) и непродуктивной (ограничение текущей деятельности) активации, данный феномен может указывать на преобладание в данной группе механизмов продуктивной активации [2]. Более высокий уровень когерентности ЭЭГ сигнала в высокорезультативной подгруппе отражает большую напряжённость функционирования церебральных механизмов [8,11].

Формирование компонента N_2 когнитивно-вызванного потенциала $P300$ связывают с активацией ассоциативных зон коры при опознании стимула [1]; то есть более высокая амплитуда N_2 компонента в подгруппе 1 указывает на роль более мощного биоэлектrogenеза в ассоциативных зонах коры в формировании результативности моделируемой деятельности.

Показатели, отобранные при помощи генетического алгоритма технологии ИНС, демонстрируют специфику механизмов, включаю-

щихся в целенаправленную деятельность у практически здоровых лиц. Эти данные указывают на большую роль неспецифических модулирующих стволовых влияний (преимущественно активирующих) по данным спектральных характеристик ЭЭГ, механизмов синхронизации деятельности корковых структур и меньшую роль деятельности ассоциативных зон коры и вегетативного обеспечения в реализации моделируемой целенаправленной деятельности у практически здоровых лиц. Можно предположить преобладание механизмов «продуктивной» активации в определении результативности моделируемой деятельности у практически здоровых лиц.

Выводы:

1) Исследуемая группа практически здоровых лиц гетерогенна по характеристикам результативности моделируемой деятельности, при этом низкая результативность связана с большим числом ошибок;

2) У практически здоровых лиц в реализации механизмов целенаправленной деятельности большую роль играет активность неспецифических модулирующих стволовых структур и механизмов синхронизации деятельности корковых структур; меньшую роль имеет деятельность ассоциативных корковых структур и механизмов вегетативного обеспечения.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России на 2015 г.

Литература

1. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. 532 с.
2. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. 478 с.
3. Димитриев Д.А., Саперов Е.В. Вариабельность сердечного ритма и артериальное давление при ментальном стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 1. С. 98–107.
4. Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П., Яковлев В.Н., Япрынцева О.А. Системный анализ вариабельности сердечного ритма у студентов в условиях информационного стресса и корригирующие возможности спелеоклиматотерапии // Вестник новых медицинских

References

- Gnezditskiy VV, Korepina OS. Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudeniy). Ivanovo: PresSto; 2011. Russian.
- Danilova NN, Krylova AL. Fiziologiya vysshey nervnoy deyatelnosti. Rostov-na-Donu: Feniks; 2005. Russian.
- Dimitriev DA, Saperov EV. Variabel'nost' serdechnogo ritma i arterial'noe davlenie pri mental'nom stresse. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2015;101(1):98-107. Russian.
- Dorokhov EV, Gorbatenko NP, Yakovlev VN, Yapryntseva OA. Sistemnyy analiz variabel'nosti serdechnogo ritma u studentov v usloviyakh informatsionnogo stressa i korrigiruyushchie vozmozhnosti speleoklimatoterapii [System Analysis of Heart Rate Varia-

технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 129–132.

5. Иваницкий А.М., Иваницкий Г.А. Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 10.2. С. 1108–1119.
Ivanitskiy AM, Ivanitskiy GA. Sintez informatsii v klyuchevykh otdelakh kory kak osnova sub"ektivnykh perezhivaniy. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2009;95(10.2):1108-19. Russian.
6. Кривцова А.Ю., Жаднов В.А. Сравнительная характеристика структурно-функциональной организации больных эпилепсией с различными типами приступов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. № 4. С. 107–112.
Krivtsova AYu, Zhadnov VA. Sravnitel'naya kharakteristika strukturno-funktsional'noy organizatsii bol'nykh epilepsiy s razlichnymi tipami pristupov. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012;4:107-12. Russian.
7. Лапкин М.М. Индивидуальные особенности животных и человека в системной организации целенаправленного поведения. Материалы VII Павловских научных чтений, посвящённых 160-летию со дня рождения И.П. Павлова. Рязань, 2009. С. 21–39.
Lapkin MM. Individual'nye osobennosti zhivotnykh i cheloveka v sistemnoy organizatsii tselenapravlennoy povedeniya. Materialy VII Pavlovskikh nauchnykh chteniy, posvyashchennykh 160-letiyu so dnya rozhdeniya I.P. Pavlova. Ryazan'; 2009. Russian.
8. Соколова Л.С., Мачинская Р.И. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Сообщение I. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ в покое // Физиология человека. 2006. Т. 15. С. 1–15.
Sokolova LS, Machinskaya RI. Formirovanie funktsional'noy organizatsii kory bol'shikh polushariy v pokoe u detey mladshogo shkol'nogo vozrasta s razlichnoy stepen'yu zrelosti regul'yatornykh sistem mozga. Soobshchenie I. Analiz spektral'nykh kharakteristik EEG v pokoe. Fiziologiya cheloveka. 2006;15:1-15. Russian.
9. Судаков К.В. Информационные аспекты системной организации психической деятельности // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 8. С. 53–56.
Sudakov KV. Informatsionnye aspekty sistemnoy organizatsii psikhicheskoy deyatel'nosti. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012;8:53-6. Russian.
10. Уланова Н.Н. Подходы к пониманию здоровья // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. № 1. С. 56–61.
Ulanova NN. Podkhody k ponimaniyu zdorov'ya. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2013;1:56-61. Russian.
11. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected / Warren C.P. [et al.] // Journal Neurophysiology. 2010. Vol. 104, № 6. P. 3530–3539.
Warren CP, et al. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. Journal Neurophysiology. 2010;104(6):3530-9.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Г. СОЛОВЬЕВА*, С.П. ПЕРЕТЯГИН*, Н.В. ДИДЕНКО*, А.И. ДУДАРЬ**

*ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,
Верхне-Волжская наб., 18/1, Нижний Новгород, Россия, 603155

**ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им.
Н.И. Лобачевского», пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород, Россия, 603950

Аннотация. В работе представлены результаты исследования окислительного метаболизма крови интактных животных, подвергнутых длительному ингаляционно-наружному воздействию газовой смеси, содержащей синглетный кислород. Эксперимент выполнен на крысах линии *Wistar*. Продолжительность эксперимента составила 30 и 60 суток. Контроль представлен здоровыми крысами без каких-либо манипуляций. В плазме крови и эритроцитах изучали интенсивность перекисного окисления липидов с помощью метода индуцированной биохемилюминесценции и по уровню малонового диальдегида. В гемолизате эритроцитов определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы. Воздушный поток с синглетным кислородом получали с применением аппарата «*Airnergy*» (Германия) при мощности генератора 100%. Показано, что длительное субхроническое ингаляционно-наружное воздействие газовой смеси, содержащей синглетный кислород через 30 суток снижает про- и антиоксидантный баланс в организме животных: отмечено уменьшение концентрации малонового диальдегида в плазме и эритроцитах, падение общей антиоксидантной активности и удельной активности супероксиддисмутазы. В восстановительном периоде спустя 60 суток после применения синглетного кислорода выявлено минимально иницирующее его влияние на процессы перекисного окисления (по данным биохемилюминесценции) в плазме крови и повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Ключевые слова: синглетный кислород, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза.

CHANGE OF INDICATORS OF PRO- AND ANTIOXIDANT BLOOD BALANCE DURING CHRONIC EXPOSURE OF SINGLET OXYGEN IN THE EXPERIMENT

A.G. SOLOVEVA*, S.P. PERETYAGIN*, N.V. DIDENKO*, A.I. DUDAR**

**Privolzhsky Federal Research Medical Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,*
603155, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhsкая sq., 18/1

***Lobachevsky Nizhni Novgorod State University, 603950, Nizhny Novgorod, Gagarin av., 23*

Abstract. This article presents the results of a study of oxidative metabolism of blood of intact animals subjected to prolonged inhalation-external exposure to the gas mixture containing singlet oxygen. The experiment was performed on *Wistar* rats. Duration of experiment was 30 and 60 days. The control was presented by healthy rats without any manipulation. In plasma and erythrocytes intensity of lipid peroxidation using the method of induced biochemic luminescence and by the level of malonic dialdehyde was studied. In the hemolysate of erythrocytes the activity of superoxide dismutase, catalase was determined. The air flow singlet oxygen was obtained with the application of the "Airnergy" (Germany) with the capacity of the generator 100%. It was shown that a long period of inhalation-external sub-chronic exposure to the gas mixture containing singlet oxygen after 30 days reduces pro - and antioxidant balance in the organism of animals: the decrease in the concentration of malonic dialdehyde in plasma and erythrocytes, the decrease in total antioxidant activity and specific activity of superoxide dismutase were marked. During the recovery period then 60 days after applying the

singlet oxygen were noted the minimum initiating influence on peroxidation processes in blood plasma and increase activity of catalase and superoxide dismutase in erythrocytes.

Key words: singlet oxygen, lipid peroxidation, malonic dialdehyde, superoxide dismutase, catalase.

Применение любых активных форм кислорода в биологии и медицине с саногенетическими целями неизбежно приводит к интенсификации *свободно-радикального окисления* (СРО), активации процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) биологических мембран, направленных на адаптивное в условиях гиперметаболизма повышение клеточной проницаемости. Поэтому использование окислительных методов терапии неразрывно связано с необходимостью исследования процессов липопероксидации, так как изменение баланса про- и антиоксидантных систем организма является одним из диагностических критериев тяжести патологического состояния, характеризующего формирование и прогрессирование окислительного стресса [2,3]. Синглетно-кислородная терапия в настоящее время является новым методом кислородотерапии на основе использования синглетно-кислородных смесей [6,10]. Синглетно-кислородная терапия имеет широкое применение при патологии органов дыхания и пищеварения, для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сахарного диабета. Применение *синглетного кислорода* (СК) нормализует содержание гемоглобина, потенциал клеточных мембран, углеводный обмен, активизирует фагоцитоз и фосфорилирующее дыхание митохондрий, стимулирует обменные и регенеративные процессы в тканях, снижает активность воспалительных процессов и признаки гипоксии, восстанавливает антиоксидантное состояние и повышает детоксикационную функцию организма [6]. В то же время СК играет ключевую роль при развитии ряда патологических процессов, таких как катаракта, протопорфирии, синдром ишемии-реперфузии [8,9]. В этой связи актуальна проблема изучения механизмов *свободнорадикальных* процессов при ингаляционно-наружном использовании газовой смеси, содержащей СК в условиях ее хронического воздействия на организм млекопитающих, а также при нарушении функций организма в условиях патологии.

Цель исследования – изучение влияния газовой смеси, содержащей синглетный кислород, на про- и антиоксидантные системы крови интактных крыс при длительном ее применении.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на белых крысах-самцах линии Wistar, полученных из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, г. Москва). Все животные содержались в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, согласно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ». Условия работы с животными соответствовали правилам Европейской Конвенции ET/S 129, 1986 и директивам 86/609 ESC [4]. Из 19 крыс массой 200-250 г. сформировали 3 группы: первая – контроль (интактные здоровые животные, $n=8$); вторая – опытная ($n=6$), в которой крысы были подвергнуты ежедневному воздействию (по 10 минут) газовой смеси, содержащей СК, в течение 30 дней; третья – опытная ($n=5$), животные которой на протяжении 30 суток ежедневно ингалировались по 10 минут газовой смесью с синглетным кислородом и затем 30 суток не подвергались никаким манипуляциям. Крыс второй группы выводили из эксперимента на 30-е сутки, животных третьей группы – на 60-е сутки путем декапитации под комбинированным наркозом (Золетил (60 мг/кг) + Ксила(6 мг/кг)). Ингаляционно-наружное воздействие СК на животных осуществляли в эксикаторе. Воздушный поток с СК получали с применением аппарата «Airnergy» (Германия) при мощности генератора 100%.

Для исследований баланса про- и антиоксидантных систем использовали кровь, стабилизированную цитратом натрия (1:9). В плазме крови и эритроцитах изучали активность процессов СРО с помощью метода индуцированной биохемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-06 (Н.Новгород) [1]. Оценивали

следующие параметры хемилюминограммы: $tg2\alpha$ – показатель, характеризующий скорость спада процессов СРО в плазме и свидетельствующий об общей антиоксидантной активности (АОА); S – светосумма хемилюминесценции за 30 сек. – отражает потенциальную способность биологического объекта к ПОЛ. Интенсивность перекисного окисления липидов определяли по уровню содержания вторичного продукта СРО – *малонового диальдегида* (МДА) в плазме и эритроцитах методом *М. Uchiyama*, *М. Mihara* [12].

Среди ферментов, представляющих первое звено антиоксидантной системы защиты, исследовали *супероксиддисмутазу* (СОД), которая переводит супероксидный радикал в электро-нейтральную форму H_2O_2 . Активность СОД определяли в гемолизате отмытых эритроцитов (1:10) по ингибированию образования продукта аутоокисления адреналина [7]. В гемолизате отмытых эритроцитов (1:100) определяли активность каталазы, катализирующей реакцию разложения перекиси водорода [5]. Расчет удельной активности ферментов осуществляли по концентрации белка, исследовавшегося модифицированным методом Лоури [13]. Результаты исследований обрабатывали с использованием программы *Statistica 6.0*, с помощью которой рассчитывалась средняя арифметическая величина показателей и ошибка среднего. Значимость различий между показателями определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным биохемилюминесценции полученные результаты свидетельствовали о снижении про- и антиоксидантного баланса в плазме крови животных через 30 суток после применения газовой смеси, содержащей синглетный кислород (рис. 1, 2). Светосумма хемилюминесценции во второй опытной группе уменьшилась на 38% по сравнению с контролем ($p=0,001$). В восстановительном периоде (через 60 суток) после ингаляций газовой смеси, содержащей СК, показатель S увеличился на 36% ($p=0,014$) по сравнению с 30 сутками, но оказался ниже показателя здоровых животных на 16% ($p=0,032$) (рис. 1).

При этом через 30 и 60 суток после воздействия газовой смеси, содержащей СК, антиок-

сидантные резервы, оцениваемые по значению показателя $tg 2\alpha$, уменьшились на 21% ($p=0,038$) и 17% ($p=0,041$) соответственно по сравнению с показателем контрольной группы (рис. 2).

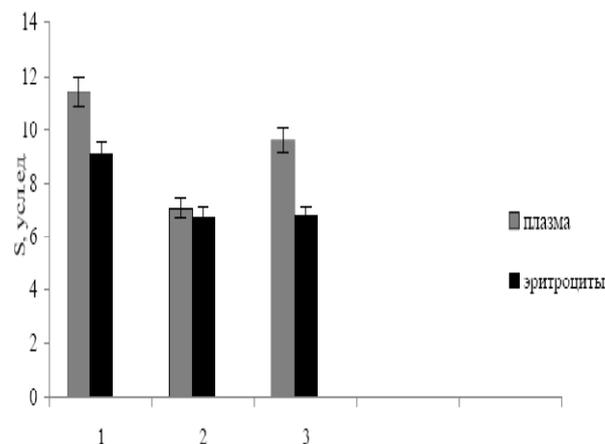


Рис. 1. Динамика изменения светосуммы хемилюминесценции в крови крыс при воздействии газовой смеси, содержащей синглетный кислород, в условиях хронического эксперимента.

Примечание: 1 – первая группа – контроль (интактные здоровые животные); 2 – вторая опытная группа, в которой крысы 30 суток ингалировались газовой смесью, содержащей СК; 3 – третья опытная группа, животные которой на протяжении 30 суток ингалировались газовой смесью с синглетным кислородом и затем 30 суток не подвергались никаким манипуляциям; * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению со второй опытной группой ($p < 0,05$)

Одновременно у крыс второй и третьей опытных групп в эритроцитах также выявлено снижение светосуммы хемилюминесценции, характеризующей процесс перекисного окисления липидов, на 25% ($p=0,017$) и 26% ($p=0,021$) по сравнению с интактными животными (рис. 1), что коррелирует с повышением резистентности мембран к воздействию перекиси водорода [1], но в условиях длительной кислородной интоксикации может привести к нарушениям в биологических мембранах, связанным с изменением их проницаемости, ионного транспорта и физико-химических свойств мембранных белков и липидов, изменением активности мембранно-связанных ферментов, уменьшением электрической стабильности липидного бислоя мембран [2,11].

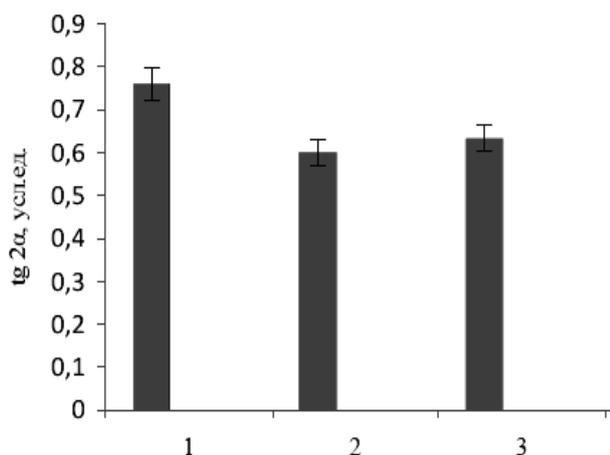


Рис. 2. Динамика изменения показателя $tg2\alpha$ в плазме крови крыс при воздействии газовой смеси, содержащей синглетный кислород, в условиях хронического эксперимента

Примечание: 1 – первая группа – контроль (интактные здоровые животные); 2 – вторая опытная группа, в которой крысы 30 суток ингалировались газовой смесью, содержащей СК; 3 – третья опытная группа, животные которой на протяжении 30 суток ингалировались газовой смесью с синглетным кислородом и затем 30 суток не подвергались никаким манипуляциям; * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению со второй опытной группой ($p < 0,05$)

Таблица 1

Концентрация малонового диальдегида в крови крыс при субхроническом воздействии синглетного кислорода

Показатель	1	2	3
МДА в плазме, мкмоль/л	1,043±0,019	0,804±0,013*	0,421±0,009**
МДА в эритроцитах, мкмоль/л	6,040±0,038	5,997±0,054	3,485±0,024**

Примечание: 1 – первая группа – контроль (интактные здоровые животные); 2 – вторая опытная группа, в которой крысы 30 суток ингалировались газовой смесью, содержащей СК; 3 – третья опытная группа, животные которой на протяжении 30 суток ингалировались газовой смесью с синглетным кислородом и затем 30 суток не подвергались никаким манипуляциям; * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению со второй опытной группой ($p < 0,05$)

Таким образом, ингаляционно-наружное применение газовой смеси, содержащей кисло-

род, приводит к снижению про- и антиоксидантного баланса крови через 30 суток после воздействия. В восстановительном периоде спустя 60 суток после использования СК отмечена тенденция к росту перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности плазмы крови.

Снижение общего уровня прооксидантного баланса на фоне длительного воздействия газовой смеси, содержащей СК, подтверждали также данные определения вторичного продукта ПОЛ – МДА. Полученные результаты показали уменьшение концентрации малонового диальдегида в плазме крови во второй и третьей опытных группах соответственно на 23% ($p=0,034$) и 60% ($p=0,001$) по сравнению с интактными животными (табл. 1).

В эритроцитах не выявлено изменения концентрации МДА спустя 30 суток после воздействия газовой смеси, содержащей синглетный кислород, по сравнению с контрольной группой крыс (табл. 1). В третьей опытной группе в эритроцитах отмечено снижение уровня МДА по сравнению с контролем и показателем второй экспериментальной группы на 41% ($p=0,010$) и 42% ($p=0,018$) соответственно.

Таблица 2

Активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах крови крыс при субхроническом воздействии синглетного кислорода

Показатель	1	2	3
СОД, усл.ед./мг белка	917,30±18,21	852,97±10,67	1138,68±15,09**
Каталаза, усл.ед./минЧмг белка	19,30±0,58	24,83±0,54*	33,65±1,21**

Примечание: 1 – первая группа – контроль (интактные здоровые животные); 2 – вторая опытная группа, в которой крысы 30 суток ингалировались газовой смесью, содержащей СК; 3 – третья опытная группа, животные которой на протяжении 30 суток ингалировались газовой смесью с синглетным кислородом и затем 30 суток не подвергались никаким манипуляциям; * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению со второй опытной группой ($p < 0,05$).

Исследование ферментативного звена антиоксидантной защиты организма выявило уменьшение удельной активности СОД на 7% ($p=0,058$) и повышение каталитических свойств

каталазы на 29% ($p=0,012$) через 30 суток после воздействия газовой смеси, содержащей СК, по сравнению с контролем (табл. 2). В восстановительном периоде спустя 60 суток после ингаляционно-наружного применения синглетного кислорода отмечено повышение антиоксидантных ресурсов эритроцитов, проявляющееся в увеличении удельной активности СОД и каталазы. В третьей опытной группе активность СОД возросла на 24% ($p=0,033$) и 34% ($p=0,002$) по сравнению с контролем и показателем второй опытной группы соответственно. Активность каталазы через 60 суток после воздействия СК повысилась на 74% ($p=0,001$) и 36% ($p=0,017$) по сравнению с показателями здоровых животных и крыс второй опытной группы соответственно.

Таким образом, изменения про- и антиоксидантного статуса под влиянием газовой смеси, содержащей синглетный кислород, при длительном ее применении по данным биохимиллюминесценции свидетельствовали об уменьшении окислительного потенциала на системном уровне (кровь) и могли быть одной из причин ослабления сопротивляемости организма [11]. Участие синглетного кислорода в процессах перекисного окисления обусловле-

но, вероятно, способностью СК внедряться по месту двойных связей в молекулы полиненасыщенных жирных кислот с образованием гидропероксидов [6]. На этом фоне была статистически значимо повышена энзиматическая антиоксидантная активность в эритроцитах в восстановительном периоде через 60 суток после ингаляционно-наружного применения синглетного кислорода. Это создавало условия для обрыва процессов перекисного окисления липидов.

Выводы:

1. Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что длительное субхроническое ингаляционно-наружное воздействие газовой смеси, содержащей синглетный кислород, на протяжении 30 суток снижает в целом про- и антиоксидантный баланс в организме животных.

2. Спустя 60 суток после применения синглетного кислорода отмечено минимально иницирующее его влияние на процессы перекисного окисления в плазме крови с преимущественным защитным антиоксидантным действием в эритроцитах.

Литература

1. Кузьмина Е.И., Перетягин С.П., Евстигнеев С.В. Определение антиоксидантного потенциала в плазме крови ожоговых больных: пособие для врачей. Н. Новгород: ННИИТО, 2000. 12 с.
2. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с.
3. Павлюченко И.И., Ременякина Е.И., Панасенкова Ю.С., Ваштак И.В. Целесообразность мониторинга перекисного окисления липидов для оценки эффективности терапевтических программ в условиях санатория // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 7. С. 151–154.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль – 2С, 2010. 358 с.
5. Сибгатуллина Г.В., Хаертдинова Л.Р., Гумерова Е.А. Методы определения редокс-статуса культивируемых клеток растений. Казань: Казанский (Приволжский) Федеральный университет, 2011. 61 с.
6. Синглетно-кислородная терапия (научно-методическое пособие) / Под ред. И.З. Самосюк,

References

1. Kuz'mina EI, Peretyagin SP, Evstigneev SV. Opredelenie antioksidantnogo potentsiala v plazme krovi ozhogovykh bol'nykh: posobie dlya vrachey. N. Novgorod: NNIITO; 2000. Russian.
2. Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK. Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty. Moscow: Firma «Slovo»; 2006. Russian.
3. Pavlyuchenko II, Remenyakina EI, Panasenkov YuS, Vashatak IV. Tselesoobraznost' monitoringa perekisnogo okisleniya lipidov dlya otsenki effektivnosti terapevticheskikh programm v usloviyakh sanatoriya. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;7:151-4. Russian.
4. Rukovodstvo po laboratornym zhiivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh / Pod red. N.N. Karkishchenko, S.V. Gracheva. Moscow: Profil' – 2S; 2010. Russian.
5. Sibgatullina GV, Khaertdinova LR, Gumerova EA. Metody opredeleniya redoks-statusa kul'tiviruemykh kletok rasteniy. Kazan': Kazanskiy (Privolzhskiy) Federal'nyy universitet; 2011. Russian.
6. Singletno-kislородnaya terapiya (nauchno-metodicheskoe posobie) / Pod red. I.Z. Samosyuk, L.I.

- Л.И. Фисенко. Киев: НМЦ «Мединтех», 2007. 228 с.
7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45, № 3. С. 109–116.
8. Dufour Y.S., Landick R., Donohue T.J. Organization and Evolution of the Biological Response to Singlet Oxygen Stress // J Mol Biol. 2008. Vol. 383, № 3. P. 713–730.
9. Hwang J.Y., Lubow D.J., Chu D., Sims J., Alonso-Valenteen F., Gray H.B., Gross Z., Farkas D.L., Medina-Kauwe L.K. Photoexcitation of tumor-targeted corroles induces singlet oxygen-mediated augmentation of cytotoxicity // J Control Release. 2012. Vol. 163, № 3. P. 368–373.
10. Riethmuller M., Burger N., Bauer G. Singlet oxygen treatment of tumor cells triggers extracellular singlet oxygen generation, catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis-inducing signaling // Redox Biol. 2015. № 6. P. 157–168.
11. Tarpy S.P., Celli B.R. Long-term oxygen therapy // Engl J Med. 1995. Vol. 333, № 11. P. 710–714.
12. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analytical Biochemistry. 1978. № 86. P. 271.
13. Waterborg J.H., Matthews H.R. The Lowry method for protein quantitation // Methods Mol Biol. 1994. Vol. 32, №1. P. 1–4.
- Fisenko. Kiev: NMTs «Medintekh»; 2007. Russian.
- Sirota TV. Novyy podkhod v issledovanii protsessa autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlya izmereniya aktivnosti superoksiddismutazy. Voprosy meditsinskoy khimii. 1999;45(3):109-16. Russian.
- Dufour YS, Landick R, Donohue TJ. Organization and Evolution of the Biological Response to Singlet Oxygen Stress. J Mol Biol. 2008;383(3):713-30.
- Hwang JY, Lubow DJ, Chu D, Sims J, Alonso-Valenteen F, Gray HB, Gross Z, Farkas DL, Medina-Kauwe LK. Photoexcitation of tumor-targeted corroles induces singlet oxygen-mediated augmentation of cytotoxicity. J Control Release. 2012;163(3):368-73.
- Riethmuller M, Burger N, Bauer G. Singlet oxygen treatment of tumor cells triggers extracellular singlet oxygen generation, catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis-inducing signaling. Redox Biol. 2015;6:157-68.
- Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. Engl J Med. 1995;333(11):710-4.
- Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Analytical Biochemistry. 1978;86:271.
- Waterborg JH, Matthews HR. The Lowry method for protein quantitation. Methods Mol Biol. 1994;32(1):1-4.

УДК: 611.1

DOI: 10.12737/20425

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН В ДЕТОРОДНОМ ВОЗРАСТЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Е.А. УЛУБИЕВА, А.Г. АВТАНДИЛОВ

*Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия последипломного образования, МЗ России,
ул. Баррикадная, дом 2/1, Москва, Россия, 123995*

Аннотация. Целью исследования было изучение структурно-функциональных изменений артерий (общих сонных и плечевых) у практически здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе. В ходе исследования было выявлено, что независимо от наличия дополнительных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде меняется функциональное состояние сосудов артериального типа. Результаты проведенных исследований подтверждают данные литературы о том, что постменопаузальный период является независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелийзависимая вазодилатация, скорость распространения пульсовой волны, податливость плечевой артерии.

FUNCTIONAL STATE OF VESSELS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE AND IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

E.A. ULUBIEVA, A.G. AVTANDILOV

*State budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia,
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, Russia, 123995*

Abstract. The research purpose was to study the structural and functional changes of the arteries (the common carotid and brachial) in healthy women with preserved menstrual function and in postmenopausal period. This study revealed that the functional state of the blood vessels of the arteries is changed regardless of the presence of additional factors for development of cardiovascular disease in postmenopausal women. The results of these studies confirm literature data that postmenopausal is an independent risk factor for diseases of the cardiovascular system in women.

Key words: women, postmenopause, cardiovascular disease, endothelium-dependent vasodilation, pulse wave velocity, suppleness brachial artery.

Многие годы заболевания *сердечно-сосудистые заболевания* (ССЗ) в развитых странах остаются главной причиной смерти людей среднего и пожилого возраста [8]. В России смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 52% у мужчин и 63% у женщин и увеличивается с возрастом у пациентов обоих полов [5].

Хотя смертность от ССЗ у женщин существенно выше, чем, в среднем, у мужчин и больше, нежели предполагавшаяся ранее смертность от всех опухолевых заболеваний, современные рекомендации по диагностике и лече-

нию ССЗ большей частью основаны на показателях мужского здоровья [11].

Несмотря на то, что большинство из общепризнанных факторов риска заболеваний ССС являются общими для мужчин и женщин, многочисленные исследования показали: 1) риск развития ССЗ у женщин имеет определенные особенности в зависимости от их гормонального статуса; 2) отличие клиники *ишемической болезни сердца* (ИБС) в женской популяции от ее проявлений у мужчин может приводить к поздней диагностике и худшему прогнозу у женщин.

Следствием невнимания к гендерным осо-

бенностям факторов сердечно-сосудистого риска и ответа на профилактические мероприятия привели к тому, что за последние 40 лет в Европе смертность от ИБС в возрасте до 65 лет снизилась на 50% только среди мужчин, оставшись неизменной у женщин [2]. По эпидемиологическим данным, ИБС является основной причиной смерти среди женщин менопаузального периода [1,4].

Наступление менопаузы четко ассоциируется с увеличением риска ССЗ. Еще в 1976 г. во Фремингемском исследовании было показано, что у женщин в постменопаузе в 2,6 раза увеличивается частота развития осложнений ССЗ по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе [13].

Большинство авторов рассматривают саму менопаузу как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад изменений в организме женщины, включая ожирение по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, артериальную гипертензию, повышение уровня липидов крови, повышение симпатoadrenalового тонуса, воспалительные сосудистые реакции, нарушение эндотелиальной функции.

Резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде и уменьшение ее на фоне эстрогензаместительной терапии, как показало большинство эпидемиологических исследований, свидетельствуют в пользу того, что эстрогены (Эс) способны «защищать» сосуды от возникновения атеросклероза [6]. Впервые защитное влияние Эс на сосудистую стенку и резкое нарастание дисфункции эндотелия при наступлении менопаузы показал в своих работах D.S. Celemajer в 1994 году [9]. Предполагается, что в эндотелиальных клетках есть эстрогеновые рецепторы, которые с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции [12,14]. Под влиянием Эс возрастает выработка NO, простаглицина и уменьшается синтез эндотелина¹, ослабевает действие тромбоксана и катехоламинов (табл. 1). Эстрогены оказывают положительное прямое влияние на эндотелий сосудов и кардиомиоциты и опосредованное на липидный профиль, обмен глюкозы и инсулина, систему гемостаза. Они оказывают быстрые (негеном-

ные) сосудистые эффекты, которые обусловлены модуляцией функции эндотелия, приводящей к быстрому выбросу NO, деполаризующего фактора и быстрому расширению сосудов, и обладают долговременным (геномным) влиянием, уменьшающим ответ на повреждение сосуда [7].

Возрастание частоты ССЗ после 55 лет часто объясняется исчезновением антиатерогенного и кардиопротективного действия Эс, однако, до сих пор неясно, что играет ведущую роль в увеличении частоты ССЗ: возраст или менопауза [3].

Цель исследования – изучение динамики функциональных изменений сосудистой системы у практически здоровых женщин в постменопаузе. Определение нарушений сосудистой регуляции в доатеросклеротическую стадию позволит оценить влияние менопаузы на скорость и интенсивность структурно-функциональной перестройки сосудов, в ухудшение прогноза развития ССЗ.

Материалы и методы исследования.
Критерии включения. В исследование включены 114 практически здоровых некурящих женщин в возрасте от 40 до 59 лет. *Критерии невключения.* В исследование не включали женщин с ожирением, гиперхолестеринемией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов внутренней секреции, почек, хирургический климаксом.

Обследованы 114 пациенток. Из них у 64 женщин (средний возраст 43,2±0,4 лет) менструальная функция была сохранена, большинство женщин этой группы были обследованы во II фазу менструального цикла (1 группа). Во 2 группу были включены 50 женщин (средний возраст 51,7±1,0 лет), находящиеся в поздней постменопаузе (продолжительностью более 2 лет, но не более 5 лет).

Определяли: индекс массы тела Кетле, уровни глюкозы, общего холестерина, липидных фракций; проводили ультразвуковое исследование сонных и плечевой артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий выполняли на аппарате Toshiba 690 – Aplio XG (Япония) линейным

датчиком с частотой 7,5 МГц. ТКИМ *общей сонной артерии* (ОСА) измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) на 1 см проксимальнее бифуркации. Из динамических показателей кровотока оценивали: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (V_{mean}), а также показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (PI), индекс резистивности (RI). ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному D.Celermajer (1992) [10]. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и после пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была гипоксия тканей, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В течение 5 минут в манжете создавали давление 200-250 мм рт. ст. [9]. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией (D. Celermajer). Меньшую степень дилатации оценивали как патологическую, а вазоконстрикцию – как парадоксальную реакцию. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение *пробы с реактивной гиперемией* (ПРГ), выраженное в процентах, по формуле: $ЭЗВД = (D_{прг} - D_{исх}) / D_{исх} \times 100\%$, где $D_{прг}$ – диаметр ПА через 60-90 сек. после снятия манжеты, $D_{исх}$ – исходный диаметр манжеты.

Объемную компрессионную осциллометрию (ОКО) проводили с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). Рассчитывали основные сосудистые показатели: *скорость распространения пульсовой волны* (СПВ) в м/с и *податливость плечевой артерии* (ППА) в мл/мм.рт.ст.

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6,0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2003, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm sd$). Для оценки значимости различий между группами использовали U-тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ

выполнен при помощи вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий скоростные показатели кровотока V_{ed} и V_{mean} у женщин в постменопаузе имели тенденцию к снижению, а максимальная систолическая скорость кровотока (V_{max}) достоверно снижалась по сравнению со скоростными показателями у женщин с сохраненной менструальной функцией (табл. 1).

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования ОСА

Показатели	1 группа с сохраненным циклом $n=64$	2 группа постменопауза $n=50$
D , мм	5,71±0,08	5,82±0,09
V_{max} , см/с	86,4±4,09	72,5±3,02*
V_{ed} , см/с	28,9±1,7	21,8±1,78
V_{mean} , см/с	26,9±1,2	25,3±1,7
PI	1,16±0,38	2,2±0,4*
RI	0,7±0,01	0,74±0,02
ТКИМ, мм	0,73±0,03	0,80±0,03

Примечание: данные представлены в виде $M \pm sd$, при * $p < 0,05$ – при сравнении 1 и 2 групп

Как видно из таблицы, показатели периферического сопротивления PI и RI повышались у женщин, находящихся в постменопаузе, причем индекс пульсации – достоверно, по сравнению с женщинами 1 группы.

Анализ данных показал, что у женщин в постменопаузе наблюдается лишь тенденция к увеличению ТКИМ по сравнению с показателями ТКИМ, полученными у женщин той же возрастной группы с сохраненной менструальной функцией. В первой и второй группах у некурящих женщин значения ТКИМ находились в пределах нормы, которые по результатам больших популяционных исследований, таких как ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS, учитывающих возраст и пол, составляют для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

Был проведен детальный анализ ЭЗВД, которая у женщин 1 группы составила 12,2±0,81%, 10,7±1,27 – во 2-й группе (табл. 2).

Таблица 2

Данные ультразвукового исследования плечевых артерий

Показатели	1 группа с сохраненной менструальной функцией n=64	2 группа постменопауза n=50
D, мм	3,9±0,03	3,84±0,04
V _{max} , см/с	85,22±3,2	85,7±4,5
V _{ed} , см/с	17,6,1±1,5	15,2±1,8
V _{mean} , см/с	24,7±3,09	22,3±2,1
PI	2,91±0,27	3,2±2,7
RI	0,92±0,04	0,91±0,03
ЭЗВД, %	12,2±0,81	10,7±1,27

Примечание: данные представлены в виде M±sd, при сравнении 1 и 2 групп

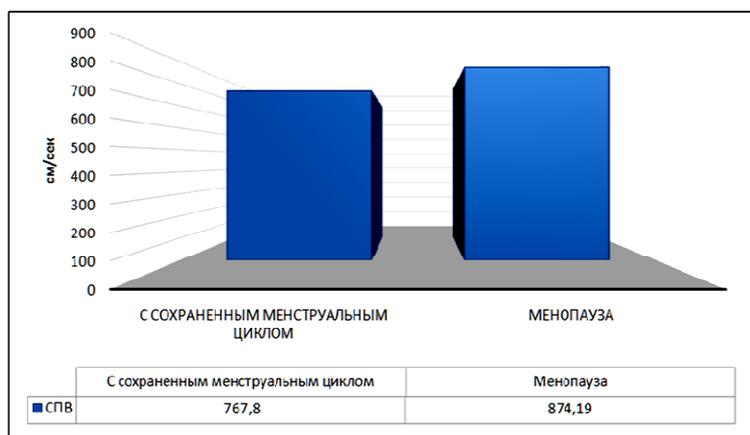


Рис. 1. Динамика скорости пульсовой волны у женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе

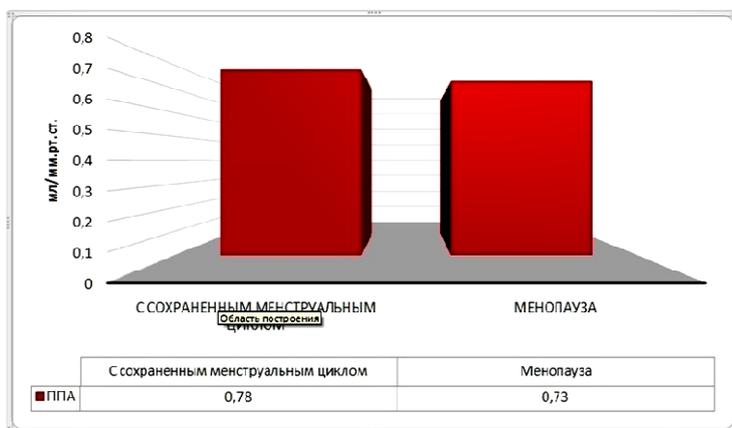


Рис. 2. Динамика податливости плечевой артерии у женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе

Был проведен детальный анализ типов реакций ЭЗВД. Сниженная реакция ПА отмечена

у 10 человека (15%) в 1 группе, у женщин в постменопаузе снижение ЭЗВД отмечалось у 17 человек (35%), причем у 2 пациенток второй группы наблюдалась парадоксальная реакция в виде вазоконстрикции, что свидетельствует о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции.

При проведении ОКО выяснилось, что показатели ригидности плечевой артерии – СПВ и ППА изменялись: было выявлено увеличение СПВ и снижение ППА у женщин 2 группы по сравнению с показателями, полученными у женщин с сохраненной менструальной функцией. Достоверных отличий по показателям СПВ и податливости между показателями в обеих группах выявлено не было (рис. 1, рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование

показало, что независимо от наличия дополнительных факторов риска развития ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде меняется функциональное состояние сосудов артериального типа. Результаты проведенных исследований подтверждают данные литературы о необходимости рассматривать постменопаузальный период как независимый фактор риска развития ССЗ у женщин.

Выводы:

1. Постменопауза является независимым фактором развития ССЗ, так как у здоровых женщин структурно-функциональная перестройка артериального русла происходит независимо от наличия сопутствующих дополнительных факторов риска развития ССЗ, и связана с наступлением климакса.

2. Выключение защитной барьерной функции эстрогенов ускоряет структурно-функциональные изменения сосудов у женщин (увеличение ТКИМ ОСА, СПВ, нарушение ЭЗВД, вплоть до развития парадоксальной реакции в виде вазоконстрикции).

3. Женщинам, находящимся в постменопаузальном периоде, необходимо проводить определение изменений эндотелиальной функции и артериальной ригидности, как важных предикторов более серьезных нарушений сердечно-сосудистой системы.

Литература

References

1. Авдеева М.В., Войтенков В.Б., Самойлова И.Г. Специфика верификации факторов риска и организационных аспектов профилактики с учетом возрастного фактора // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, №3. С. 481–486.
 2. Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Войченко Н.А., Оганов Р.Г. Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. №5. С.12-18.
 3. Механизмы половых различий при атеросклерозе / Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Нейфельд И.В. [и др.] // Фундаментальная наука и практика. 2010. №1(4). С. 51–59.
 4. Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012. №2 (12). С. 994–996.
 5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 2000 Т. 40, №4. С. 4–8.
 6. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система // Медицинский совет. 2011. №3–4. С. 40–45.
 7. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и ее коррекция эстрогенами // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. №6. С. 57–9.
 8. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин // Терапевтический архив. 2013. №6. С. 85–89.
 9. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J Cardiovasc Pharm. 1992. V. 32. P. 29–32.
 10. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1994. V. 24 (2). P. 471–476.
 11. Edmunds E., Lip G.Y.H. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective // Q. J. Med. 2000. V. 93. P. 135–145.
 12. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasodilation / Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. [et al.] // International journal of cardiology. 2010. V. 143(2). P. 207–208.
 13. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study / Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. [et al.] // Ann. Intern. Med. 1976;85(4):447-52.
 14. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF α induced endothelial dysfunction // Angiology 2014. V. 65(1). P. 17–21.
- Avdeeva MV, Voytenkov VB, Samoylova IG. Spetsifikatsii faktorov riska i organizatsionnye aspektyikh profilaktiki s uchetom voznrastnogo faktora. Uspekhi gerontologii. 2013;26 (3): 481–6. Russian.
 - Kuznetsova IV, Mychka VB, Kirillova MYu, Voychenko NA, Oganov RG. Zamestitel'naya gormonal'naya terapiya kak sredstvo pervichnoy profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevaniy? Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. 2012;5:12-8. Russian.
 - Myasoedova VA, Karagodin VP, Neyfel'd IV, et al. Mekhanizmy polovykh razlichiy pri ateroskleroze. Fundamental'naya nauka i praktika 2010;1(4):51–9. Russian.
 - Neyfel'd IV, Zhirnyakov AI, Skupova IN. Faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy zhenshchin. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012;2(12):994–6. Russian.
 - Oganov RG, Maslennikova GYa. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v Rossiyskoy Federatsii vo vtoroy polovine XX stoletiya: tendentsii, vozmozhnye prichiny, perspektivy. Kardiologiya. 2000;40(4):4-8. Russian.
 - Smetnik V.P., Smetnik A.A. Zhenskie polovye gormony i serdechno-sosudistaya sistema. Meditsinskiy sovet. 2011;3–4:40-5 Russian.
 - Tyurenkov IN, Voronkov AV, Robertus AI. Nedostatochnost' polovykh gormonov, endotelial'naya disfunktsiya i eekorreksiya estrogenami. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2009;72(6):57-9. Russian.
 - Chicherina EN, Padyganova AV. Faktory razvitiya i progressirovaniya kardiorenal'nykh oslozhneniy u zhenshchin. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;6:85-9. Russian.
 - Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm 1992;32:29–32.
 - Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women. J Am Coll Cardiol. 1994;24(2):471–6.
 - Edmunds E, Lip GYH. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. Q. J. Med. 2000;93:135-45.
 - Figtree GA, Guzik T, Robinson BG, et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasodilation. International journal of cardiology. 2010;143(2):207–8.
 - Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann. Intern. Med. 1976;85(4):447-52.
 - Palmieri D, Perego P, Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF α induced endothelial dysfunction. Angiology. 2014; 65(1):17-21.

УДК: 616.24-036.12:616.1-005.4

DOI: 10.12737/20426

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Т.А. УКЛИСТАЯ

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, Россия, 414000

Аннотация. Целью работы явилось изучение влияния факторов субклинического воспаления и состояния антиоксидантной системы на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Было обследовано 36 больных хронической обструктивной болезнью легких с ишемической болезнью сердца, 40 пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и 30 – с изолированной ишемической болезнью легких. Всем проводилось суточное мониторирование ЭКГ с оценкой показателей variability ритма сердца, определение в крови интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α (методом иммуноферментного анализа), малонового диальдегида и активности каталазы (спектрофотометрическим методом), полиморфизма генов: C3953T интерлейкина-1 β , G-308A ФНО- α и C-262T каталазы (методом полимеразно цепной реакции). Установлено статистически значимое снижение показателей SDNNi, rMSSD и pNN50% у пациентов при сочетании хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью легких как по сравнению с больными хронической обструктивной болезнью легких, так и по сравнению с больными ишемической болезнью сердца. Повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца положительно коррелирует с увеличением активности симпатической нервной системы. Выявлена связь временных показателей variability ритма сердца (SDNNi, rMSSD, pNN50%) с полиморфизмами G(-308)A гена ФНО- α и C(-262)T гена каталазы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, variability ритма сердца, провоспалительные цитокины, каталаза

SUBCLINICAL INFLAMMATION, ANTIOXIDANT STATUS, VEGETATIVE REGULATION OF HEART RATE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH CORONARY OF HEART DISEASE

Т.А. UKLISTAYA

State budget educational institution of higher professional education «Astrakhan State Medical University»,
Astrakhan, str. Bakinskaya, d.121, g. Astrakhan', Rossiya, 414000

Abstract. The purpose of this work was to investigate the influence of subclinical inflammation and antioxidative system parameters of vegetative regulation of cardiac rhythm in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. We examined 36 patients with chronic obstructive pulmonary disease with coronary heart disease, 40 patients with isolated form of chronic obstructive pulmonary disease and 30 with isolated coronary heart disease. All underwent Holter ECG monitoring with the assessment of indicators of heart rate variability, determination of blood interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α (by ELISA), malondialdehyde and catalase activity (spectrophotometric method), polymorphism of genes: C3953T of IL-1 β , G-308A of tumor necrosis factor- α and C-262T catalase (polymerase chain reaction). Statistically significant decrease of SDNNi, rMSSD and pNN50% in patients with combined chron-

ic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease as compared with patients with chronic obstructive pulmonary disease, and compared with patients with coronary heart disease. The increase in the blood levels of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease is positively correlated with increased activity of the sympathetic nervous system. The connection time heart rate variability (SDNNi, rMMSD, pNN50%) with polymorphism G - 308A gene TNF- α and C-262 T catalase gene.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, heart rate variability, pro-inflammatory cytokines, catalase.

В последние годы к факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений относят нарушения *вариабельности ритма сердца* (BPC). Показатели BPC по данным суточного мониторинга ЭКГ достаточно хорошо изучены в отдельности при *ишемической болезни сердца* (ИБС) и *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ), имеются так же исследования BPC и в условиях сочетанной патологии [1-3,13]. При ХОБЛ и ИБС повышено содержание ряда провоспалительных цитокинов, активировано перекисное окисление липидов и снижена антиоксидантная защита [5-7,9,10]. Во многих популяциях мира активно ведется изучение генетических основ развития мультифакториальных заболеваний [4,8]. Возможно, продукты ряда генов могут прямо или косвенно участвовать и в механизмах вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. В литературе практически отсутствуют работы по оценке роли нарушений со стороны антиоксидантной и цитокиновой систем в формировании изменений вегетативной регуляции сердца у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС.

Цель исследования – изучить влияние факторов субклинического воспаления и состояния антиоксидантной системы в ассоциации с полиморфизмом генов на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования. Обследовано 36 больных, у которых ХОБЛ сочеталась с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный класс) (мужчин 26, женщин 10, средний возраст 61,1 \pm 7,8 лет). При этом длительность ХОБЛ превышала продолжительность течения ИБС. Группы сравнения составили 40 пациентов с изолированной ХОБЛ (мужчин 33, женщин 7, средний возраст 59,4 \pm 9,8

года) и 30 с изолированной ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения II-III функциональный класс (мужчин 19, женщин 11, средний возраст 61,5 \pm 7,4 года). Больные с сочетанной патологией и изолированной ХОБЛ были сопоставимы по тяжести ХОБЛ (показатель ОФВ₁ – 41,6 \pm 15,5% и 39,6 \pm 14,8%, соответственно), степени дыхательной недостаточности (показатель SaO₂ – 92,1 \pm 2,7% и 91,5 \pm 2,6%, соответственно) и выраженности легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии – 26,4 \pm 6,6 мм.рт.ст. и 28,3 \pm 7,8 мм.рт.ст., соответственно). Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с классификацией GOLD (2013 г.), ИБС. Стенокардии напряжения в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009 г.). В исследование не включали лиц с сахарным диабетом и ожирением (индексом массы тела больше 30 кг/м², окружностью талии равной или более 94 см у мужчин и 80 см у женщин). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Определение *интерлейкина-1 β* (ИЛ-1 β), фактора некроза *тучоли- α* (ФНО- α) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов *ProCon IL-1 β* , и *TNF α* (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Содержание *малонового диальдегида* (МДА) и *активность каталазы* (САТ) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по методу *K. Jagi* (1968) в модификации *M. Uchiyama, M. Mihara* (1995 г.) и М.А. Королюк с соавт. (1988), соответственно. Изучали полиморфизм трех генов: *C3953T* ИЛ-1 β , *G-308A* ФНО- α и *C-262T* каталазы. Определение полиморфизмов генов осуществляли методом полимеразной цепной реакцией в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института Акушерства и гинекологии им Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург). Показатели BPC оценивали по данным суточного монито-

рирования ЭКГ, которое проводилось с помощью кардиомониторной установки «Кардио-техника-4000» (фирма «Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия). Рассчитывали следующие показатели временного и спектрального анализов ВРС: среднее стандартное отклонение интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках ЭКГ ($SDNNi$), квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов ($rMSSD$), доля соседних синусовых интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс ($pNN50\%$), нормализованную мощность в диапазоне высоких (HFn) и низких частот (LFn), отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей мощности. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 11.0». Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента корреляции Γ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено статистически значимое снижение таких параметров ВРС, как $SDNNi$, $rMSSD$ и $pNN50\%$ у пациентов при сочетании ХОБЛ и ИБС как по сравнению с больными ХОБЛ ($p=0,0041$, $p=0,002$, $p=0,007$), так и по сравнению с больными ИБС ($p=0,030$, $p=0,035$, $p=0,026$) (табл. 1).

Снижение указанных параметров свидетельствует об уменьшении парасимпатического компонента регуляции ритма, что способствует относительному повышению симпатических влияний и может приводить к развитию электрической нестабильности миокарда.

ФНО- α при изолированной ХОБЛ тестировался у 24 пациентов (60%), при сочетании ХОБЛ с ИБС у 30 (83,3%). Средние уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови у больных с ассоциированной патологией в виде ХОБЛ+ИБС были значимо выше, чем у пациентов как с изолированной ХОБЛ ($p=0,008$ и $p=0,010$, соответственно), так и с изолированной ИБС ($p<0,001$ и $p=0,010$, соответственно) (табл. 2). Средний уровень МДА в крови у больных с ас-

социированной патологией в виде ХОБЛ+ИБС был значимо выше, а активность каталазы достоверно ниже, чем у пациентов как с изолированной ХОБЛ ($p<0,001$ и $p=0,022$, соответственно), так и с изолированной ИБС ($p<0,001$ и $p=0,003$, соответственно) (табл. 3). Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о более активном системном воспалении и большей выраженности оксидативного стресса у больных ХОБЛ с сочетанной ИБС [7].

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца у обследованных больных (Me (Q25,Q75))

Показатель	Больные с изолированной ХОБЛ, n=40	Больные с изолированной ИБС, n=30	Больные с сочетанием ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости
	1	2	3	
$SDNNi$, ус. ед.	52,0 (38,0:69,0)	45,0 (39,0:52,0)	39,0 (34,0:45,5)	$P_{1-2}=0,041$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,030$
$rMSSD$, мс	34,0 (26,0:45,5)	19,0 (17,0:30,0)	17,0 (12,5:22,5)	$P_{1-2}=0,002$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,035$
$pNN50\%$	10,5 (4,0:23,0)	4,5 (2,0:9,0)	2,0 (1,0:4,5)	$P_{1-2}=0,007$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,026$
LFn, %	73,0 (62,5:79,0)	76,5 (65,0:80,0)	76,0 (68,5:79,0)	$P_{1-2}=0,244$ $P_{1-3}=0,112$ $P_{2-3}=0,948$
HFn, %	27,0 (19,0:34,5)	21,5 (18,0:33,0)	22,0 (19,0:29,5)	$P_{1-2}=0,195$ $P_{1-3}=0,079$ $P_{2-3}=0,948$

В группе больных сочетанной патологией установлено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателем $rMSSD$, $pNN50\%$ и уровнями в крови ФНО- α ($R=-0,36$, $R=-0,40$, $p<0,05$, соответственно) и МДА ($R=-0,38$, $R=-0,53$, $p<0,05$, соответственно). У больных с изолированной ХОБЛ имели место статистически значимые корреляционные связи между $SDNNi$, $rMSSD$, $pNN50\%$ и уровнями ФНО- α ($R=-0,56$, $R=-0,51$, $R=-0,65$, $p<0,05$, соответственно) и МДА ($R=-0,37$, $R=-0,52$, $R=-0,56$, $p<0,05$, соответственно).

Анализ взаимосвязи между определенным носительством генотипов по полиморфизму генов ИЛ-1 β , ФНО- α , САТ и параметрами ВРС по данным суточного мониторинга ЭКГ у больных при наличии ХОБЛ ассоциированной с ИБС выявил статистически значимые разли-

чия в показателях LFn и HFn у носителей различных генотипов по полиморфизмам G-308A гена ФНО- α и в показателях $SDNNi$, $pNN50\%$, $rMSSD$ у носителей различных генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы (табл. 4).

Таблица 2

Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ, больных ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС (Me (Q25,Q75))

Показатель	Больные с изолированной ХОБЛ, n=40	Больные с изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ИЛ-1 β , пг/мл	82,1 (44,3:112,9)	41,9 (30,9:98,4)	111,5 (67,8:167,8)	$P_{1-2}=0,052$; $P_{1-3}=0,008$; $P_{2-3}<0,001$
ФНО- α , пг/мл	16,2 (0:29,7)	8,9 (6,5:28,6)	30,3 (11,2:58,5)	$P_{1-2}=0,849$; $P_{1-3}=0,010$; $P_{2-3}=0,010$

Таблица 3

Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови и активность каталазы у больных ХОБЛ, больных ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС (Me (Q25,Q75))

Показатель	Больные с изолированной ХОБЛ, n=40	Больные с изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
МДА, мкмоль/л	2,85 (2,54:3,42)	2,53 (2,07:3,82)	4,52 (2,99:5,04)	$P_{1-2}=0,991$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$;
каталаза, мКат/л	19,7 (18,2:20,5)	20,3 (18,8:21,5)	18,2 (16,6:20,2)	$P_{1-2}=0,291$; $P_{1-3}=0,022$; $P_{2-3}=0,003$

Таблица 4

Показатели вариабельности ритма сердца у больных ХОБЛ-ИБС в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25,Q75))

Показатели ВРС		$LFn, \%$	$HFn, \%$	$SDNNi$, ус. ед.	$pNN50\%$	$rMSSD$, мс
ген	генотип					
ИЛ-1 β С3953Т	СС, n=27	75,0 (68,0:77,0)	23,0 (21,0:30,0)	39,0 (34,0:46,0)	3,0 (1,0:5,0)	17,0 (13,0:36,0)
	СТ, n=8	79,0 (75,0:84,5)	19,0 (13,5:23,0)	44,5 (34,0:46,5)	1,0 (1,0:3,5)	17,0 (12,0:20,0)
	ТТ, n=1	79,0	19,0	36,0	1,0	12,0
ФНО- α G-308A	GG, n=22	74,5 (67,0:76,0) *	23,5 (22,0:31,0) *	42,0 (30,0:47,0)	3,0 (2,0:5,0)	18,5 (14,0:26,0)
	GA, n=11	79,0 (76,0:85,0)	19,0 (13,0:22,0)	36,0 (34,0:39,0)	1,0 (1,0:4,0)	13,0 (12,0:17,0)
	AA, n=3	77,0 (68,0:87,0)	21,0 (11,0:30,0)	45,0 (34,0:46,0)	1,0 (0:5,0)	16,0 (10,0:24,0)
САТ С-262Т	СС, n=16	75,5 (73,0:80,0)	22,5 (18,0:24,5)	34,0 (28,0:39,0) *	1,0 (1,0:2,0) *	13,0 (11,5:16,5) *
	СТ, n=16	76,0 (67,5:78,0)	22,0 (20,0:30,5)	43,5 (39,0:47,5)	4,0 (1,5:5,0)	19,5 (16,5:25,5)
	ТТ, n=4	76,0 (72,0:79,0)	22,0 (19,0:26,0)	43,0 (40,5:48,0)	4,5 (3,5:8,5)	19,0 (18,0:29,0)

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$ в уровнях показателей ВРС между генотипами по полиморфизму одного гена

Так, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС носителей генотипа GA и AA отмечены статистически значимо более высокие средние показатели LFn и более низкие HFn по сравнению с носителями генотипа GG по полиморфизму G-308A гена ФНО- α ($p=0,002$ и $p=0,008$). Средние показатели $SDNNi$, $pNN50\%$, $rMSSD$ в этой же группы больных были статистически значимо ниже у носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталазы по сравнению с носителями СТ и ТТ ($p=0,003$, $p=0,011$, $p=0,035$ и $p=0,003$, $p=0,003$, $p=0,036$, соответственно).

В группе больных с изолированной ИБС средние показатели $SDNNi$, $pNN50\%$, $rMSSD$ были также статистически значимо ниже у носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталазы по сравнению с носителями СТ и ТТ ($p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,003$ и $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,011$, соответственно), а в группе больных с изолированной ХОБЛ выявлено статистически значимое отличие между носителями генотипов CC и СТ по показателю $SDNNi$ ($p=0,049$).

У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС установлено наличие статистически значимых ($p<0,05$) корреляционных связей (коэффициент корреляции Gamma) между полиморфизмом C-262T гена каталазы и временными показателями ВРС – $SDNNi$ (0,462), $rMSSD$ (0,441), $pNN50\%$ (0,493) и между полиморфизмом G-308A гена ФНО- α и показателями ВРС – $SDNNi$ (-0,361), $rMSSD$ (-0,444), $pNN50\%$ (-0,488), LFn (0,537), HFn (-0,515). У больных с изолированной ИБС так же установлено наличие статистически значимых ($p<0,05$) корреляционных связей (коэффициент корреляции Gamma) между полиморфизмом C-262T гена каталазы и временными показателя-

ми ВРС – $SDNNi$ (-0,361), $rMSSD$ (-0,444), $pNN50\%$ (-0,488), LFn (0,537), HFn (-0,515). У больных с изолированной ИБС так же установлено наличие статистически значимых ($p<0,05$) корреляционных связей (коэффициент корреляции Gamma) между полиморфизмом C-262T гена каталазы и временными показателя-

ми ВРС – SDNNi (0,470), rMSSD (0,375), pNN50% (0,319).

В настоящее время атеросклероз с формированием ИБС и нарушений ритма рассматривается в качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ [12]. Наиболее значимыми компонентами патогенеза системных проявлений является воспаление и оксидативный стресс. Результаты выполненного исследования показали, что повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ, в том числе в сочетании с ИБС, положительно коррелирует с увеличением активности симпатической нервной системы. В литературе имеются данные о том, что параметры ВРС могут быть подвержены генетическому влиянию, в частности было установлено, что их величина зависит от I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента [11]. В настоящем исследовании у больных ХОБЛ с

ИБС выявлена связь преимущественно временных показателей ВРС (SDNNi, rMSSD, pNN50%) с полиморфизмом G-308A гена ФНО- α и C-262T гена каталазы.

Выводы. У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС отмечаются потенциально неблагоприятные изменения показателей ВРС, так как известно, что низкое значение SDNN является независимым предиктором риска внезапной смерти и общей смертности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что параметры ВРС у больных ХОБЛ, зависящие от наличия сочетанной ИБС, связаны с генетическими характеристиками системного воспаления. Проведение молекулярно-генетических исследований и определение генотипов генов провоспалительных цитокинов и антиоксидантов представляется целесообразным с прогностической точки зрения.

Литература

1. Абдрахманов Г.М. Особенности клинико-функционального состояния и фармакотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца: автореф. дис.... канд.мед.наук. Уфа, 2010. 22 с.
2. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Волчкова Е.А., Затеишчикова А.А., Шаврин И.В. [и др.] // Кардиология. 2012. № 7. С. 42–49.
3. Войченко Т.Ю. Оценка риска жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис.... канд.мед.наук. Чита, 2010. 23 с.
4. Генетика бронхолегочных заболеваний. Монография /Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Изд. холдинг «Атмосфера», 2010. 160 с.
5. Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2011. № 3. С. 74–78.
6. Кузубова Н.А. Патологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис.... докт.мед.наук. С-Пб., 2009. 34 с.

References

- Abdrakhmanov GM. Osobennosti kliniko-funktsional'nogo sostoyaniya i farmakoterapii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh s soputstvuyushchey ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa [dissertation]. Ufa (Ufa region); 2010. Russian.
- Volchkova EA, Zateyshchikova AA, Shavrin IV, et al. Assotsiatsiya parametrov variabel'nosti ritma serdtsa s tyazhest'yu bronkhial'noy obstruktsii i nalichiem legochnoy gipertenzii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh. *Kardiologiya*. 2012;7:42-9. Russian.
- Voychenko TYu. Otsenka riska zhizneugrozhayushchikh narusheniy serdechnogo ritma pri ishemicheskoy bolezni serdtsa v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh [dissertation]. Chita (Chita region); 2010. Russian.
- Genetika bronkholegochnykh zabolevaniy. Monografiya /Pod red. Puzyreva V.P., Ogorodovoy L.M. (Seriya monografiy Rossiyskogo respiratornogo obshchestva; Gl. red. serii Chuchalin A.G.). Moscow: Izd. kholding «Atmosfera»; 2010. Russian.
- Kuznetsov AN, Grigor'eva NYu, Sharabrin EG. Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya i endotelial'noy disfunktsii v vzniknovenii i progressirovaniy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;3:74-8. Russian.
- Kuzubova NA. Patofiziologicheskie mekhanizmy formirovaniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. S-Pb.; 2009. Russian.

7. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности состояния системы оксиданты-антиоксиданты при хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Профилактическая медицина. 2012. Т.15, № 1. С. 75.
Pavlenko VI, Naryshkina SV. Osobennosti sostoyaniya sistemy oksidanty-antioksidanty pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh, sochetannoy s ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Profilakticheskaya meditsina. 2012;15(1):75. Russian.
8. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2013. №5. С. 54–56.
Polunina OS, Akhmineeva AKh, Voronina LP, et al. Geneticheskie i biokhimicheskie paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;5:54-6. Russian.
9. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П. [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т.9, №2. С. 74–80.
Polunina OS, Akhmineeva AKh, Voronina LP, et al. Perekisnoe okislenie lipidov pri sochetannoy respiratorno-kardial'noy patologii. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;9(2):74-80. Russian.
10. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза / Азизова О.А., Гао Л., Думикян А.Ш. [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. Т.4, № 4. С. 19–25.
Azizova OA, Gao L, Dumikyan ASH, et al. Rol' oksidativnogo stressa v razvitii i progressirovaniy koronarnogo ateroskleroza. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2011;4(4):19-25. Russian.
11. Чугунова Д.Н. Генетические аспекты вегетативной регуляции суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионотранспорта: автореф. дис.... канд.мед.наук. Казань, 2011. 25 с.
Chugunova DN. Geneticheskie aspekty vegetativnoy regulyatsii sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s razlichnoy skorost' transmembrannogo ionotransporta [dissertation]. Kazan'; 2011. Russian.
12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Терапевтический архив. 2008. № 8. С. 45–51.
Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya. Tera-pevticheskiy arkhiv. 2008;8:45-51. Russian.
13. Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р. Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 3. С. 123–131.
Yudaeva YuA, Ivanov KM, Kornyakova AR. Variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nykh s sochetannym techeniem ishemicheskoy bolezni serdtsa i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. 2011;3:123-31. Russian.

УДК: 616.314.18-002:612.017.1

DOI: 10.12737/20427

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПУЛЬПЫ ЗУБА И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПУЛЬПИТА

А.Е. БРУСЕНЦОВА, И.Н. ПЕРЕТЯГИНА, Д.С. ТИШКОВ

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет МЗ РФ»
ул. К. Маркса, д.3, Курск, 30504, Россия*

Аннотация. Провели исследование иммунного и антиоксидантного статуса пульпы зуба у людей, больных пульпитом и при экспериментальных пульпитах на животных кроликах. У людей, больных пульпитом, определили уровень активности фагоцитов в среднем 90% (88,42±11,15). Причём значения фагоцитарного числа были достаточно низкими (0,9±0,34). На этом фоне мы зарегистрировали высокие показатели кислородзависимой бактерицидной системы, но при этом интегральные показатели её функционирования, функциональный резерв и индекс активности фагоцитов, были чрезвычайно низкими – 6,9±6,1 и 1,04±0,25.

При исследовании гуморального статуса отметили значительную концентрацию компонентов комплемента (С3 – 3,1±0,48 и С4 – 0,6±0,124 мг/мл). Концентрация фактора некроза опухолей – 0,128±0,096. В то же время концентрации интерлейкина-1 и интерлейкина-8 находились в диапазоне 12,4±3,45 и 124,7±16,4 пг/мл соответственно. При исследовании исходного статуса факторов врожденного иммунитета кроликов определили его как несколько более активный, в сравнении с показателями человека. Данные об активности фагоцитов крови, взятой из капилляров десны несколько отличались от системных иммунологических критериев. Что касается показателей врожденного иммунитета в пульпе, то здесь более низкие показатели фагоцитарной активности в сравнении с показателями крови.

Развитие у кроликов экспериментального пульпита приводило к дисбалансу функционально-метаболической активности фагоцитарного звена иммунитета в крови, на системном уровне. После анализа таких изменений, был смоделирован опыт по применению препаратов способных скомпенсировать выявленные изменения не только системно, но и локально в пульпе зуба.

Ключевые слова: пульпиты, цитокины, антиоксидантный статус, интерлейкины.

IMMUNOLOGICAL STATUS OF THE DENTAL PULP AND ITS CHANGES AT ACUTE AND CHRONIC FORMS OF PULPITIS

A.E. BRUSENTOVA, I.N. PERETYAGINA, D.S. TISHKOV

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

Abstract. The authors were carried out a study of immune and antioxidant status of the dental pulp in people with pulpitis and in animals (rabbits) with experimental pulpitis. They determined the level of activity of phagocytes by an average of 90% (88,42±11,15) in people with pulpitis. Besides, the values of phagocytic numbers were quite low (0,9±0,34). Against this background, they registered high levels of oxygen-dependent bactericidal system, but at the same time integrated parameters of its functioning, functional reserve and the index of activity of phagocytes were extremely low – 6,9±6,1 and 1,04±0,25.

The authors noted a significant concentration of complement components (C3 – 3,1±0,48 and C4 – 0,6±0,124 mg / ml) in the study of humoral status. The concentration of tumor necrosis factor was 0.128±0.096. And the concentration of IL-1 and IL-8 were in the range of 12,4±3,45 and 124,7±16,4 pg / ml, respectively. The authors studied the initial status of the factors of innate immunity of rabbits and found that it was more active than in humans. Data on the activity of blood phagocytes of the gum capillaries were somewhat different from the systemic immunological criteria. The indicators of innate immunity in the pulp had lower levels of phagocytic activity in comparison with blood indices. The progress of experimental pulpitis in rabbits led to an imbalance of functional-metabolic activity of phagocytic immunity in the blood at the system level. After analyzing these changes, the authors modeled the experiment of the use of drugs able to compensate for the detected changes not only systemically but also locally in the dental pulp.

Key words: pulpitis, cytokines, antioxidant status, interleukins.

Большая распространённость и постоянный рост среди населения заболеваемости кариесом и его осложнений, роль данной патологии в формировании хронического одонтогенного очага инфекции в организме, трудности лечения и профилактики заболевания вызывают постоянный интерес к этой проблеме [2,5,7].

В последнее время появились новые работы, в которых рассмотрены вопросы классификации пульпита, приведены результаты отдаленных наблюдений, касающихся реакции пульпы на лекарственные препараты, пломбировочные материалы, протравку кислотами твердых тканей зуба, а также данные о состоянии пульпы при различных фоновых заболеваниях. Однако центральной проблемой, имеющей большое практическое значение, остается воспаление пульпы. В развитии воспаления пульпы зубов важную роль, наряду с нарушением микроциркуляции крови, играют медиаторы воспаления гуморального (калликреин-кининовая система, система комплимента и свертывания крови) и клеточного (полиморфно-ядерные лейкоциты, лаброциты, базофилы, тромбоциты, макрофаги, лейкоциты) происхождения [3]. Повреждение клеток и их органелл (митохондрий, лизосом) сопровождается снижением окислительно-восстановительного потенциала, что ведет к ацидозу и гиперосомии (увеличению осмотического давления в пульпе), приводящих к еще большему повреждению клеток, межклеточного вещества и нервных рецепторов пульпы [4].

Представляют интерес и сведения об участии нейромедиаторов в регуляции биологических процессов в развивающейся интактной и воспаленной пульпе зуба, таких как катехоламин, серотонин, гистамин [7,9,11]. В пульпе зуба обнаружены рецепторы к катехоламинам, серотонину, гистамину и ферменты, участвующие в их инактивации [5,10,12].

В настоящее время многие исследователи считают, что развитие воспалительного процесса в пульпе также связано с воздействием микроорганизмов [9]. Вместе с тем, для развития и исхода патологического процесса немаловажное значение имеют и другие факторы, в том числе иммунная защита организма [1,12].

Однако иммунным свойствам пульпы и в особенности участию ее в образовании антител в литературе уделяется мало внимания. Определение протяженности отростков одонтобластов в зубах крысы и человека проведено *J. Albin* [11] с

учетом утилизации специфических антител внутриклеточными элементами пульпы. Иммунологические свойства одонтобластов изучены с помощью поли- и моноклональных антител. Непрямая флюоресценция позволила автору установить, что происходит утилизация специфических антител внутриклеточными элементами клеток системы мононуклеарных макрофагов.

Изучая функции пульпы, обнаружено увеличение числа плазматических клеток при хронической форме пульпита. По-видимому, это связано с образованием антител. На основании данных, полученных с использованием методики «меченых лимфоцитов», подвергнута сомнению возможность превращения лимфоцитов в плазматические клетки [6,8]. Имеется мнение о возможности как ретикулогистогенного, так и лимфоцитарного пути развития плазматических клеток. Введенный внутриартериально антиген (инородный белок) определяется прежде всего в диффузной межклеточной субстанции соединительной ткани, а также в гистиоцитах и фагоцитирующих ретикулярных клетках.

Следует сказать, что в настоящее время большинством авторов признается антителообразовательная функция пульпы. Установлено участие пульпы в образовании антител. Однако в литературе недостаточно данных об иммунном статусе пульпы при воспалительных процессах в пульпе.

Доказано, что одним из условий, предрасполагающих к развитию осложнений кариеса, является иммунодефицит, что обуславливает необходимость учитывать состояние иммунитета при стоматологических вмешательствах [7].

Развитие этого важного направления является актуальным и перспективным для разработки патогенетически обоснованных новых способов фармакологической и нефармакологической коррекции иммунного, оксидантного, антиоксидантного статусов у больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями пульпы зуба.

Цель исследования – выявить степень и характер нарушений функции местного и системного иммунитета при острых и хронических заболеваниях пульпы. Исходя из цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Оценить характер и степень нарушений местного иммунитета при острых и хронических заболеваниях пульпы.

2. Выявить нарушения антиоксидантного статуса при острых и хронических заболеваний пульпы зуба.

3. Выявить степень и характер нарушений местного иммунитета (пульпы зуба) при экспериментальных острых и хронических пульпитах и разработать методы иммунокоррекции.

Материалы и методы исследования. Для оценки уровня активности фагоцитов и цитокинового статуса пульпы зуба мы использовали материал от 50 больных пульпитом, полученный при депульпировании, который помещался в 1 мл физиологического раствора или раствора Рингера. Затем, материал гомогенизировался и из него отбиралось по 1-2 капли (0,05-0,1 мл) раствора для определения фагоцитарной активности и числа (расчёт проводился на 25 клеток), по 1 капле для оценки НСТ стимулированного и спонтанного теста. Кроме этого, мы определяли цитокины крови (ИЛ-1,6,8,10, ФНО- α) и компоненты комплемента (С3-4). Количественная оценка уровней цитокинов и компонентов комплемента больных проводилась с помощью соответствующих наборов реагентов ТОО «Протеиновый Контур», г. Санкт-Петербург и ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для оценки уровня активности фагоцитов и цитокинового статуса пульпы зуба при экспериментальных пульпитах мы использовали материал – пульпу зуба кроликов при экспериментально смоделированных пульпитах, здоровую пульпу кроликов, полученный при депульпировании, кровь из уха кролика и десны.

Результаты и их обсуждение. У людей, больных пульпитом, в данном разведении гомогенизата мы определили уровень активности фагоцитов в среднем 90% (88,42 \pm 11,15). Причём значения фагоцитарного числа были достаточно низкими (0,9 \pm 0,34). Этот феномен можно объяснить нарушением оттока в микроциркуляторном русле пульпы при воспалении, что обусловлено особенностями её анатомического строения. На этом фоне мы зарегистрировали высокие показатели кислородзависимой бактерицидной системы, но при этом интегральные показатели её функционирования, функциональный резерв и индекс активности фагоцитов, были чрезвычайно низкими – 6,9 \pm 6,1 и 1,04 \pm 0,25. По нашему мнению, это обусловлено отсутствием конечного субстрата для их работы (бактериальных антигенов, например) на фоне значительного раздражения (высокий уровень ИЛ-8).

При исследовании гуморального статуса необходимо отметить значительную концен-

трацию компонентов комплемента (С3 – 3,1 \pm 0,48 и С4 – 0,6 \pm 0,124 мг/мл). Концентрация фактора некроза опухолей более чем в 2 раза превышала норму в крови (0,128 \pm 0,096). Уровень интерлейкина – 10 превышал норму крови лишь в 3-х пробах и находился на нижней границе нормы. Интерлейкин – 6 соответствовал, в среднем, верхним границам нормальных показателей в крови (36,3 \pm 9,12 пг/мл). В то же время концентрации интерлейкина-1 и интерлейкина-8 были достоверно выше значений нормы в периферической крови и находились в диапазоне 12,4 \pm 3,45 и 124,7 \pm 16,4 пг/мл соответственно.

При исследовании исходного статуса факторов врожденного иммунитета кроликов мы характеризуем его, как несколько более активный, в сравнении с показателями человека. Так, *фагоцитарная активность* (ФА) составляла более 80%, а фагоцитарное число достигало 20 единиц и в среднем составляло 15. Завершенность фагоцитоза была практически 100% и не опускалась ниже 90%. Что касается НСТ-теста, то значения НСТ-спонтанного теста были в диапазоне от 28 до 60 и в среднем составляли 45,5 единиц. НСТ-стимулированный тест был значительно более интенсивен в норме и был равен 75,5 \pm 3,2. Отсюда, высокие значения индекса стимуляции нейтрофилов 1,73 \pm 0,1 и функционального резерва нейтрофилов 27,3 \pm 1,2. Активность лизосомальных катионных белков составляла не более 15%, а миелопероксидазы 35 единиц.

Данные об активности фагоцитов крови, взятой из капилляров десны несколько отличались от системных иммунологических критериев. Так активность фагоцитов была 87 \pm 4,35%, а фагоцитарная активность 13 \pm 0,65 единиц. В то же время, завершенность фагоцитоза была незначительно ниже – 86,5 \pm 4,4%. Кислородзависимые бактерицидные системы в крови тканей десны в НСТ-тесте были менее активны – так прямые показатели НСТ-спонтанный и НСТ-стимулированный были 38,6 \pm 2,1 и 51,2 \pm 3,2 единиц соответственно, а интегральные значений – индекс стимуляции нейтрофилов и функциональный резерв нейтрофилов – 1,31 \pm 0,05 и 16,1 \pm 1,1. Уровень ЛКБ не превышал 14%. Показатели концентрации миелопероксидазы регистрировались на уровне 33 \pm 2,3 единицы.

Что касается показателей врожденного иммунитета в пульпе, то здесь нужно отметить более низкие показатели фагоцитарной активности в сравнении с показателями крови. В пульпе практически в 2 раза более низкие показатели фагоцитарного числа, тогда как за-

вершенность фагоцитоза в среднем была ниже на 10% в сравнении с кровью. Интересно, что НСТ-спонтанный и НСТ-стимулированные тесты по средним показателям практически не отличались от аналогичных в крови, а вот индекс стимуляции нейтрофилов и функциональный резерв нейтрофилов были достоверно ниже в фагоцитах пульпы. Что интересно, ЛКБ клеток в пульпе составляло в среднем $23,4 \pm 2,1\%$, а концентрация миелопероксидазы $56,1 \pm 2,6$.

При моделировании острого пульпита мы ожидали стабильных показателей фагоцитарной активности крови, учитывая локальный характер воспаления, но изучаемые показатели значительно отличались от исходных показателей. Так, практически на 12% была понижена фагоцитарная активность. Фагоцитарное число было ниже практически в 2 раза. В НСТ-тесте, было отмечено некоторое понижение уровня ферментов, как в спонтанном, так и в стимулированном варианте, но при расчете интегральных показателей – функционального резерва и индекса стимуляции нейтрофилов мы вновь отмечали дисбаланс, проявляющийся в повышении активности кислородзависимых бактерицидных систем. Неизменным, на уровне здоровых животных, оставался уровень катионных белков в нейтрофилах. Концентрация же миелопероксидазы в фагоцитах увеличивалась до уровня $65,3 \pm 4,5$.

Таким образом, развитие у кроликов экспериментального пульпита приводило к дисбалансу функционально-метаболической активности фагоцитарного звена иммунитета в крови, как не странно, на системном уровне.

Фагоциты пульпы, в отличие от фагоцитарных клеток крови были более активны. Так, фагоцитарная активность составляла более 90%, а фагоцитарное число превышало аналогичный показатель вдвое. Завершенность фагоцитоза достоверно превышала показатели интактной группы. Это сопровождалось к концу опыта более высокими, чем в контроле, показателями спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Вследствие данного факта в опытной группе значительно снизились показатели функционального резерва индекса стимуляции нейтрофилов. При изучении же состояния кислороднезависимых бактерицидных систем нейтрофилов к концу срока эксперимента наблюдались более низкие (ниже значений группы сравнения) значения содержания лизосомально-катионных белков и более высокая концентрация миелопероксидазы.

При исследовании показателей активности фагоцитов крови взятой из тканей десны при пульпите было установлено, что происходит

снижение активности фагоцитов, их переваривающей активности и завершенности фагоцитоза. При этом результаты НСТ-спонтанного и стимулированного тестов выросли более чем на 10%, но их интегральные показатели свидетельствовали о пределе кислородзависимой активности фагоцитов. За счет этого произошло увеличение в два раза процента лизосомальных катионных белков. Уровень миелопероксидазы вырос незначительно.

После анализа таких изменений, нами был смоделирован опыт по применению препаратов способных скомпенсировать выявленные изменения не только системно, но и локально в пульпе зуба. Такими препаратами нами были выбраны Полиоксидоний и Липоксид.

Так, Полиоксидоний – препарат, который не только восстанавливает иммунный статус человека, но связывает и выводит токсины из организма.

Успех Полиоксидония обусловлен его высокой клинической эффективностью при различных заболеваниях, связанных с нарушениями иммунной системы, особенно при хронических инфекционно-воспалительных процессах любой этиологии и любой локализации.

Полиоксидоний обладает не только иммуномодулирующими, но и мощными антитоксическими свойствами: он как губка сорбирует на своей поверхности различные вредные вещества и удаляет их из организма.

Кроме того, было доказано ещё одно важное свойства Полиоксидония: он удаляет из организма активные радикалы кислорода и продукты перекисного окисления липидов, играющие существенную роль в развитии системного воспаления. Совокупность иммуномодулирующих, детоксикационных и антиоксидантных свойств лежит в основе эффективности Полиоксидония при лечении не только хронических, но и острых заболеваний.

Выводы. Всё вышеперечисленное свидетельствует об активной декомпенсации воспалительного процесса в пульпе зуба. Высокий уровень ряда цитокинов ответственных за развёртывание воспаления (ИЛ-1,6,8, ФНО- α) и усиление активности присутствующих фагоцитов в условиях нарушения оттока крови из зоны воспаления лишь усугубляют патологический процесс. А высокая концентрация компонентов комплемента также указывает на проблемы не только с оттоком крови и механическим «вымыванием» различных субстанций из зоны воспаления, но и в совокупности с морфофункциональной активностью макрофагов (усилением продукции провоспалительных цитокинов, увеличением фаго-

цитарной активности и числа) на наличие антигенной детерминанты, на которую и развивается иммунный ответ. Этот факт позволяет предположить, что пациентам с высоким риском развития пульпита или с уже развившимся пуль-

питом необходимо назначение медикаментозных средств, улучшающих кровоснабжение пульпы и обладающих возможностью локальной иммунокоррекции.

Литература

References

1. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология: учебник для вузов. М.: МИА, 2007. 560 с.
2. Брусенцова А.Е., Перетягина И.Н. Иммунологический статус пульпы зуба при экспериментальных острых и хронических формах пульпита // «Университетская наука: теория, практика, инновации». Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ, сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН Курск. 2009. Т. 1. С. 103–104.
3. Брусенцова А.Е., Перетягина И.Н., Тишков Д.С. Изучение иммунологии пульпы зуба в эксперименте на животных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 12. С. 292–291.
4. Брусенцова А.Е., Перетягина И.Н. Пульпа зуба ее роль в понятии «качество жизни // «Молодежная наука и современность» Материалы 75-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 75 – летию КГМУ. Курск, 2010. Часть 2. С. 106.
5. Дедеян С.А., Дедеян В.Р. Опыт клинического применения препарата «Пульпотек» при лечении пульпитов временных и постоянных моляров методом витальной пульпотомии // Новое в стоматологии. 2006. №3. С. 53.
6. Иванов В.С., Винниченко Ю.Л., Иванова Е.В. Воспаление пульпы зуба. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 264 с.
7. Перетягина И.Н., Брусенцова А.Е., Тишков Д.С. Препараты для иммунокоррекции при экспериментальных пульпитах // Успехи современного естествознания. 2014. № 12 (3). С. 288–289.
8. Московский А.В., Любовцева Л.А., Шумский А.В. Клинико-иммунологическое обследование пациентов при патологии зубов и пародонта // Динамика исследований: материалы IV международной науч.-практ. конф. София: Изд-во «Бял Град-БГ», 2008. С. 17–19.
9. Московский А.В., Любовцева Л.А. Характеристика структур пульпы зуба, содержащих биогенные амины в норме и при патологии (люминесцентно-гистохимическое исследование) // Морфология. 2008. № 4. С. 41–45.
10. Московский А.В., Любовцева Л.А., Шумский А.В. Клиническая морфология и иммунология пульпы зуба (монография). Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2008. 276 с.
11. Bergenholtz G., Horsted-Bindslev P., Reit C. Textbook of endontology. Blackwell Publishing Ltd, 2010. P. 25–278.
12. Taubman M.A., Valverde P., Han X., Kawai T. Immune response: the key to- bone resorption in periodontal disease // J. Periodontal. 2005. Vol. 76, № 11. P. 2033–2041.

1. Borovskiy EV. Terapevticheskaya stomatologiya: uchebnik dlya vuzov. Moscow: MIA; 2007. Russian.
2. Brusentsova AE, Peretyagina IN. Immunologicheskii status pul'py zuba pri eksperimental'nykh ostrykh i khronicheskikh formakh pul'pita. «Universitetskaya nauka: teoriya, praktika, innovatsii». Sbornik trudov 74-y nauchnoy konferentsii KGMU, sessii Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN i otdeleniya RAEN Kursk. 2009;1:103-4. Russian.
3. Brusentsova AE, Peretyagina IN, Tishkov DS. Izuchenie immunologii pul'py zuba v eksperimente na zhivotnykh. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;12:292-1. Russian.
4. Brusentsova AE, Peretyagina IN. Pul'pa zuba ee rol' v ponyatii «kachestvo zhizni. «Molodezhnaya nauka i sovremennost'» Materialy 75-y Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 75 – letiyu KGMU. Kursk; 2010. Chast' 2. Russian.
5. Dedeyan SA, Dedeyan VR. Opyt klinicheskogo primeneniya preparata «Pul'potek» pri lechenii pul'pitov vremennykh i postoyannykh molyarov metodom vital'noy pul'potomii. Novee v stomatologii. 2006;3:53. Russian.
6. Ivanov VS, Vinnichenko YuL, Ivanova EV. Vospalenie pul'py zuba. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. Russian.
7. Peretyagina IN, Brusentsova AE, Tishkov DS. Pre-paraty dlya immunokorreksii pri eksperimen-tal'nykh pul'pitakh. Uspekhi sovremennogo estestvo-znaniya. 2014;12(3):288-9. Russian.
8. Moskovskiy AV, Lyubovtseva LA, Shumskiy AV. Kliniko-immunologicheskoe obsledovanie patsientov pri patologii zubov i parodonta. Dinamika issledovaniy: materialy IV mezhdunarodnoy nauch.-prakt. konf. Sofiya: Izd-vo «Byal Grad-BG»; 2008. Russian.
9. Moskovskiy AV, Lyubovtseva LA. Kharakteristika struktur pul'py zuba, sodержashchikh biogennye aminy v norme i pri patologii (lyuminestsentno-gistokhimicheskoe issledovanie). Morfologiya. 2008;4:41-5. Russian.
10. Moskovskiy AV, Lyubovtseva LA, Shumskiy AV. Klinicheskaya morfologiya i immunologiya pul'py zuba (monografiya). Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta; 2008. Russian.
11. Bergenholtz G., Horsted-Bindslev P., Reit C. Textbook of endontology. Blackwell Publishing Ltd; 2010.
12. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to- bone resorption in periodontal disease. J. Periodontal. 2005;76(11):2033-41.

**КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСТАНТНОГО СТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ
АУТОТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ**

А.Н. ИВАНОВ, О.В. МАТВЕЕВА, И.Е. ШУТРОВ, Д.Д. ЛАГУТИНА,
А.С. ФЕДОННИКОВ, Д.М. ПУЧИНЬЯН, М.Н. КОЗАДАЕВ, И.А. НОРКИН

*Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
ул. Чернышевского, 148, Саратов, Россия, 410002, e-mail: lex558452@rambler.ru*

Аннотация. В статье представлены данные о биостимулирующих эффектах аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на микроциркуляцию. В условиях эксперимента на 35 белых крысах проведена оценка морфологических изменений полнослойного кожного лоскута при аутотрансплантации и его стимулирующее действие на микроциркуляцию. Показано, что при подкожной трансплантации аутологичного полнослойного кожного лоскута происходит локальное увеличение перфузии. Одновременно с этим возникают морфологические изменения зоны трансплантации, которые проявляются локальной воспалительной реакцией, дегенеративными изменениями эпидермиса и истончением дермы аутотрансплантата. Характерными изменениями состава клеточных популяций дермы аутотрансплантата являются повышение количества фибробластов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов. Обнаружено, что к 21 суткам эксперимента происходит значительное истончение аутотрансплантата, сопровождающееся полным либо частичным разрушением его эпидермиса. При этом клеточный состав дермы не претерпевает значительных изменений в период с 7-х по 21 сутки. Аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута в области холки животных вызывает активацию кровотока кожи тыла поверхности стопы, что свидетельствует о дистантном стимулирующем влиянии на микроциркуляцию, которое выражено на 7-е сутки и нивелируется к 21 суткам эксперимента. В статье также обсуждаются возможные механизмы реализации биостимулирующих эффектов кожного аутотрансплантата на микроциркуляцию.

Ключевые слова: аутотрансплантация, кожный лоскут, биостимуляция, микроциркуляция.

**CELLULAR MECHANISMS OF SKIN AUTOGRAFT DISTANT STIMULATING EFFECT ON
MICROCIRCULATION**

A.N. IVANOV, O.V. MATVEEVA, I.E. SHUTROV, D.D. LAGUTINA,
A.S. FEDONNIKOV, D.M. PUCHIN'YAN, M.N. KOZADAEV, I.A. NORKIN

*Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics,
Chernyshevsky str., 148, Saratov, Russia, 410002, e-mail: lex558452@rambler.ru*

Abstract. The article deals with the biostimulating effects of skin flap autologous transplantation on the microcirculation. Local blood flow, morphological changes in the skin flap during its autotransplantation and distant stimulating effect on the microcirculation were evaluated experimentally on 35 white rats. It is shown that subcutaneous transplantation of autologous skin flap promoted a local increase in perfusion. Concurrently, there are morphological changes in the area of transplantation, manifested by local inflammatory response, degenerative changes in the epidermis and dermis thinning of the autograft. The most typical changes in the cell populations of autograft dermis were fibroblasts, eosinophils, lymphocytes and macrophages increase. It was found that on the 21st day of the experiment thickness of the autograft decreased, accompanied by total or partial epidermis destruction. At the same time, the cellular population of dermis did not undergo significant changes during the period from the 7th to the 21st day of the experiment. Autotransplantation skin flap in the interscapular region caused the blood flow activation in the rear foot surface skin. This suggests a distant stimulating effect on the microcirculation. The distant stimulating effect of autograft on the microcirculation in animals showed up on the 7th day, and reduced up to the 21st day of the

experiment. The possible mechanisms of distant bio-stimulating effects of the skin autograft on the microcirculation are also discussed.

Key words: autologous transplantation, skin flap, biostimulation, microcirculation.

Микроциркуляторные нарушения являются неотъемлемым компонентом развития различных заболеваний и патологических процессов [1,2]. В этой связи разработка новых способов коррекции микроциркуляции представляет актуальную проблему современной медицины, успешное решение которой имеет не только научное, но и практическое значение.

Физиологическим источником регуляторов состояния микроциркуляторного русла являются собственные ткани организма. Это обуславливает перспективы использования тканевой терапии в качестве основы для разработки методов физиологической биостимуляции микроциркуляции [4,5]. Ранее нами было продемонстрировано дистантное стимулирующее влияние аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) на микроциркуляцию в условиях нормальной и нарушенной иннервации [1]. Однако механизмы, лежащие в основе данного эффекта, на сегодняшний день не изучены.

Цель исследования – изучить морфологические изменения аутотрансплантированного кожного лоскута и оценить их взаимосвязи с дистантным стимулирующим действием на микроциркуляцию.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 35 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. Эксперименты на животных проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР от 12 августа 1977 года № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и Женевской конвенцией «*International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals*» (Geneva, 1990).

Всем животным за 5 минут до проведения манипуляций вводили внутримышечно комбинацию золетила («*Virbac Sante Animale*», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («*Interchemie*», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг массы тела для достижения наркоза. Животные были разделены на 2 группы: контрольную – 12 интактных крыс и опытную – 23 крысы, которым выполнялась АТПКЛ.

Полнослойный кожный лоскут размером 0,1% от площади поверхности тела иссекали в области холки на депилированном участке кожи в асептических условиях. Иссеченный лоскут поочередно обрабатывали 3%-ным раствором перекиси водорода, 70%-ным этиловым спиртом и изотоническим раствором хлорида натрия с целью удаления разрушенных клеток и дезинфекции. В ране между кожей и собственной фасцией формировали канал, в который помещали обработанный лоскут. Для фиксации лоскута в сформированном канале рану ушивали послойно наглухо.

Для проведения морфологического исследования проводили забор мягких тканей области АТПКЛ на 7-е (у 8 особей) и 21-е сутки (у 15 особей) эксперимента. В качестве контроля использовали образцы кожи 12 интактных животных. Материал для морфологического исследования фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина (ООО «Биовитрум», Россия), обезжизивали в спиртах восходящей плотности, заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином Майера (ООО «Биовитрум», Россия) и эозином (ООО «Биовитрум», Россия). Для покрытия срезов применяли монтирующую среду *Bio-Mount*.

Исследование препаратов проводили при помощи микроскопа *Axiolmager Z2* (Carl Zeiss, Германия), оценивая структуру, состояние микроциркуляторного русла, лейкоцитарную инфильтрацию окружающих аутотрансплантат мягких тканей (дермы и гиподермы), состояние эпидермиса и дермы аутотрансплантата. При оценке динамики состава клеточной популяции дермы аутотрансплантата определяли количество фибробластов, фиброцитов, нейтрофильных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов, а также лимфоцитов в поле зрения при увеличении $\times 400$.

Микроциркуляцию исследовали у 15 животных, которым была выполнена АТПКЛ, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора «ЛАКК-ОП» (производство НПП «Лазма», Россия) и программы *LDF 3.0.2.395*. Световодный зонд располагали на коже тыльной поверхности стопы и

над областью аутотрансплантации. Регистрацию ЛДФ-грамм выполняли на 7-е и 21-е сутки после АТПКЛ. В качестве контроля использованы ЛДФ-граммы, зарегистрированные у этих же животных перед выполнением АТПКЛ. При исследовании микроциркуляции определяли показатель перфузии в перфузионных единицах, а также нормированные амплитуды эндотелиальных (0.01-0.076 Гц), нейрогенных (0.076-0.2 Гц) и миогенных (0.2-0.74 Гц) осцилляций.

Статистическую обработку осуществляли средствами программы *Statistica 10.0*. Проверили гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался *U*-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывались *Z*-критерий и показатель достоверности *p*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что на 7-е сутки эксперимента в области АТПКЛ увеличивается перфузия кожи (табл. 1). Одновременно с этим выявлено повышение нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний (табл. 1).

В ходе морфологического исследования установлено, что на 7-е сутки после аутотрансплантации в тканях, прилежащих к кожному лоскуту, – дерме и гиподерме отмечается полнокровие сосудов как артериального, так и венозного русла. Обнаруживаются мелкоочаговые кровоизлияния. Вокруг аутотрансплантата имеется большое количество фибробластов. Между аутотрансплантатом и окружающей его соединительной тканью в большинстве случаев отмечаются отеки.

Структура эпидермиса аутотрансплантата у всех животных претерпевает значительные дегенеративные изменения – отмечаются участки некроза, кератоза, истончения до 1-2-х рядов клеток. При этом дерма аутотрансплантата частично сохраняет свое гистологическое строение, содержит неизмененные волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. В отдельных участках дермы обнаруживаются мелкоочаговые кровоизлияния. При анализе клеточных популяций дермы обнаружено стати-

стически значимое увеличение по сравнению с контролем количества фибробластов (табл. 2). При этом количество фиброцитов не претерпевает значимых изменений по сравнению с контролем (табл. 2). Вместе с тем, отмечается увеличение содержания в дерме лейкоцитов по сравнению с контрольными препаратами (табл. 2). Отличительной особенностью является увеличение количества эозинофилов в среднем до 6 клеток в поле зрения, в отдельных полях зрения – до 10. Также обнаруживаются единичные нейтрофилы. Среди агранулоцитов в дерме аутотрансплантата выявлены клетки моноцитарно-макрофагального ряда – гистиоциты и макрофаги, а также лимфоциты, включая единичные плазматические клетки (табл. 2).

Таблица 1

Изменения микроциркуляции в области ауто-трансплантации полнослоного кожного лоскута

Показатели	Контроль (n=15)	АТПКЛ (n=15)		
		7 сутки	21 сутки	
Показатель перфузии, перф. ед.	10.25 (9.4;11.1)	18.9 (16.4;21.1) $p_1=0.000028$.	17.65 (16.2;18.55) $p_1=0.000017$; $p_2=0.370845$.	
Нормированные амплитуды	эндотелиальных колебаний, отн. ед.	18.7 (16.4;22.5)	15.9 (12.5;17.9) $p_1=0.060470$.	16.1 (14.69;17.3) $p_1=0.129188$; $p_2=0.506721$.
	нейрогенных колебаний, отн. ед.	6.03 (5.48;6.69)	11.5 (7.96;12.7) $p_1=0.000103$.	12.6 (10.28;18.17) $p_1=0.000017$; $p_2=0.236585$.
	миогенных колебаний, отн. ед.	6.19 (5.89;6.88)	7.79 (6.52;9.67) $p_1=0.003661$.	7.57 (6.42;11.64) $p_1=0.042189$; $p_2=0.976970$.

Примечания: приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1 , p_2 – по сравнению с контролем и 7 сутками после АТКЛ

При анализе микроциркуляции кожи тыльной поверхности стопы на 7-е сутки после АТПКЛ выявлено увеличение перфузионного показателя на 11.6% по сравнению с контролем (табл. 3). Это свидетельствует о том, что АТПКЛ способна оказывать стимулирующее действие на систему микроциркуляции. Кроме того, обнаружено, что через 7 дней после АТПКЛ в подкожную клетчатку межлопаточной области

происходит изменение активных механизмов модуляции кровотока кожи тыльной поверхности стопы, что выражается статистически значимым увеличением нормированных амплитуд нейтрогенных колебаний (табл. 3).

Таблица 2

Динамика клеточных популяций дермы аутотрансплантата

Популяции клеток	Контроль (n=12)	АТПКЛ	
		7 сутки (n=8)	21 сутки (n=15)
Фибробласты	42 (27;52)	121 (108;143) $p_1=0.000248$	104(60;182) $p_1=0.000077$; $p_2=0.317059$
Фиброциты	18 (13;23)	25 (17;32) $p_1=0.417888$	21(14;32) $p_1=0.558185$; $p_2=0.796252$
Нейтрофилы	0 (0;0)	2 (1;5) $p_1=0.018617$	1(0;4) $p_1=0.005414$; $p_2=0.628299$
Эозинофилы	0 (0;0)	6 (4;8) $p_1=0.000248$	3(2;8) $p_1=0.000016$; $p_2=0.332922$
Лимфоциты	0 (0;2)	8 (5;12) $p_1=0.00908$	13 (5;19) $p_1=0.000034$; $p_2=0.220032$
Макрофаги	0 (0;0)	3 (1;7) $p_1=0.012162$	1 (1;3) $p_1=0.001393$; $p_2=0.401388$

Примечания: те же, что и в табл. 1.

Таблица 3

Изменения микроциркуляции кожи стопы после аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута

Показатели	Контроль (n=15)	АТПКЛ (n=15)	
		7 сутки	21 сутки
Показатель перфузии, перф. ед.	11.6 (10.1;13.3)	12.95 (12.2;15.5) $p_1=0.023271$.	13.5 (11.1;14.45) $p_1=0.118421$; $p_2=0.355612$.
Нормированные амплитуды	Эндотелиальных колебаний, отн. ед.	13.01 (10.3;17.9)	13.3 (12.2; 17.6) $p_1=0.479239$.
	Нейрогенных колебаний, отн. ед.	11.3 (10.5;12.6)	14.4 (12.9;20.15) $p_1=0.017955$.
	миогенных колебаний, отн. ед.	6.46 (5.01;7.88)	7.71 (5.47;8.15) $p_1=0.231901$.
			13.76 (10.9;18.1) $p_1=0.574701$; $p_2=0.930988$.
			10.8 (9.35;13.26) $p_1=0.778413$; $p_2=0.053099$.
			6.58 (5.78;8.73) $p_1=0.751117$; $p_2=0.750832$.

Примечания: те же, что и в табл. 1.

Таким образом, установлено, что через 7 дней АТПКЛ вызывает локальную гиперемию и оказывает дистантное стимулирующее влияние

на систему микроциркуляции. При этом в эпидермисе аутотрансплантата уже на 7-е сутки начинаются дегенеративные изменения, а дерма умеренно инфильтрируется лейкоцитами. В составе лейкоцитарной инфильтрации дермы наиболее выражено увеличение эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов. Наличие дегенеративных изменений в аутотрансплантате обуславливает возможность рассматривать его ткани в качестве потенциального источника веществ, способных оказывать стимулирующее действие на микроциркуляцию. К числу таких веществ могут быть отнесены регуляторные пептиды (цитомедины) и олигосахариды гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, межклеточного матрикса. Известно, что цитомедины выделяются различными тканями организма и способны оказывать дистантные неспецифические эффекты на системы гемостаза, иммунитета, перекисное окисление липидов [6]. Вместе с тем, было показано, что олигосахариды гликозаминогликанов оказывают стимулирующее влияние на кровоток и ангиогенез [8].

Наличие умеренной лейкоцитарной инфильтрации перифокальной зоны и дермы аутотрансплантата позволяет предполагать, что дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию может быть реализован за счет цитокинов, выделяемых эозинофилами, лимфоцитами, макрофагами. Недавние исследования свидетельствуют что циркулирующие эозинофилы являются важным прогностическим фактором при ишемическом инсульте, а их количество коррелирует с исходами данной патологии. Высокое содержание эозинофилов в крови ассоциировано с более полным восстановлением неврологического дефицита. Авторы полагают, что такая корреляция может быть обусловлена способностью эозинофилов выделять факторы роста и метаболизировать ряд медиаторов воспаления [9]. Следует также отметить, что миграция эозинофилов в ткани и их накопление индуцируются дегрануляцией и выделением тучными клетками гистамина, который является мощным вазодилататором [7]. В этой связи присутствие большого количества эозинофилов в тканях аутотрансплантата может быть обусловлено повышением выделения гистамина, посредством которого может быть реализован дистант-

ный вазодилатирующий эффект. Макрофаги также способны выделять широкий спектр биологически активных веществ, оказывающих вазодилататорное действие. Так, показано, что в условиях гипоксии макрофаги значительно увеличивают продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3].

На 21-е сутки эксперимента в области ауто-трансплантации сохраняется повышенная перфузия кожи. При этом также, как и на 7-е сутки эксперимента, отмечается увеличение амплитуд нейрогенных и миогенных осцилляций кровотока (табл. 1).

В ходе морфологического анализа препаратов, полученных на 21-е сутки после оперативного вмешательства, обнаружено, что в перифокальной зоне ауто-трансплантата имеется полнокровие сосудов артериального и венозного русла. В подкожной клетчатке в зоне ауто-трансплантации отмечается разрастание бурой жировой ткани. Ауто-трансплантат окружен рыхлой соединительной тканью с большим количеством фибробластических элементов. Соединительная ткань, окружающая ауто-трансплантат, содержит множество тонкостенных полнокровных сосудов, в ее составе обнаруживаются располагающиеся диффузно небольшие скопления лейкоцитов. Лейкоцитарная инфильтрация перифокальной зоны трансплантата представлена как гранулоцитами – единичными нейтрофилами и эозинофилами в количестве до 5 штук в поле зрения, так и агранулоцитами – лимфоцитами, плазматическими клетками, единичными гистиоцитами и макрофагами.

К 21 суткам эксперимента обнаружено, что ауто-трансплантат истончается. У двух животных данной группы в нем отсутствует эпидермис. У 30% животных ауто-трансплантат имеет участки с сохраненным, но резко истонченным эпидермисом и участки, где эпидермис отсутствует. В участках ауто-трансплантата, не имеющих эпидермиса, обнаруживаются единичные многоядерные клетки (клетки инородных тел) или гранулемы, состоящие в основном из многоядерных клеток, а также небольшого количества гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов. У 60% животных в составе ауто-трансплантата различимы резко истонченный эпидермис и дерма. При этом в отдельных участках эпидермиса отмечаются дегенеративные изменения с присутствием гигантских многоядер-

ных клеток, гистиоцитов, эозинофилов. Толщина дермы ауто-трансплантата в препаратах значительно варьирует. В дерме присутствуют полнокровные сосуды артериального и венозного русла. В некоторых сосудах отмечается активация и пролиферация эндотелиальных клеток. В составе дермы иногда обнаруживаются дегенерирующие или неизмененные волосяные фолликулы. В некоторых дегенерирующих волосяных фолликулах присутствуют гигантские многоядерные клетки. Кроме того, в дерме формируются гранулемы, образованные гигантскими многоядерными клетками. При анализе клеточных популяций дермы выявлено, что количество фибробластов значительно превышает контрольные значения (табл. 2). При этом количество фиброцитов не имеет статистически значимых различий с контролем (табл. 2). Дерма ауто-трансплантата умеренно инфильтрирована лейкоцитами. В составе лейкоцитарной инфильтрации встречаются единичные нейтрофилы, сохраняется повышенное содержание эозинофилов – в среднем 3, а в отдельных препаратах – до 5-8 в поле зрения (табл. 2). Также в составе лейкоцитарной инфильтрации дермы присутствуют лимфоциты, плазмциты и единичные клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Следует отметить, что клеточные популяции дермы ауто-трансплантата не претерпевают значимой динамики по сравнению с 7 сутками эксперимента (табл. 2).

В отличие от 7-х суток, на 21-е сутки после АТПКЛ отмечается лишь тенденция, не достигающая статистической значимости, к увеличению показателя перфузии кожи тыльной поверхности стопы по сравнению с контрольными значениями (табл. 3). Вместе с тем, на 21-е сутки эксперимента происходит восстановление исходной нормированной амплитуды нейрогенных колебаний. Перфузионный показатель и амплитуды нейрогенных колебаний кровотока в этот период значительно варьируют, поэтому квартиль-диапазоновых значений перекрывают варибельность данных параметров как в группе контроля, так и у животных на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

Таким образом, установлено, что на 21-е сутки эксперимента сохраняется локальная гиперемия в области АТПКЛ. К 21 суткам значительная часть эпидермиса ауто-трансплантата разрушается, его дерма также истончается.

Клеточные популяции дермы не претерпевают значительных изменений. Вместе с тем, к 21 суткам нивелируется дистантный стимулирующий эффект АТПКЛ на микроциркуляцию. Уменьшение дистантного биостимулирующего влияния АТПКЛ может быть обусловлено уменьшением выделения биологически активных веществ собственно тканями трансплантата, вследствие разрушения эпидермиса и истончения дермы. Вместе с тем, морфологических и функциональных признаков локального угнетения воспалительной реакции в области АТПКЛ не обнаруживается, поэтому вторым возможным механизмом нивелирования дистантного стимулирующего эффекта является активация по принципу отрицательной обратной связи регуляторных механизмов микроциркуляторного русла конечности, препятствующих сдвигам перфузии. Такая отрицательная обратная связь может быть реализована метаболитами (дыхательные газы, питательные вещества, продукты обмена веществ), которые оказывают выраженное регуляторное влияние на микроциркуляцию [2]. В этой связи длительное поддержание повышенной перфузии микроциркуляторного русла конечности у здоровых животных на фоне отсутствия факторов, способствующих увеличению потребности в кровоснабжении, является метаболически нецелесообразной. Реализацию этого механизма подтверждают опубликованные ранее данные, согласно которым у животных с нарушенной иннервацией конечности, то есть в условиях денервационной гиперчувствительности и гипоперфузии, дистантное стимулирующее влияние АТПКЛ на микроциркуляцию со-

храняется и на 21-е сутки [1].

Выводы:

1. При аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута происходит локальное увеличение перфузионного показателя, нормированных амплитуд в нейрогенном и миогенном диапазоне с 7-х по 21-е сутки эксперимента.

2. Морфологические изменения зоны трансплантации проявляются локальной воспалительной реакцией, дегенеративными изменениями эпидермиса и истончением дермы аутотрансплантата. Характерными изменениями мисостава клеточных популяции дермы аутотрансплантата являются повышение количества фибробластов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов.

3. Выраженность морфологических изменений аутотрансплантата неодинаковы на 7 и 21-е сутки. На 21-е сутки происходит более выраженное разрушение эпидермиса и истончение дермы. При этом клеточные популяции дермы аутотрансплантата не претерпевают значительных изменений состава в период с 7-х по 21-е сутки эксперимента.

4. Аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута оказывает дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию, которое более выражено на 7-е сутки и нивелируется к 21 суткам эксперимента. Биостимулирующее действие аутотрансплантата может быть обусловлено факторами, выделяющимися при разрушении тканей аутотрансплантата, или биологически активными веществами, секретируемыми эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами.

Литература

1. Иванов А.Н., Шутров И.Е., Норкин И.А. Ауто-трансплантация полнослойного кожного лоскута как способ биостимуляции микроциркуляции в условиях нормальной и нарушенной иннервации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14, № 3. С. 59–65.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 256 с.
3. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. 2008. Т. 6, №4. С. 31–39.
4. Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т., Галимова В.У.

References

- Ivanov AN, Shutrov IE, Norkin IA. Autotransplantation of a full-thickness skin flap as a method of biostimulation of microcirculation in conditions of normal and disturbed innervation // Regional blood circulation and microcirculation. 2015;14(3):59-65. Russian.
- Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of microcirculation of blood. Handbook for doctors. Moscow: Meditsina; 2005. Russian.
- Monastyrskaya EA, Lyamina SV, Malyshev IYu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology // Pathogenesis. 2008;6(4):31-9. Russian.
- Muldashev ER, Nigmatullin RT, Galimova VU. Kontsept-

- Концепция регенеративной медицины «Аллоплант» // Новейшие методы клеточных технологий в медицине. Новосибирск, 2014. С 10.
5. Пасечникова Н.В., Мальцев Э.В., Сотникова Е.П., Мороз О.А. Препараты тканевой терапии. Часть 2. Наиболее широко применяющиеся представители // Офтальмологический журнал. 2011. № 4 (441). С. 83–91.
Pasechnikova NV, Mal'tsev EV, Sotnikova EP, Moroz OA. Preparaty tkanevoy terapii. Chast' 2. Naibolee shiroko primenyayushchiesya predstaviteli. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2011;4(441):83-91. Russian.
 6. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Кузник Б.И., Кохан С.Т. Сравнительное влияние полипептидов эндометрия и тималина на некоторые показатели иммунитета и гемостаза в опытах in vitro и in vivo // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 156–159.
Anokhova LI, Pateyuk AV, Kuznik BI, Kokhan ST. Sravnitel'noe vliyanie polipeptidov endometriya i timalina na nekotorye pokazateli immuniteta i gemostaza v opytakh in vitro i in vivo. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2011;6:156-9. Russian.
 7. Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption in vivo / Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T. [et al.] // PLoS One. 2015. V. 10, № 7. P. e0132367.
Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, et al. Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption in vivo. PLoS One. 2015;10(7):e0132367.
 8. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis / Gao F, Liu Y, He Y. [et al.] // Matrix Biol. 2010. V. 29, № 2. P. 107–116.
Gao F, Liu Y, He Y, et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. Matrix Biol. 2010;29(2):107-16.
 9. The role of eosinophils in stroke: a pilot study / Guo L.B., Liu S., Zhang F. [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. V. 19, № 19. P. 3643–3648.
Guo LB, Liu S, Zhang F, et al. The role of eosinophils in stroke: a pilot study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015;19(19):3643-8.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОКСИГЕНОБАРОТЕРАПИИ НА ЭРИТРОПОЭЗ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

Н.С. СОЗОНОВА, А.Л. ЧЕРНОВА, И.П. ЛАЗАРЕВ, Т.П. ШЕВЛЮКОВА

*Тюменский государственный медицинский университет,
ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия, e-mail: buch_2006_76@mail.ru*

Аннотация. Несмотря на значительные успехи в области профилактики и лечения анемии, проблема железодефицитных состояний не теряет своей актуальности, а коррекция этого осложнения гестации продолжает оставаться одним из приоритетных направлений в современном акушерстве. Очевидно, что одной из актуальных задач акушерства на современном этапе остается поиск новых, высокоэффективных средств и способов лечения анемии при беременности. В последние годы в клинической медицине всё более широкое распространение получает метод гипербарической оксигенации, но сведения о его влиянии на эритропоэз и обмен железа недостаточны и весьма противоречивы. Обследовано и пролечено 67 беременных с железодефицитной анемией и 60 беременных с анемией хронических заболеваний. 49 соматически здоровых беременных составили контрольную группу. Предложен метод комплексного лечения анемии у беременных, включающий хроноферротерапию и гипербарическую оксигенацию. При сочетании оксигенотерапии с препаратами железа клинический эффект реализуется через влияние эритропоэтина на резервное и транспортное железо. Вследствие усиленного эритропоэза, в условиях адекватного снабжения железом, повышается уровень гемоглобина, растут показатели гематокрита и эритроцитов, что достоверно больше, чем при лечении только препаратами железа. Установлено, что оксигенобаротерапия у беременных с анемией хронических заболеваний способствует повышению титра эритропоэтина, продукции эритроцитов и утилизации железа клетками-мишенями. Констатирован оптимальный курс оксигенобаротерапии при анемии у беременных – 5 сеансов (время компрессии – 10 минут, время экспозиции – 40 минут, время декомпрессии – 10 минут) по 40 минут чистого медицинского кислорода при давлении 1,3-1,4 ата в утренние и полуденные часы (с 8 до 13 часов).

Ключевые слова: беременность, эритропоэз, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, оксигенобаротерапия.

MECHANISMS OF OXYGENOBAROTHERAPY EFFECTS ON ERYTHROPOIESIS AND THE IRON EXCHANGE IN THE PREGNANT WOMEN WITH ANEMIA

N. S. SOZONOVA. A.L. CHERNOVA, I.P. LAZAREV, T.P. SHEVLYUKOVA

Tyumen State Medical University, Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

Abstract. Despite significant advances in prevention and treatment of anemia, the problem of iron deficiency doesn't lose the relevance, and correction of this complication of a gestation continues to remain one of the priority directions in modern obstetrics. It is obvious that one of actual problems of obstetrics in the present stage still remains search of new, highly effective means and ways of treatment of anemia at pregnancy. In recent years a widespread method of hyperbaric oxygenation gets in clinical medicine. But data on its effects on erythropoiesis and an exchange of iron are insufficient and very contradictory. 67 pregnant women with iron deficiency anemia and 60 pregnant women with anemia of chronic diseases are surveyed and treated. 49 somatic healthy pregnant women made control group. The method of complex treatment of anemia of pregnant women includes a chronoferro-therapy and hyperbaric oxygenation. At an oxygenotherapy combination to iron preparations the clinical effect is realized through influence of an erythropoietin on reserve and transport iron. Due to the enhanced erythropoiesis under conditions of adequate iron supply,

hemoglobin is increased, hematocrit and red blood cells increase, which was significantly more than just the treatment of iron preparations. It is established that the oxygenobarotherapy of pregnant women with anemia of chronic diseases promotes increase of a titer of erythropoietin, production of erythrocytes and utilization of iron by target cells. The optimum course of oxygenobarotherapy in case of anemia of pregnant women is stated: 5 sessions (compression time – 10 minutes, exposition time -40 minutes, decompression time -10 of minutes) of 40 minutes of pure medical oxygen with a pressure of 1,3 - 1,4 atmospheres in morning and midday hours (from 8 to 13 o'clock).

Key words: pregnancy, erythropoiesis, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, oxygenobarotherapy.

Актуальность. Несмотря на положительные тенденции ряда показателей, характеризующих демографическую ситуацию в стране, в России отмечается прогрессивное снижение качества здоровья беременных. Отягощающим фактором, непосредственно воздействующим на состояние репродуктивного здоровья женщин, является анемия [5-7,9]. Перспективным является проведение комплексного лечения с уменьшением фармакологической нагрузки на единую систему «мать-плацента-плод» более широким применением немедикаментозных методов коррекции [1,3,11]. Использование кислорода для лечения и профилактики гипоксических состояний у беременных насчитывает уже не одно десятилетие, однако до настоящего времени нет единого мнения о целесообразности его применения. На сегодняшний день не созданы алгоритмы и методы дифференциального подхода к включению *гипербарической оксигенации* (ГБО) в комплекс профилактики и лечения анемии в группах беременных высокого риска по развитию данной патологии, а также оценки ее эффективности, что определяет актуальность проведения исследований в данном направлении [10,11].

Цель исследования – определить механизмы влияния гипербарической оксигенации на состояние эритропоэза и обмена железа при беременности, осложненной анемией.

Материалы и методы исследования. Клинические наблюдения и комплексное обследование беременных проводились на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (главный врач – д.м.н., Заслуженный врач РФ Кукарская И.И.). Проведено проспективное биоритмологическое обследование 176 беременных с нарушениями обмена железа, получавших традиционную медикаментозную терапию и комплексное лечение с использованием ГБО: 67 беременных с *железодефицитной анемией* (ЖДА); 60 беременных с *анемией*

хронических заболеваний (АХЗ). 49 соматически здоровых беременных составили контрольную группу.

Все пациентки были обследованы в сроке гестации – 28-32 недели (начало III триместра совпадает с максимумом объема циркулирующей крови и периодом кумуляции железа в тканях плода).

Для хроноферротерапии, согласно утвержденным стандартам медицинской помощи больным с ЖДА (приказ № 169 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28.02.2005 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным железодефицитной анемией»), использовали комплексные препараты сернокислого железа для перорального применения: «СорбиферДурулес» (EGIS PHARMACEUTICAL Ltd), содержащий в 1 таблетке 320 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты или «Феррум-лек» (ЛЕК), содержащий в 1 таблетке 100 мг трехвалентного железа в течение 30-50 дней.

Курс ГБО в кислородной барокамере «БЛКС – 303МК» включал 5 сеансов длительностью 40 минут в режиме 1,3-1,4 ата чистого медицинского кислорода ежедневно. Время компрессии и декомпрессии составляло 10 мин.

Для диагностики нарушений эритропоэза и обмена железа у всех обследованных беременных определяли суточную динамику содержания эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарные индексы с помощью гематологического электронного анализатора «MINDRAYBC 5300» (Корея). Определение *суточной продукции эритроцитов* (СПЭ) и *продолжительность жизни эритроцитов* (ПЖЭ) проводили методом Е.Н. Мосягиной (1976). Количество ретикулоцитов определяли после окраски мазков 1% раствором бриллиант-крезилблау. Уровень сывороточного *эритропоэтина* (ЭПО) исследовали с помощью иммуноферментного анализа, ис-

пользуя тест-систему «ERYTHROPOIETIN - ELISA» фирмы IBL (Hamburg). Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли методом количественной цитохимии в модификации Э.Н. Барковой и др. (1986) с подсчетом популяций эритроцитов с низкой (0-3 гранулы восстановленного формазана), средней (7-9 гранул) и высокой (10-14 гранул) активностью фермента, что свойственно для потомков неэффективного, нормального и терминального типов кинетики эритрона. Концентрацию железа в сыворотке крови и моче определяли батофенантролиновым методом (реактивы «LACHEMA»); концентрацию сывороточного ферритина (СФ) – иммуноферментным методом (наборы «ИРНО-ферритин», Минск). Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и моче – способом И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили, (1977). Замеры изучаемых показателей в крови и моче проводили 4 раза в сутки через 6-часовые интервалы (06, 12,18 и 24 ч.). Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ: *BIOSAT for Windows*. Данные в тексте и в таблицах представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – средняя ошибка среднего арифметического. Функциональные связи между признаками проанализированы с помощью коэффициента корреляции. Для оценки достоверности различий использовали непарный t -критерий Стьюдента (при параметрическом распределении данных) и критерий Манна – Уитни (при непараметрическом распределении данных). Различие принималось достоверным при $p < 0,05$. Результаты биоритмологических исследований оценены с помощью математической обработки данных по программе «Косинор» с определением следующих параметров циркадианных ритмов: мезор – среднесуточный уровень; акрофаза – время максимального значения показателя; амплитуда – отклонение максимального и минимального значений от мезора.

Результаты и их обсуждения. Представленные в табл. 1 результаты исследования периферического звена эритрона у беременных с АХЗ убеждают в том, что после курса хроноферротерапии выражена явная тенденция к росту всех показателей, однако достоверным было увеличение только концентрации гемоглобина ($105,7 \pm 2,4$ г/л). После проведения 5 се-

ансов ГБО отмечено статистически значимое повышение не только концентрации гемоглобина до $120,3 \pm 1,4$ г/л, но и количества эритроцитов ($3,71 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$) и показателя гематокрита ($34,7 \pm 0,5\%$), по сравнению с исходными данными. Значительное увеличение содержания ретикулоцитов до $72,9 \pm 3,9 \times 10^9/л$ на фоне повышения объема суточной продукции эритроцитов ($138,2 \pm 1,9 \times 10^9/л$) – убедительные доказательства стимуляции эритропоэза (табл. 1).

Сравнительный анализ результатов хроноферротерапии показал, что поступающее в организм экзогенное железо вначале депонируется, а затем используется, достоверно повышая концентрацию гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, а также уровень сывороточного ферритина по отношению к исходным значениям (табл. 2, 4). ГБО стимулирует эритропоэз, способствуя повышению титра эритропоэтина и утилизации костным мозгом железа РЭС. При сочетании ГБО с препаратами железа клинический эффект реализуется через влияние ЭПО на резервное и транспортное железо. Вследствие усиленного эритропоэза, в условиях адекватного снабжения железом, повышается уровень гемоглобина, растут показатели гематокрита и эритроцитов, что достоверно больше, чем при лечении только препаратами железа [6].

Таблица 1

Влияние ферротерапии и ГБО на показатели периферического эритрона у беременных с АХЗ, ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Первая группа (после ферротерапии)	Вторая группа (после ферротерапии в комплексе с ГБО)
Гемоглобин, г/л	$97,7 \pm 1,8$	$105,7 \pm 2,4$	$120,3 \pm 1,4^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,4 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$3,71 \pm 0,06^*$
Гематокрит, %	$30,1 \pm 0,3$	$31,5 \pm 0,05$	$34,7 \pm 0,5^*$
Ретикулоциты, $\times 10^9/л$	$21,1 \pm 2,8$	$31,1 \pm 3,2$	$72,9 \pm 3,9^{**}$
СПЭ, $\times 10^9/л$	$56,9 \pm 3,3$	$67,3 \pm 4,5$	$138,2 \pm 1,9^{**}$
ПЖЭ, сут	$47,7 \pm 2,6$	$55,7 \pm 3,4$	$60,5 \pm 2,8^*$

Примечание: * – достоверные отличия от показателей после ферротерапии (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

Эффективность лечения препаратами железа беременных при типичном варианте дефи-

цита железа (ЖДА) – оказалась выше, чем у беременных с атипичным вариантом – АХЗ. В частности, прирост среднего значения гемоглобина по отношению к исходному при ЖДА был достоверно выше ($p < 0,05$), чем при АХЗ (табл. 2). Метаболизм железа в организме подчинён эритропоэзу. Эритропоэтин вырабатывается в почках, является физиологическим регулятором продукции эритроцитов и играет ключевую роль в приспособлении таковой к метаболическим потребностям в кислороде. Стимулом к увеличению синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия, которая сопутствует всем видам анемий. Очевидно, что ЭПО является осциллятором метаболизма железа [2,8].

Таблица 2

Влияние ферротерапии и ГБО на показатели периферического эритрона у беременных с ЖДА, (M±m)

Показатели	До лечения	Первая группа (после ферротерапии)	Вторая группа (после ферротерапии в комплексе с ГБО)
Гемоглобин, г/л	102±1,1	125,0±1,2*	120,3±1,4*
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,3 ±0,06	4,4±0,07*	3,71±0,06*
Гематокрит, %	31,6±0,5	35,6±0,5*	34,7±0,5
Ретикулоциты, ×10 ⁹ /л	54,5±3,6	58,7±3,1	72,9±3,9**
СПЭ, ×10 ⁹ /л	112,7±5,1	120,3±3,4	138,2±1,9*
ПЖЭ, сут	52,3±3,2	58,1±3,0	60,5±2,8*

Примечание: * – достоверные отличия от показателей после ферротерапии (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

В группе беременных с АХЗ, получавших комплексное лечение анемии (ферротерапия + ГБО), уровень ферритина достоверно снижался (34,7±0,5 нг/мл), уровень сидеремии достоверно возрос до 20,3±1,4 мкмоль/л, по сравнению с исходным ($p < 0,01$).

Согласно полученным данным, в группе беременных, получавших только ферропрепараты, уровень сывороточного ферритина достоверно повысился (табл. 3). Следовательно, запасы железа в организме больных возросли. Однако увеличение содержания гемоглобина и клинический эффект от лечения у этих пациенток были незначительными. В группе пациенток, которым проводилась оксигенотерапия, выражен

рост сывороточного эритропоэтина более чем в 2 раза (42,9±3,9 мМЕ/мл) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика феррокинетических и эритрокинетических показателей у беременных с АХЗ на фоне ферротерапии и ГБО, (M±m)

Показатели	До лечения	Первая группа (после ферротерапии)	Вторая группа (после ферротерапии в комплексе с ГБО)
СЖ, мкмоль/л	11,2±1,8	12,7±2,4	20,3±1,4*
КНТ, %	22,4±0,1	23,5±2,1	24,71±0,06
СФ, нг/мл	54,7±2,3	58,5±0,05	34,7±0,5*
ЭПО, мМЕ/мл	21,1±2,8	19,1±3,2	42,9±3,9**
Низкоактивные микроциты, %	22,9±3,3	19,3±2,5	13,7±1,9**
Среднеактивные нормоциты, %	67,7±2,6	68,7±3,4	60,5±2,8*
Высокоактивные макроциты, %	9,4±2,8	12,0±2,5	26,3±1,5**

Примечание: * – достоверные отличия от показателей после ферротерапии (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

Таблица 4

Динамика феррокинетических и эритрокинетических показателей у беременных с ЖДА на фоне ферротерапии и ГБО, (M±m)

Показатели	До лечения	Первая группа (после ферротерапии)	Вторая группа (после ферротерапии в комплексе с ГБО)
СЖ, мкмоль/л	9,7±0,8	17,2±1,6	20,3±1,4*
КНТ, %	12,7±1,1	16,2±1,7	18,2±1,9
СФ, нг/мл	9,3±1,2	37,7±1,9**	21,5±2,5*
ЭПО, мМЕ/мл	54,6±1,3	41,5±2,5	37,3±4,6
Низкоактивные микроциты, %	33,6±1,8	16,3±1,9	10,2±1,7*
Среднеактивные нормоциты, %	52,9±2,5	64,0±2,9	66,1±1,9
Высокоактивные макроциты, %	13,5±1,5	19,7±1,2	23,7±1,2*

Примечание: * – достоверные отличия от показателей после ферротерапии (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

Как уже отмечалось, лечебная тактика манифестных проявлений дефицита железа – ЖДА при беременности – до настоящего времени достаточно аргументирована и по основным направлениям терапевтического воздействия (железо, витамины, белковая диета) не вызывает

существенных возражений у большинства авторов. Однако с учетом появившихся сравнительно недавно доказательств значения ЭПО в регуляции эритропоэза, а также данных, полученных в настоящем исследовании, считаем, что наступило время пересмотреть некоторые аспекты проблемы лечения анемии у беременных [4].

Таблица 5

Динамика показателей периферического звена и кинетики эритрона на фоне применения ГБО у беременных с АХЗ в разное время суток, (M±m)

Показатели	До лечения, n=56	Первая группа (хроноферротерапия+ ГБО с 8 до 13 часов), n=30	Вторая группа (хроноферротерапия+ ГБО с 15 до 18 часов), n=26
Гемоглобин, г/л	97,7±1,8	120,3±1,4**	105,0±3,2*
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,4±0,1	3,71±0,06*	3,4±0,05
ЭПО, мМЕ/л	21,1±2,8	42,9±3,9**	29,8±3,1*
СПЭ, ×10 ⁹ /л	56,9±3,3	138,2±1,9**	67,3±4,5*
Низкоактивные-микроциты, %	22,9±3,3	13,7±2,5**	20,5±1,4
Среднеактивные-нормоциты, %	67,7±2,6	60,0±3,4*	64,5±2,3
Высокоактивные макроциты, %	9,4±2,8	26,3±2,5**	15,0±1,2*

Примечание: для достоверности отличий использован критерий Уилкоксона, достоверные отличия от показателей до лечения (* – p<0,5;** – p<0,01)

Анализ особенностей периферического эритрона и эритрокинетических показателей у беременных с анемией позволил обнаружить их достоверные изменения при действии ГБО в разное время суток. Нами было выделено 2 группы беременных. 1 группе оксигенотерапию назначали в интервале с 8 до 13 часов; 2 группе – с 15 до 18 часов.

Литература

1. Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Проблемы эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. N 3. С. 80–84.
2. Бобров С.А., Репина М.А., Клищенко О.А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 3. С. 34–39.

Показатели содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина в 1 группе достоверно выросли и составили – 3,71±0,06×10¹²/л и 120,3±1,4 г/л соответственно. Во 2 группе эти показатели составили: эритроциты – 3,4±0,05×10¹²/л; гемоглобин – 105,0±3,2 г/л. До лечения эти показатели соответствовали значениям – эритроциты – 3,35±0,04×10¹²/л; гемоглобин – 97,7±1,8 г/л (табл. 5).

Установлено, что при оксигенотерапии в утренние часы (1 группа) титр ЭПО достоверно возрастал (42,9±3,9 мМЕ/л) в отличие от 2 группы (29,8±3,1 мМЕ/л) и в 2 раза превысил показатель до лечения (21,1±2,8 мМЕ/л) (табл. 5). Очевидно, использование ГБО в утренние часы ведет к увеличению продукции ЭПО и его интенсивной утилизации клетками-мишенями [3,12].

Применение оксигенотерапии в утренние и полуденные часы изменяет также интенсивность суточной продукции эритроцитов, достоверно увеличивая мезор показателя до 138,2±1,9×10⁹/л (2 группа – 67,3±4,5×10⁹/л, до лечения – 56,9±3,3×10⁹/л) (табл. 5).

Выводы. Оксигенотерапия у беременных с анемией хронических заболеваний способствует повышению титра эритропоэтина, продукции эритроцитов и утилизации железа клетками-мишенями. Период терапевтического действия гипербарической оксигенации у беременных с анемией (утренние и полуденные часы) синхронизирован с наибольшей активностью терминального эритропоэза, обладающего максимальной антирадикальной и антиперекисной защитой. Включение гипербарической оксигенации в комплекс лечения анемии у беременных позволяет повысить эффективность хроноферротерапии и снизить медикаментозную нагрузку, частоту осложнений беременности, родов и перинатальной патологии.

References

1. Belotserkovtseva LD, Budanov PV. Problemy effektivnosti terapii zhelezodefitsitnoy anemii u beremennykh. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2012;3:80-4. Russian.
2. Bobrov SA, Repina MA, Klitschenko OA. Syvorotochnyy ferritin kak faktor prognoza razvitiya zhelezodefitsitnoy anemii u beremennykh zhenshchin. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2011;LKh(3):34-9. Russian.

3. Дворянский С.А., Мурашко А.В., Гречканев Г.О., КlementeАpumayта Х.М., Пак С.В., Путинский Э.М. Влияние озонотерапии и гипербаротерапии на гормонопродуцирующую функцию фетоплацентарного комплекса, состояние свертывающей системы крови и морфологию плаценты у больных с хронической плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. N 2. С. 35–38.
Dvoryanskiy SA, Murashko AV, Grechkanev GO, KlementeApumayta KhM, Pak SV, Putinskiy EM. Vliyanie ozonoterapii i giperbaroterapii na gormonoproduktivnyuyu funktsiyu fetoplatsentarnogo kompleksa, sostoyanie svertyvayushchey sistemy krovi i morfologiyu platsenty u bol'nykh s khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnost'yu. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2010;2:35-8. Russian.
4. Иванян А.Н., Никифорович И.И., Литвинов А.В. Современный взгляд на анемию беременных // Росс.вестник акушера-гинеколога. 2009. №1. С. 17–20.
Ivanyan AN, Nikiforovich II, Litvinov AV. Sovremennyy vzglyad na anemiyu beremennykh. Ross. vestnik akushera-ginekologa. 2009;1:17-20. Russian.
5. Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Оценка эффективности комплексной хроноферротерапии ЖДА беременных в условиях севера и юга Тюменской области // Медицинская наука и образование Урала. 2012. № 3. С. 53–55.
Petrichenko NV, Barkova EN. Otsenka effektivnosti kompleksnoy khronoferroterapii ZhDA beremennykh v usloviyakh severa i yuga Tyumenskoy oblasti. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2012;3:53-5. Russian.
6. Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Динамика микроэлементов и активности ферментов-антиоксидантов при физиологической беременности // Медицинская наука и образование Урала. 2013. № 2. С. 78–81.
Petrichenko NV, Barkova EN. Dinamika mikroelementov i aktivnosti fermentov-antioksidantov pri fiziologicheskoy beremennosti. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2013;2:78-81. Russian.
7. Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Пространственно – временная организация эритропоэза и обмена эссенциальных микроэлементов у беременных с дефицитом железа // Медицинская наука и образование Урала. 2014. № 2. С. 75–77.
Petrichenko NV, Barkova EN. Prostranstvenno – vremennaya organizatsiya eritropoeza i obmena esstentsial'nykh mikroelementov u beremennykh s defitsitom zheleza. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2014;2:75-7. Russian.
8. Репина М.А., Клищенко О.А., Бобров С.А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин // Журн. акуш. и женских болезней. 2011. N 3. С. 49–55.
Repina MA, Klitsenko OA, Bobrov SA. Syvorotochnyy ferritin kak faktor prognoza razvitiya zhelezodefitsitnoy anemii u beremennykh zhenshchin. Zhurn. akush. i zhenskikh bolezney. 2011;3:49-55. Russian.
9. Серов, В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). Разрешение (серия АА №0000150) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС №2010/004 от 18 января 2010 г., М.: Мед-ЭкспертПресс, 2010. 16 с.
Profilaktika manifestnogo defitsita zheleza u beremennykh i rodil'nits (meditsinskaya tekhnologiya). Razreshenie (seriya AA №0000150) federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya na primenenie novoy meditsinskoy tekhnologii FS №2010/004 ot 18 yanvarya 2010 g., Moscow: MedEkspertPress; 2010. Russian.
10. Arija V., Ribot B., Aranda N. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation // Public Health Nutr. 2013. № 11. P. 1–8.
Arija V, Ribot B, Aranda N. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation. Public Health Nutr. 2013;11:1-8.
11. Bencaiova G., Burkhardt T., Breymann C. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy // Eur. J. Intern. Med. 2012. Vol. 23, № 6. P. 529–533.
Bencaiova G, Burkhardt T, Breymann C. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy. Eur. J. Intern. Med. 2012;23(6):529-33.
12. Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R., Di Sabatino A., Biagi F., Ciccocioppo R. [et al.] Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease // Haematologica. 2008. Vol. 93, № 12. P. 1785–1791.
Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. Haematologica. 2008;93(12):1785-91.

УДК: 546.56-099:616.61-546.41.001.6

DOI: 10.12737/20430

**ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СУЛЬФАТА МЕДИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ**

М.Р. БУЗОЕВА

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»,
Пушкинская ул., 47, РСО-Алания, г. Владикавказ, 362025, e-mail: buzoevamarina@mail.ru*

Аннотация. Цель исследования работы заключается в изучении особенностей изменения электролитовыделительной функции почек под влиянием сульфата меди в условиях гипокальциемии, вызванной введением кальцитонина. Экспериментальную гипокальциемию у крыс линии Вистар получали подкожным введением кальцитонина (препарат «Миакальцик») в дозе 0,6 ЕД/100г на протяжении 28 дней. Сульфат меди вводили внутривентрикулярно с помощью зонда, в дозе 10 мг/кг и 20 мг/кг также ежедневно на протяжении одного месяца. Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза животные помещались в обменные клетки, где в течение шести часов у них собиралась моча. По завершении эксперимента часть животных забивалась под тиопенталовым наркозом для исследования крови. В плазме крови и собранной моче определяли концентрацию креатинина, общего белка, общего кальция, а также содержание натрия и калия. Исследования показали, что кальцитонин-опосредованная гипокальциемия усиливает эффекты сульфата меди, что проявляется в увеличении спонтанного диуреза, за счет уменьшения канальцевой реабсорбции воды, возрастании выведения с мочой электролитов, протеинурии и понижении осмолярности мочи.

Ключевые слова: тяжелые металлы, сульфат меди, кальцитонин, гипокальциемия.

**FEATURES RENAL EFFECTS OF COPPER SULFATE IN RATS IN THE CONDITIONS
OF EXPERIMENTAL HYPOCALCEMIA**

M.R. BUZOEVA

*State Educational Institution of Higher Professional Education "North-Ossetian State Medical Academy",
Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, e-mail: buzoevamarina@mail.ru*

Abstract. The research purpose was to study the features of changes of the electrolyte excretory renal function under the copper sulfate influence in a hypocalcemia caused by the introduction of calcitonin. In Wistar rats an experimental hypocalcaemia was obtained by subcutaneous administration of calcitonin (drug "Miacalcic") at a dose of 0.6 U / 100 g for 28 days. Copper sulfate was administered intragastrically by gavage at a dose of 10 mg / kg and 20 mg / kg and daily for one month. To the study of renal function in a spontaneous diuresis, the animals were placed in metabolic cages to collect urine for six hours. At the end of the experiment, blood analysis on the part of animals under thiopental anesthesia was conducted. The concentration of creatinine, total protein, total calcium, and sodium and potassium content was determined in plasma and collected urine. Calcitonin is mediated hypocalcemia, it enhances the effects of copper sulfate, which is manifested in an increase in spontaneous urine output by reducing tubular water reabsorption, an increase in urinary excretion of electrolytes, proteinuria and decrease urine osmolarity.

Key words: heavy metals, copper sulfate, calcitonin, hypocalcemia.

Антропогенное поступление тяжелых и цветных металлов в окружающую среду представляет собой угрозу для здоровья населения. Несмотря на то, что медь относится к эссенциальным микроэлементам и участвует во многих жизненно важных биологических реакциях [4],

превышение её концентрации способно вызывать интоксикацию организма [3]. Избыток меди может приводить к угнетению активности ферментных систем [4], снижению образования макроэргов, падению активности Na^+K^+ -АТФ-азы, участвующей в регуляции трансмембранного транс-

порта натрия и калия в организме [7]. Под влиянием избытка солей меди происходит угнетение скорости клубочковой фильтрации мочи и уровня канальцевой реабсорбции воды [9]. В некоторых работах показано [10,11], что тяжелые металлы способны замещать или подражать действию некоторых незаменимых микронутриентов (в частности кальция), но не способны затем обеспечивать адекватную реализацию жизненно важных функций. Показано, что при недостаточной обеспеченности организма кальцием происходит активация кальциевых эпителиальных каналов в почках и кишечнике, и некоторые тяжелые металлы ввиду конкурентных взаимоотношений легко проникают и усиленно накапливаются в организме [12,13]. Следовательно, состояние кальциевого обмена должно отражаться на степени токсического воздействия металлов. Ранее в исследованиях нашей лаборатории [1,2,5,6,8] было показано, что экспериментальные гипо- и гиперкальциемия меняют выраженность поражения почек и сердца тяжелыми металлами. В связи с этим нам представилось интересным изучить изменения электролитовыделительной функции почек под влиянием сульфата меди в условиях гипокальциемии, вызванной введением кальцитонина.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на крысах самцах линии *Vistar* массой 200-300 г. При проведении экспериментов руководствовались статьёй 11-й Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (1964) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 №267). Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Состояние гипокальциемии у крыс создавалось путем парентерального введения кальцитонина (препарат «Миакальцик»), который инъецировался ежедневно подкожно в дозировке 0,6 ЕД/100 г массы тела на протяжении 28 дней. Внутривенное введение сульфата меди в количестве 10,0 и 20,0 мг/кг массы (в пересчете на металл) осуществлялось спустя 2 часа, в тот же день, в течение одного месяца.

Сравнительный анализ исследований почечных эффектов сульфата меди был произведен в 6 группах животных (по 12 крыс в каж-

дой): 1) интактные (фоновые) животные; 2) крысы с внутривенным введением сульфата меди в дозе 10,0 мг/кг (*Cu10*); 3) крысы с внутривенным введением сульфата меди в дозе 20,0 мг/кг (*Cu20*); 4) группа животных с подкожным введением кальцитонина (*K*); 5) крысы с внутривенным введением сульфата меди в дозе 10,0 мг/кг и одновременным введением кальцитонина подкожно (*K+Cu10*); 6) крысы с внутривенным введением сульфата меди в дозе 20,0 мг/кг и одновременным введением кальцитонина подкожно (*K+Cu20*).

Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза животные помещались в обменные клетки, где в течение шести часов у них собиралась моча. По завершении эксперимента часть животных забивалась под тиопенталовым наркозом для исследования крови. В плазме крови и собранной моче определяли концентрацию креатинина, общего белка, общего кальция на спектрофотометре *PV1251C-26* с помощью наборов «АгатМед» (Россия), содержание натрия и калия с помощью пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре ФАП-2. Расчёт показателей водо- и электролитовыделительной функции почек производили по формулам Наточина Ю.В. (1974). Измеряли осмотическое давление мочи с помощью метода криоскопии на миллиосмометре «*Osmomat-2*». Для статистической обработки полученных данных использовался параметрический метод сравнения средних величин с помощью *t*-критерия Стьюдента. Графики строили в программе *Microsoft Excel*.

Результаты и их обсуждение. Изучение функционального состояния почек животных, которым в течение месяца подкожно вводили кальцитонин, выявило увеличение ($p < 0,001$) объема 6-часового спонтанного диуреза относительно показателей фоновых животных. Увеличение диуреза было обусловлено возрастанием скорости клубочковой фильтрации и снижением канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$) (рис. 1).

Под влиянием внутривенного введения сульфата меди в дозе 10 мг/кг массы на протяжении месяца уровень шестичасового диуреза ($p < 0,001$), несмотря на уменьшение канальцевой реабсорбции воды, снизился (рис. 1). Введение сульфата меди в дозе 20 мг/кг, напротив, способствовало возникновению полиурии, как за счёт резкого угнетения канальцевой реабсорбции

воды, так и увеличения ($p<0,01$) скорости клубочковой фильтрации в почках (рис. 1).

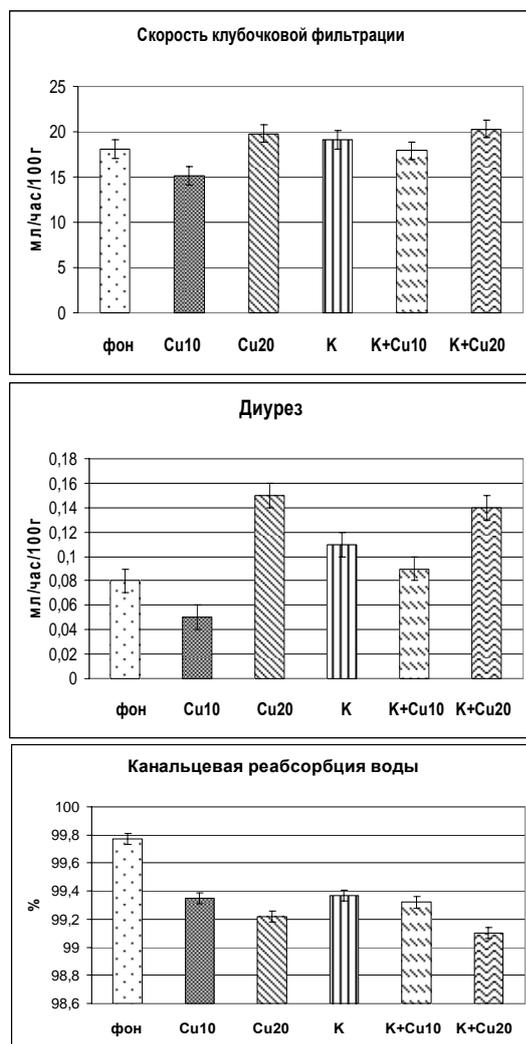


Рис. 1. Изменение объема спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования.

Примечание: Cu10- группа животных с введением сульфата меди в дозе 10мг/кг; Cu20- группа животных с введением сульфата меди в дозе 20мг/кг; К-группа с введением кальцитонина; К+Cu10- животные с одновременным введением кальцитонина и сульфата меди 10 мг/кг; К+Cu20-животные с одновременным введением кальцитонина и сульфата меди 20 мг/кг

Интрагастральное введение сульфата меди в дозе 10 мг/кг животным с кальцитониновой гипокальциемией не повлияло на объем спонтанного диуреза, а в большей дозе 20 мг/кг характеризовалось довольно выраженной полиурией, вызванной как незначительным увеличением скорости клубочковой фильтрации, так и падением канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), обусловленной токсическим влиянием сульфата меди.

Влияние на гомеостазис кальция и его обработку в почках имело примерно однонаправленный характер во всех исследуемых группах: наблюдалась гипокальциемия, обусловленная потерей иона с мочой за счет снижения его канальцевой реабсорбции ($p<0,01$ и $p<0,001$) и увеличение клубочковой ультрафильтрации катиона. Исключение составила группа животных с введением сульфата меди в дозе 20,0 мг/кг, когда лишь незначительное падение канальцевой реабсорбции кальция могло способствовать поддержанию его содержания в плазме крови на фоновом уровне (рис. 2).

Во всех экспериментальных группах, за исключением животных с интоксикацией солью меди в дозе 10 мг/кг, мы наблюдали достоверное ($p<0,001$) увеличение экскреции натрия и калия с мочой (табл.).

Таблица

Изменение экскреции электролитов и белка, осмолярности мочи ($M\pm m$)

Условия опыта	Экскреция Na	Экскреция K	Экскреция белка	Осмолярность мочи
	мкмоль/л		мг/час/100 г	осм/л
	II	III	V	VI
Фон	8,8±0,33	4,9±0,22	0,09±0,007	1,9±0,04
Cu10	6,7±0,34*	5,65±0,32	0,14±0,007*	2,1±0,02*
Cu20	13,3±0,09*	6,3±0,31*	0,15±0,008*	1,02±0,04*
К	10,4±0,22*	7,1±0,33*	0,93±0,07*	1,27±0,03*
К+Cu10	12,3±0,56*	9,5 ±0,13*	0,13±0,003*	1,3±0,03*
К+Cu20	14,5±0,75*	8,81±0,4*	0,14±0,003*	1,1±0,02*

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с фоном; M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; Cu10 – группа животных с введением сульфата меди в дозе 10 мг/кг; Cu20 – группа животных с введением сульфата меди в дозе 20 мг/кг; К – группа с введением кальцитонина; К+Cu10 – животные с одновременным введением кальцитонина и сульфата меди 10 мг/кг; К+Cu20 – животные с одновременным введением кальцитонина и сульфата меди 20 мг/кг.

Осмотическое давление мочи снижалось во всех сериях опыта, и наиболее выраженная гипоосмолярность характерна была для животных с интоксикацией сульфатом меди в дозе 20 мг/кг, что, вероятнее всего отражает токсическое повреждение канальцевого аппарата и нарушение концентрационной функции почек. Увеличение выведения гипоосмотичной мочи на фоне кальцитонин- опосредованной гипокальциемии можно объяснить способностью кальцитонина

изменять чувствительность V_2 рецепторов к вазопрессину и влиять на активность транспортных систем натрия и хлорида.

Свидетельством поражения фильтрационного барьера и деструктивных изменений почечных канальцев явилось достоверное увеличение ($p < 0,001$) экскреции белка с мочой как на фоне введения только сульфата меди, так и в группах с фоновой экспериментальной гипокальциемией и использованием сульфата меди в обеих дозировках (таб.).

Таким образом, в условиях экспериментальной гипокальциемии усиливаются эффекты сульфата меди, что выявляется в увеличении диуреза, за счет снижения канальцевой реабсорбции воды, увеличении экскреции катионов с мочой, протеинурии и понижении осмолярности мочи.

Выводы:

1. Интрагастральное введение сульфата меди в дозе 10 мг/кг способствует понижению диуреза, а в дозе 20 мг/кг приводит к полиурии, возникающей вследствие угнетения канальцевой реабсорбции воды;

2. В условиях кальцитониновой гипокальциемии хроническая интоксикация сульфатом меди в обеих дозировках приводит к уменьшению канальцевой реабсорбции воды и, следовательно, увеличению объема спонтанного диуреза; увеличению экскреции натрия, калия и кальция с мочой;

3. Введение сульфата меди на протяжении месяца в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг на фоне экспериментальной гипокальциемии приводит к протеинурии и снижению осмолярности мочи.

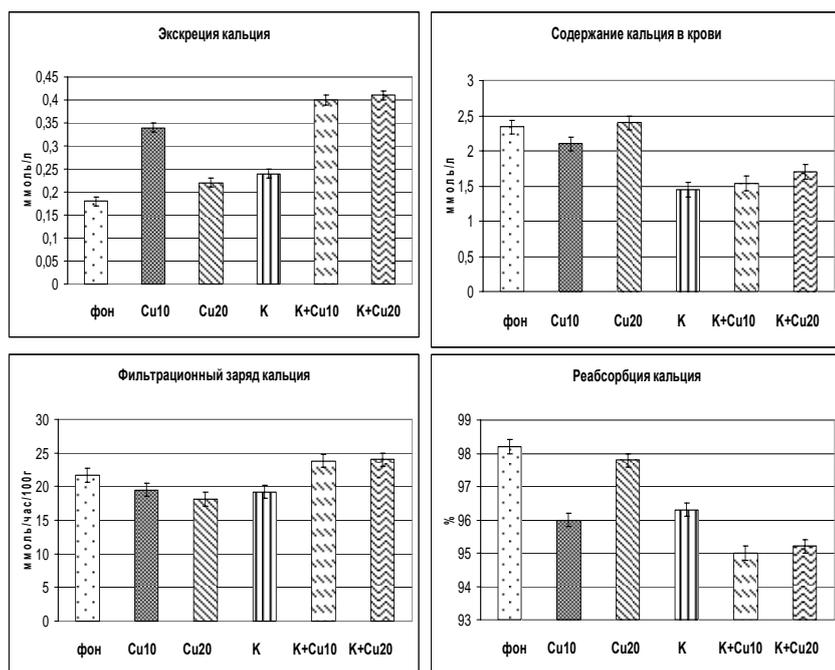


Рис. 2. Изменение почечной обработки кальция

Примечание: Cu10- группа животных с введением сульфата меди в дозе 10 мг/кг; Cu20- группа животных с введением сульфата меди в дозе 20 мг/кг; К-группа

с введением кальцитонина; К+Cu10- животные с одновременным введением

кальцитонина и сульфата меди 10 мг/кг; К+Cu20- животные с одновременным введением кальцитонина и сульфата меди 20 мг/кг

Литература

References

1. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, №2. С. 194–195.
2. Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на кардиоваскулярные проявления экспериментальной медной интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №2. С. 83–86.
3. Непропатия в регионе, загрязненном солями тяжелых металлов, возможности лечебно-

1. Brin VB, Mittsiev AK, Mittsiev KG. Sposob korrektsii nefrotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):194-5. Russian.
2. Brin VB, Mittsiev KG, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyaniye eksperimental'noy giperkal'tsiemii na kardiovaskulyarnye proyavleniya eksperimental'noy mednoy intoksikatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;2:83-6. Russian.
3. Ignatova MS, et al. Nefropatiya v regione, zagryaznennom solyami tyazhelykh metallov, vozmozhnosti

- профилактических мероприятий / Игнатова М.С. [и др.] // Терапевтический подход. 2004. №1. С. 33–37.
4. Мартынова С.Н., Зовский В.Н. Метаболические эффекты кобальта и меди. Экспериментальная и клиническая медицина, 2010. С. 42–49.
 5. Митциев К.Г., Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Проница Н.В. Способ профилактики токсического действия свинца у экспериментальных животных при хроническом отравлении. Патент на изобретение RUS 2358328 06.03.2008.
 6. Митциев К.Г., Брин В.Б., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XIV, №22. С. 120–123.
 7. Рослая Н.А. особенности клиники и течения профессиональных токсико-пылевых бронхитов у рабочих, подвергающихся воздействию вольфрама и кобальта // Вестник РАМН. 2004. №3. С. 42–45.
 8. Цаллаева Р.Т., Брин В.Б. Влияние экспериментально-го гипervитаминоза D-3 на почечные эффекты интрагастрального и парентерального введения хлорида цинка // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. №2. С. 122–126.
 9. Chronic lead poisoning: a «forgotten» cause of renal disease / Benielloun M. [et all.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2007. Vol. 18, №1. P. 83–86.
 10. Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals // Toxicology and Applied Pharmacology. 2005. Vol. 204, №3. P. 274–308.
 11. Garza A., Vega R., Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity // Med Sci Monit. 2006. Vol. 12, №3. P. 57–65.
 12. Human TRPV 5 and TRPV 6: Key players in cadmium and zinc toxicity / Kovacs [et al.] // Cell Calcium. 2013. Vol. 54, №4. P. 276–286.
 13. Marchetti C. Role of calcium channels in heavy metal toxicity // ISRN Toxicol. 2013. Vol. 2013. Article ID 184360.
- lechebno-profilakticheskikh meropriyatiy. Terapevticheskiy podkhod. 2004;1:33-7. Russian.
- Martynova SN, Zovskiy VN. Metabolicheskie efekty kobal'ta i medi. Eksperimental'naya i klinicheskaya meditsina; 2010. Russian.
- Mittsiev KG, Brin VB, Babaniyazov KhKh, Pronina NV; inventors. Sposob profilaktiki toksicheskogo deystviya svintsya u eksperimental'nykh zhiivotnykh pri khronicheskom otravlenii. Russian Federation patent RU 2358328. 2008. Russian.
- Mittsiev KG, Brin VB, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyaniye giperkal'tsiemii, vyzvannoy kal'tsiriolom, na funktsional'noe sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;XIV(22):120-3. Russian.
- Roslaya NA. osobennosti kliniki i techeniya professional'nykh toksiko-pylevykh bronkhитov u rabochikh, podvergayushchikhsya vozdeystviyu vol'frama i kobal'ta. Vestnik RAMN. 2004;3:42-5. Russian.
- Tsallaeva RT, Brin VB. Vliyaniye eksperimental'nogo gipervitaminoza D-3 na pochechnye efekty intragastral'nogo i parenteral'nogo vvedeniya khlorida tsinka. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2014;2:122-6. Russian.
- Benielloun M, et all. Chronic lead poisoning: a «forgotten» cause of renal disease. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2007;18(1):83-6.
- Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005;204(3):274-308.
- Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. Med Sci Monit. 2006;12(3):57-65.
- Kovacs, et al. Human TRPV 5 and TRPV 6: Key players in cadmium and zinc toxicity. Cell Calcium. 2013;54(4):276-86.
- Marchetti C. Role of calcium channels in heavy metal toxicity. ISRN Toxicol. 2013;2013. Article ID 184360.

**ВЛИЯНИЕ СУЛЕМЫ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ФОНЕ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ
ВЫЗВАННОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЕЙ**

В.Б. БРИН*, Р.И. КОКАЕВ**

ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025**ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и Правительства РСО-Алания,
ул. Пушкинская, 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, e-mail: romesh_k@mail.ru*

Аннотация. Влияние тяжелых металлов на обмен веществ и гомеостаз электролитов, делают необходимым изучение их взаимовлияния на уровне главного аппарата поддержания этого постоянства – почки. В работе исследованы некоторые особенности изменения водо-электролитовыделительной функции почек под влиянием хлорида ртути (сулемы) в условиях гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом. Работа проведена на 60 крысах-самцах линии Вистар, разделённых на три группы, одну опытную и две контрольные: одна с изолированным введением хлорида ртути, вторая с моделью гипокальциемии, вызванной двусторонней паратиреоидэктомией. Опытную группу составили крысы с сочетанной моделью гипопаратиреоза с ртутной интоксикацией. У всех групп животных было отмечено увеличение диуреза, в основном за счет снижения канальцевой реабсорбции, что в большей степени проявилось у животных с введением хлорида ртути, как изолированным, так и сочетанным. Также паратиреоидэктомия, как и ртутная интоксикация, приводят к увеличению экскреции кальция с мочой вследствие нарушения его канальцевой реабсорбции, что выражено больше в сочетанной модели гипопаратиреоза с введением хлорида ртути. Схожие изменения отмечены в почечной обработке натрия. Повреждающее влияние гипокальциемии и избытка ртути, проявляющееся в протеинурии, также более выражено в сочетанной модели эксперимента. Потенцирование токсических эффектов хлорида ртути гипокальциемией подтверждает возможную роль кальция в механизмах токсичности тяжелого металла.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид ртути, почки, гипокальциемия, паратиреоидэктомия.

**MERCURIC CHLORIDE EFFECTS ON RENAL EXCRETORY FUNCTIONS
UNDER THE HYPOCALCEMIA CAUSED BY PARATHYROIDECTOMY**

V.B. BRIN*, R.I. KOKAEV**

North Ossetia State Medical Academy, Pushkinskaya st., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025**Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences and the Government of the
Republic of North Ossetia-Alania, Pushkinskaya st. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025,
e-mail: romesh_k@mail.ru*

Abstract. The influence of heavy metals on metabolism and homeostasis of electrolytes causes the necessity to study their interaction on the level of the main unit which is maintaining this constancy - the kidneys. This research is devoted to the features of water-electrolyte changes of renal excretory function under the mercury chloride effects in a hypocalcemia caused by hypoparathyroidism. The study was conducted on 60 male rats Wistar, divided into three groups. The first group was experimental and the other two groups were control; one group – with the introduction of isolated mercury chloride, the second - with the model hypocalcemia caused by bilateral parathyroidectomy. Test group of rats was with a combined model hypoparathyroidism with mercury intoxication. All groups of animals showed an increase in urine output, mainly due to the decrease in tubular reabsorption, which is more evident in animals with mercuric chloride administration, both alone and together. The parathyroidectomy and mercury intoxication lead to increased calcium excretion in the urine due to the violation of its tubular reabsorption, it is expressed more in hypoparathyroidism model with mercuric chloride administration. Similar changes are observed in the renal sodium handling. The damaging impact of hypocalcemia and overage of mercury manifested in proteinuria, is more pronounced in the combined experimental model. The potentiation of the toxic effects of mercury chloride hypocalcemia suggests a possible role of calcium in the mechanisms of heavy metal toxicity.

Key words: heavy metals, mercury chloride, kidney, hypocalcemia, parathyroidectomy.

В современной литературе есть множество данных о последствиях тотальной тиреоидэктомии, в результате которой у больных развивается дефицит гормона паращитовидных желез [13,18,22] и, как следствие, стойкая гипокальциемия [6,14,17]. Описаны случаи вторичного гипопаратиреоза у беременных, сопровождающегося гипокальциемией [8,10], как и случаи идиопатического гипопаратиреоза [11]. Изменение метаболизма кальция может происходить в течение жизни человека в связи с рядом перестроек, при беременности и лактации, также с возрастом, когда баланс Са становится отрицательным. Нарушение в системе регуляторных механизмов поддержания гомеостаза электролитов, на сегодняшний день, может усугубляться влиянием агрессивных факторов внешней среды, таких как тяжелые металлы и независимо от причины изменения кальциевого гомеостаза наблюдается тесная взаимосвязь между этими нарушениями и патогенезом токсического влияния тяжелых металлов. В серии наших предыдущих исследований было показано влияние тяжелых металлов на ряд показателей водо-электролитовыделительной функции почек на фоне изменения кальциевого гомеостаза в моделях с гипер- и гипокальциемией [3,4]. Неоднократно была отмечена значимость сочетанного влияния измененного гомеостаза кальция и ряда тяжелых металлов (свинца, кобальта, никеля и др.) [1,2,5]. Одним из высокотоксичных, с большим спектром вариантов повреждающего действия, тяжелых металлов относится ртуть. Обсуждаемым вопросом является роль ртути в кальций-опосредованном нарушении работы клеточных систем. Известно, что увеличение цитозольного кальция может модулировать дестабилизацию лизосомальных мембран через активацию Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 [9], а в работе *V. Marchi* (2004) показано, что микромолярные концентрации ртути приводят к дестабилизации лизосомальных мембран, за счет значительного роста внутриклеточной концентрации катиона, чего не происходит в среде, освобожденной от кальция, а также после предварительного воздействия на клетки блокаторами кальциевых каналов [16]. Отсюда можно предположить вероятность проявлений взаимного влияния избытков тяжелого металла и нарушенной регуляции кальциевого гомеостаза на различных уровнях и системах организма, в том числе и в одной из

основных систем поддержания электролитного гомеостаза – системе выделения.

Цель исследования – изучение особенности изменения водо-электролитовыделительной функции почек под влиянием хлорида ртути (сулемы) в условиях гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на 60 крысах-самцах линии Вистар, массой 200-300 грамм. В проведении экспериментов руководствовались статьёй 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267).

В эксперименте животные были разделены на 4 группы:

1-я группа – интактные животные (Фон);

2-я группа – контрольные животные с двусторонней паратиреоидэктомией (*гипопаратиреозом* – ГПТ);

3-я группа – контрольные животные с внутрижелудочным введением хлорида ртути в дозировке 0,1 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней ежедневно 1 раз в сутки (*Hg*);

4-я группа – животные с введением хлорида ртути на фоне гипопаратиреоза в те же сроки (*Hg* + ГПТ).

Модель экспериментального гипопаратиреоза создавали оперативным путем, у предварительно наркотизированных крыс, удаляя у них паращитовидные железы выжиганием электротермокаутером. Исследуемые показатели у всех групп животных определяли через 1 месяц.

Для сбора мочи животные помещались в обменные клетки на 6 часов. После этого в условиях спонтанного диуреза определялись объём диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевая реабсорбция воды. Концентрацию белка (по методу Лоури), креатинина и кальция в биологических жидкостях (моче и плазме крови) определяли с помощью спектрофотометра (*Apel PD-303*), концентрацию натрия и калия – методом пламенной фотометрии (ФПА-2). Осмолярность мочи определялась криоскопическим методом (*Osmomat-030*) Статистическая обработка результатов исследования, учитывая нормальное распределение рядов сравнения, проводилась с применением критерия «*t*»

Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm 6.1*. Об отсутствии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем или равном 0,05.

Результаты и их обсуждение. У всех экспериментальных животных с паратиреоидэктомией (ГПТ) исследование водовыделительной функции выявило значительное увеличение шестичасового диуреза ($p<0,001$), что было обусловлено, как повышением ($p<0,01$) скорости клубочковой ультрафильтрации (СКФ), так и слабовыраженным, но достоверным ($p<0,02$) снижением канальцевой реабсорбции воды (табл.). У групп животных с ведение хлорида ртути, как изолированно (Hg), так и на фоне гипопаратиреоза ($Hg+ГПТ$) также было отмечено более выраженное увеличение диуреза ($p<0,001$), однако обусловлено это было значительным снижением канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), при уменьшении скорости клубочковой ультрафильтрации ($p<0,01$).

В состоянии кальциевого гомеостаза и его почечной обработке у животных с удаленными паращитовидными железами отмечались соответствующие изменения (рис. 1), приводящие к снижению уровня кальция в плазме крови ($p<0,001$), что согласуется с данными подобных исследований [7]. Так, на фоне значительного, более чем в два раза, увеличения экскреции катиона с мочой ($p<0,001$), было отмечено достоверное уменьшение его в плазме крови, что, при неизменённом уровне фильтрационного заряда, было связано со значительным снижением его канальцевой реабсорбции ($p<0,001$). В данной серии эксперимента, у животных с ГПТ отсутствие достоверного снижения фильтрационного заряда кальция при его сниженной концентрации в плазме крови было обусловлено с увеличением скорости клубочковой ультрафильтрации плазмы. Вероятное при этом повышение скорости тока первичной мочи могло стать причиной некоторого снижения осмолярности конечной мочи ($p<0,01$) у крыс с паратиреоидэктомией (табл.).

Токсическое влияние ртути (Hg) проявляется в увеличении экскреции кальция с мочой ($p<0,01$) вследствие снижения его канальцевой реабсорбции ($p<0,01$), при слабовыраженном снижении фильтрационного заряда ($p<0,05$), обусловленного низким уровнем СКФ плазмы. При этом отмечено увеличение ($p<0,01$) концентрации кальция в плазме крови, вероятно связанное с угнетающим действием ртути на активность щелочной фосфа-

тазы в костной ткани и повышением выведения кальция из костей [12,19,21].

Данные проявления токсического действия сулемы значительно усиливаются у животных с гипокальциемией, вызванной паратиреоидэктомией ($Hg+ГПТ$). В большей степени увеличиваются потери кальция с мочой ($p<0,001$), что обусловлено значительным снижением его канальцевой реабсорбции ($p<0,001$). При этом сниженный уровень фильтрационного заряда катиона ($p<0,001$) обусловлен, как снижением общей СКФ, так и уменьшением концентрации катиона в крови относительно интактных животных ($p<0,01$).

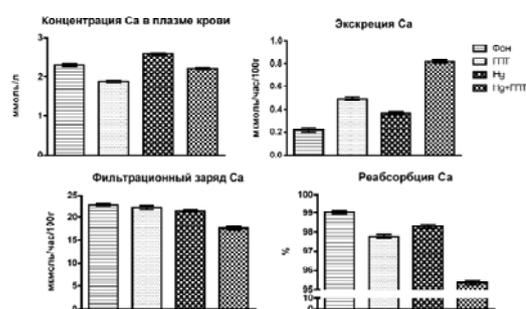


Рис. 1. Изменение почечной обработки кальция на фоне гипокальциемии и введения хлорида ртути

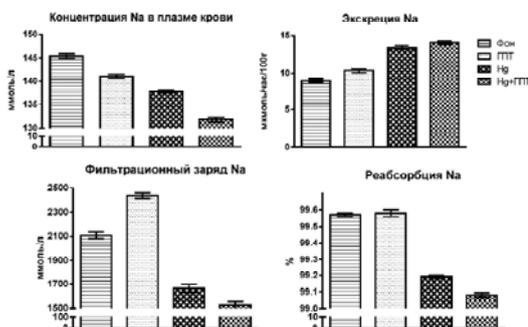


Рис. 2. Изменение почечной обработки натрия на фоне гипокальциемии и введения хлорида ртути

Эффекты ГПТ на обмен натрия у животных (рис. 2) проявились в некотором повышении экскреции катиона с мочой ($p<0,05$) на фоне увеличения его фильтрационного заряда ($p<0,001$), что, очевидно, связано с увеличением СКФ. Отмечено, также, небольшое снижение концентрации натрия в плазме крови ($p<0,05$), вероятно, обусловленное его потерями с мочой.

У животных других групп, как с изолированным введением хлорида ртути, так и в сочетании с паратиреоидэктомией, выявлены однонаправленные изменения изучаемых процессов поддержания натриевого гомеоста-

зиса. Отмечено значительное увеличение экскреции натрия с мочой ($p < 0,001$) вследствие снижения его канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$), несмотря на уменьшение фильтрационного заряда катиона ($p < 0,001$). В результате выраженных потерь натрия с мочой, его концентрация в плазме крови была достоверно сниженной ($p < 0,001$). Все отмеченные изменения проявлялись в большей степени у животных с введением сулемы на фоне гипопаратиреоза ($p < 0,001$ относительно фона).

Таблица

Влияние сулемы на фоне гипокальциемии, вызываемой двусторонней паратиреоидэктомией, на функции почек

Показатель	Стат. п-ли	Группы животных			
		Фон (n-15)	ГПТ (n-15)	Hg (n-15)	Hg + ГПТ (n-15)
Диурез, мл/час/100 г	M±m	0,0643±0,002	0,138±0,008	0,218±0,011	0,221±0,006
	p		↓	↑Δ	↑Δ
Фильтрация, мл/час/100 г	M±m	15,3±0,22	18,17±0,33	12,71±0,25	12,18±0,23
	p		↓	↑Δ	↑Δ
R воды, %	M±m	99,58±0,016	99,24±0,007	98,28±0,026	98,19±0,04
	p		↓	↑Δ	↑Δ
С калия в плазме крови, ммоль/л	M±m	4,11±0,085	4,25±0,054	4,92±0,071	5,23±0,083
	p		-	↑Δ	↑Δ*
Экскреция калия, мкмоль/час/100	M±m	6,618±0,203	5,32±0,062	7,25±0,081	7,87±0,059
	p		↓	↑Δ	↑Δ
ФЗ калия, мкмоль/час/100 г	M±m	59,63±1,26	73,36±1,13	59,41±0,93	60,52±1,27
	p		↓	-	-
Осмолярность мочи, осм/л	M±m	2,15±0,017	1,94±0,048	1,78±0,031	1,85±0,052
	p		↓	↑Δ	↑Δ
Экскреция белка, мг/час/100 г	M±m	0,121±0,005	0,199±0,014	2,414±0,022	2,58±0,053
	p		↓	↑Δ	↑Δ

Примечание: ↓ – достоверное отличие от фона; Δ – достоверное отличие от контроля с гипопаратиреозом; * – достоверное отличие от контроля с введением хлорида ртути

В балансе другого жизненно-важного электролита – калия, тоже были отмечены изменения (табл.). В модели с гипопаратиреозом достоверного изменения концентрации калия в плазме крови не отмечалось. При этом была незначительно снижена его экскреция с мочой ($p < 0,05$), на фоне увеличения фильтрационного заряда катиона ($p < 0,02$), что может быть объяснено увеличенной скоростью клубочковой ультрафильтрации.

У крыс с ртутной интоксикацией, как изолированной, так и сочетанной с паратиреоидэктомией, при неизменном фильтрационном заряде калия, отмечено увеличение концентрации его в плазме крови ($p < 0,01$), и достоверное увеличение его потерь с мочой ($p < 0,01$). Вероятной причиной гиперкалиемии является токсическое разрушение эритроцитов, что приводит к компенсаторному увеличению секреции катиона, и объясняет увеличение его экскреции при сниженном уровне СКФ.

При введении ртути, как изолированно, так и на фоне гипопаратиреоза, отмечена выраженная протеинурия ($p < 0,001$), свидетельствующая о токсическом действии сулемы (рис. 3), как на фильтрационный барьер нефронов, так и на их канальцевый аппарат. Более выраженная протеинурия при действии ртути на фоне паратиреоидэктомии позволяет считать, наряду с вышеприведенными различиями, более интенсивное повреждающее действие ртути на фоне гипокальциемии.



Рис. 3. Протеинурия на фоне гипопаратиреоза и введения хлорида ртути.

Прямое повреждающее действие ртути на клетки эпителия канальцев, нарушение работы энергозависимых транспортных систем мембран клеток, связанное с токсическим действием на ферментные системы энергообеспечения, нарушение эффектов альдостерона, как и ряд других патогенетических механизмов, описанных в литературе [15,16], приводят выявленному катионному дисбалансу.

В условиях токсического поражения нефронов ртутью, проявляющегося в повреждении, как фильтрационного барьера клубочков, так и канальцев, почки теряют способность к осмотическому концентрированию мочи, что и проявляется (табл.) в выведении гипоосмотич-

ной мочи у крыс в группах с введением хлорида ртути ($p < 0,01$).

Заключение. Многие годы в литературе обсуждается вопрос о большой вероятности того, что токсические эффекты тяжелых металлов опосредуются через изменение Ca^{2+} гомеостаза [20]. Так ртуть, обладающая большой афинностью к *SH*-группам, может блокировать активность всех *SH*-содержащих ферментных

систем, таких как *Ca/Mg* АТФ-аза, изменяя внутриклеточный баланс Ca^{2+} , нарушать работу митохондрий и вызывать оксидативный стресс. В нашем варианте эксперимента показано потенцирование токсических эффектов хлорида ртути в сочетанной модели с измененным кальциевым гомеостазом, что может подтвердить возможную роль катиона в проявлениях токсичности ртути.

Литература

References

1. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 17, №2. С. 194–195.
2. Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на кардиоваскулярные проявления хронической медной интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, №2. С. 83–86.
3. Брин В.Б., Бузоева М.Р. Сравнительное изучение реальных эффектов хлорида кобальта в условиях измененного гомеостазиса кальция // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №7. С. 88–90.
4. Бузоева М.Р., Брин В.Б. Почечные эффекты хлорида кобальта на фоне хронического гипопаратиреоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №4. С. 75–76.
5. Митциев К.Г., Брин В.Б., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XIV, №22. С. 120–123.
6. Agarwal P., Prakash M., Singhal M., Bhadada S.K., Gupta Y., Khandelwal N. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan // Indian J Endocrinol Metab. 2015. 19(6). P. 785–790.
7. Ayusheeva A.V., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Il'icheva E.A., Andaeva T.M., Koryakina L.B., Kurganskii I.S., Zaritskaya L.V. Parathyroidectomy in Rats Using Microsurgery and Medical Adhesive Sulfacrylate. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015. №3. P. 320–327.
8. Bakas P., Chados N., Hassiakos D., Creatsa M., Liapis A, Creatsas G. Secondary hypoparathyroidism during pregnancy - case report and review of the literature // Clin Exp Obstet Gynecol. 2015. Vol. 42(6). P. 825–826.
9. Burlando B., Marchi B., Panfoli I., Viarengo A. Essential role of Ca^{2+} -dependent phospholipase A2 in estradiol-induced lysosome activation // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. Vol. 283. P.1461–1468.
10. Callies F., Arlt W., Scholz H.J., Reincke M., Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases // Eur J Endocrinol. 1998. Vol. 139(3). P. 284–289.
11. Jeong Y.S., Ju H.S., Younghee C., Hannah S., Tae-Seo S. Brin VB, Mittsiev AK, Mittsiev KG. Sposob korrektsii nefrotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;17(2):194-5. Russian.
12. Brin VB, Mittsiev KG, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyanie eksperimental'noy giperkal'tsiemii na kardiovaskulyarnye proyavleniya khronicheskoy mednoy intoksikatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):83-6. Russian.
13. Brin VB, Buzoeva MR. Sravnitel'noe izuchenie renal'nykh effektov khlorida kobal'ta v usloviyakh izmenennogo gomeostazisa kal'tsiya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(7):88-90. Russian.
14. Buzoeva MR, Brin VB. Pochechnye efekty khlorida kobal'ta na fone khronicheskogo gipoparatireoza. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):75-6. Russian.
15. Mittsiev KG, Brin VB, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyanie giperkal'tsiemii, vyzvannoy kal'tsitriolom, na funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;XIV(22):120-3. Russian.
16. Agarwal P, Prakash M, Singhal M, Bhadada SK, Gupta Y, Khandelwal N. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(6):785-90.
17. Ayusheeva AV, Lepekhova SA, Goldberg OA, Il'icheva EA, Andaeva TM, Koryakina LB, Kurganskii IS, Zaritskaya LV. Parathyroidectomy in Rats Using Microsurgery and Medical Adhesive Sulfacrylate. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015;3:320-7.
18. Bakas P, Chados N, Hassiakos D, Creatsa M, Liapis A, Creatsas G. Secondary hypoparathyroidism during pregnancy – case report and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol. 2015;42(6):825-6.
19. Burlando B, Marchi B, Panfoli I, Viarengo A. Essential role of Ca^{2+} -dependent phospholipase A2 in estradiol-induced lysosome activation. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002;283:1461-8.
20. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. Eur J Endocrinol. 1998;139(3):284-9.
21. Jeong YS, Ju HS, Younghee C, Hannah S, Tae-Seo S.

- Widespread intracranial calcifications in a patient with hypoparathyroidism // *Korean J Intern Med* 2016; Published online: January 29, 2016.
12. Jin GB, Inoue S, Urano T, Cho S, Ouchi Y, Cyong JC. Induction of anti-metallothionein antibody and mercury treatment decreases bone mineral density in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002. Vol. 185, №2. P. 98–110.
13. Khan M.I., Waguespack S.G., Hu M.I. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism // *Endocr Pract.* 2011. Suppl 1: P.18-25.
14. Liu L., Yang J. The changes of parathyroid hormone and serum calcium after total thyroidectomy // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015. Vol. 29(11). P. 984–987.
15. Marchi B., Burlando B., Moorec M.N., Viarengo A. Mercury- and copper-induced lysosomal membrane destabilization depends on [Ca²⁺]_i dependent phospholipase A2 activation // *Aquatic Toxicology.* 2004. Vol. 66. P. 197–204.
16. Masato O., Atsushi M., Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury // *The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication* 15 Jan 2016.
17. Sikjaer T., Moser E., Rolighed L., Underbjerg L., Bislev L.S., Mosekilde L., Rejnmark L. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated with Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism // *J Bone Miner Res.* 2016 Feb 10. doi: 10.1002.
18. Suwannasarn M., Jongjaroenprasert W., Chayangsu P., Suvikapakornkul R., Sriphrapadang P. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study // *Asian J Surg.* 2016 Jan 9. pii: S1015-9584(15). P.00150-5.
19. Suzuki N., Yamamoto M., Watanabe K., Kambegawa A., Hattori A. Both mercury and cadmium directly influence calcium homeostasis resulting from the suppression of scale bonecells: the scale is a good model for the evaluation of heavy metals in bone metabolism // *J Bone Miner Metab.* 2004. Vol. 22, №5. P. 439–446.
20. Viarengo A., Nicotera P. Possible role of Ca²⁺ in heavy metal cytotoxicity. *Comparative Biochemistry and Physiology* // *Comparative Pharmacology and Toxicology.* 1991. 100(1-2). P. 81–84.
21. Yachiguchi K., Sekiguchi T., Nakano M., Hattori A., Yamamoto M., Kitamura K., Maeda M., Tabuchi Y., Kondo T., Kamauchi H., Nakabayashi H., Srivastav A.K., Hayakawa K., Sakamoto T., Suzuki N. Effects of inorganic mercury and methylmercury on osteoclasts and osteoblasts in the scales of the marine teleost as a model system of bone // *Zoolog Sci.* 2014. 31(5). P.330-337.
22. Youngwirth L., Benavidez J., Sippel R., Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time // *J Surg Res.* 2010. 163(1). P. 69–71.
- Widespread intracranial calcifications in a patient with hypoparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2016; Published online: January 29, 2016.
- Jin GB, Inoue S, Urano T, Cho S, Ouchi Y, Cyong JC. Induction of anti-metallothionein antibody and mercury treatment decreases bone mineral density in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;185(2):98-110.
- Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011. Suppl 1:18-25.
- Liu L, Yang J. The changes of parathyroid hormone and serum calcium after total thyroidectomy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015;29(11):984–7.
- Marchi B, Burlando B, Moorec MN, Viarengo A. Mercury- and copper-induced lysosomal membrane destabilization depends on [Ca²⁺]_i dependent phospholipase A2 activation. *Aquatic Toxicology.* 2004;66:197-204.
- Masato O, Atsushi M, Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury. *The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication* 15 Jan 2016.
- Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, Underbjerg L, Bislev LS, Mosekilde L, Rejnmark L. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated with Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism // *J Bone Miner Res.* 2016 Feb 10. doi: 10.1002.
- Suwannasarn M, Jongjaroenprasert W, Chayangsu P, Suvikapakornkul R, Sriphrapadang P. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study. *Asian J Surg.* 2016 Jan 9. pii: S1015-9584(15). P.00150-5.
- Suzuki N, Yamamoto M, Watanabe K, Kambegawa A, Hattori A. Both mercury and cadmium directly influence calcium homeostasis resulting from the suppression of scale bonecells: the scale is a good model for the evaluation of heavy metals in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(5):439-46.
- Viarengo A, Nicotera P. Possible role of Ca²⁺ in heavy metal cytotoxicity. *Comparative Biochemistry and Physiology.* 1991;100(1-2):81-4.
- Yachiguchi K, Sekiguchi T, Nakano M, Hattori A, Yamamoto M, Kitamura K, Maeda M, Tabuchi Y, Kondo T, Kamauchi H, Nakabayashi H, Srivastav AK, Hayakawa K, Sakamoto T, Suzuki N. Effects of inorganic mercury and methylmercury on osteoclasts and osteoblasts in the scales of the marine teleost as a model system of bone. *Zoolog Sci.* 2014;31(5):330-7.
- Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010;163(1):69-71.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФАТА МЕДИ В УСЛОВИЯХ ГОРМОНАЛЬНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

К.Г. МИТЦИЕВ*, В.Б. БРИН***, А.К. МИТЦИЕВ**, О. Т. КАБИСОВ*

* ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-Алания, Республика Северная Осетия-Алания,
ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019, e-mail: vncran@yandex.ru

** ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019,
e-mail: sogma.rso@gmail.com

Аннотация. Медь является одним из важных микроэлементов необходимых для поддержания гомеостаза, однако ее избыточное поступление способно приводить к развитию многочисленных морфологических и функциональных изменений жизненно важных систем. Медь обладает повышенной тропностью к сердечно-сосудистой системе и ее чрезмерное поступление в организм сопровождается развитием значительных изменений системы кровообращения. Известно, что кальций является конкурентным биометаллом для большинства ксенобиотиков, а состояние искусственной гиперкальциемии нашло широкое применение в медицине для профилактики токсического действия тяжелых металлов. Однако работ, посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов медной интоксикации в условиях гипокальциемии, нет. Исходя из этого, целью данной работы явилось изучение влияния медной интоксикации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в условиях искусственной гипокальциемии. Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы заключалось в определении основных гемодинамических показателей системной гемодинамики: среднее артериальное давления, удельное периферическое сосудистое сопротивление, ударный индекс и сердечный индекс, а также определения реактивности ренин-ангиотензиновой системы и адренореактивности сердечно-сосудистой системы. Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что длительное поступление меди в организм приводит к развитию выраженной артериальной гипертензии, сочетающейся со снижением показателей насосной функции сердца. Состояние экспериментальной гипокальциемии формируемое посредством подкожного введения кальцитонина, способствует развитию более выраженных токсических эффектов сульфата меди на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: сульфат меди, кальцитонин, гипокальциемия, системная гемодинамика, крысы.

CARDIO-VASCULAR EFFECTS OF COPPER SULFATE UNDER HORMONAL HYPOCALCEMIA

K.G. MITTSIEV*, V.B. BRIN***, A.K. MITTSIEV**, O.T. KABISOV*

*IBMI VSC RAS & RNO – Alania, str. Pushkinskaya, 40, g. Vladikavkaz, Russia, 362019, e-mail: vncran@yandex.ru

**Medical University of Ministry of Health SOGMA Russia, str. Pushkinskaya, 40, g. Vladikavkaz, Russia, 362019,
e-mail: sogma.rso@gmail.com

Abstract. Copper is an essential trace element necessary for the maintenance of homeostasis, but its excessive intake is able to lead to the development of numerous morphological and functional changes in vital systems. Copper has a high affinity for the cardiovascular system and its excessive intake of significant changes associated with the development of the circulatory system. It is known that calcium is the most competitive biometals xenobiotics and artificial condition of hypercalcemia is widely used in medicine for preventing toxic effects of heavy metals. However, there are no studies on the cardiovascular effects of copper toxicity in conditions of hypocalcemia. Accordingly, the purpose of this work was to study the effect of copper toxicity on the functional state of the cardiovascular system in conditions of artificial hypocalcemia. The study of the functional state of the cardiovascular system is to identify the main hemodynamic parameters of systemic hemodynamics: mean arterial pressure, specific peripheral vascular resistance, stroke index

and cardiac index, as well as the determination of the reactivity of the renin-angiotensin system and adreno-reactivity cardiovascular system. The results of experimental investigations have established that long-term intake of copper in the body leads to the development of severe hypertension, coupled with decreased cardiac pump function indicators. Experimental condition hypocalcemia formed by subcutaneous administration of calcitonin, promotes a more pronounced toxic effects of copper sulfate on the cardiovascular system.

Key words: copper sulfate, calcitonin, hypocalcaemia, systemic hemodynamics, rat.

В связи с чрезмерно возросшей антропогенной нагрузкой на экосистемы, в последнее время пристальное внимание уделяется проблеме влияния тяжелых металлов на многочисленные процессы жизнедеятельности организма. Многие тяжелые металлы, такие как медь, участвуют в биологических процессах и в определенных концентрациях являются необходимыми микроэлементами. Однако чрезмерное поступление меди в организм, преимущественно по пищевым цепям, приводит к развитию токсического, канцерогенного и мутагенного эффектов [3].

Присущая меди способность генерировать активные формы кислорода посредством восстановления его молекулярной формы, позволяет рассматривать данный металл, как вещество повышенной токсической опасности [4,6]. Общеизвестно, что ионы меди обладают нанокристаллическими свойствами и в физиологических концентрациях необходимы для жизнедеятельности организма, однако при ее чрезмерном поступлении отмечается повышение удельной поверхности наноматериалов, а ее особые свойства усиливают механизмы, связанные с токсическим действием металла на организм [2].

Установлено, что медь является одним из важных следовых биометаллов, принимающих участие в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы, а повышение ее содержания приводит к развитию сосудистых заболеваний, в частности к артериальной гипертензии [5].

Обладая выраженными ионообменными свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству ксенобиотиков и в условиях повышенных концентраций способен снижать токсические эффекты тяжелых металлов, в том числе и меди [7,8]. Однако работ, посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов медной интоксикации в условиях гипокальциемии, в современной литературе не имеется.

Цель исследования – изучение сердечно-сосудистых эффектов сульфата меди в условиях экспериментальной гипокальциемии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 48 крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267). Эксперименты проводились в 3 группах животных: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата меди; 3-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата меди на фоне подкожного введения кальцитонина. Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Экспериментальная модель гипокальциемии создавалась путем ежедневного подкожного введения препарата «Миакальцик» – синтетического кальцитонина лосося в дозировке 0,6 МЕ/100 г веса животного в течение 20 дней. Модель хронической медной интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора сульфата меди в дозировке 20 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней, ежедневно, 1 раз в сутки.

Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Животные находились под тиопенталовым наркозом. Регистрировалось артериальное давление – инвазивно (кровенным способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10%-ным раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА». Регистрация данных проводилась на мониторе МХ-04 с распечаткой данных на принтере *Epson LX – 1050+*.

Таблица 1

Влияние сульфата меди на основные гемодинамические показатели у крыс в условиях экспериментальной гиперкальциемии

Условия опыта	Стат. показатель	Среднее артериальное давление мм.рт.ст.	Удельное периферическое сосудистое сопротивление у.е.	Сердечный индекс мл/кг	Ударный индекс мл/кг
Фон	$M \pm m$	103,9±0,8	1,52±0,036	55,19±1,48	0,143±0,005
Группа № 2	$M \pm m$	120,4±1,7	2,09±0,089	40,70±1,22	0,101±0,004
	p	*)	*)	*)	*)
Группа № 3	$M \pm m$	135,9±3,0	2,7±0,14	32,61±1,54	0,083±0,004
	p	^)	^)	^)	^)

Примечание: (*) – достоверное ($p=0,001$) изменение по сравнению с фоном; (^) – достоверное ($p=0,001$) изменение относительно внутрижелудочного введения $CuSO_4$; M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости

При измерении минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировались на самописце ЭПП-5. В ходе эксперимента животным с целью изучения реактивности сердечно-сосудистой системы в бедренную вену через катетер вводились ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл в дозе 30 мг/кг и α_1 -адреноблокатор доксазозин в дозе 20 мг/кг. Рассчитывались *среднее артериальное давление* (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление; *частота сердечных сокращений* (ЧСС) – с помощью монитора МХ-04; по специальным формулам [1] рассчитывались *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС). Результаты обработаны статистически с использованием t -критерия Стьюдента на ПЭВМ «Pentium-4» по программе «Prizma 4.0».

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты экспериментальных исследований позволили установить, что медь в условиях длительного поступления в организм приводит к развитию выраженной артериальной гипертензии у крыс, характеризующейся значительным увеличением САД, относительно значений интактного контроля. Следует указать, что основную роль в формировании системной артериальной гипертензии, развивающейся в условиях медного отравления, играет УПСС. Из литературных данных известно, что избыточное поступление меди в организм приводит к формированию изменений процессов метаболизма в миокарде, что является основным этиологическим фактором развития сердечной дисфункции [9]. Так в нашей работе было установлено, что у животных, получавших внутрижелудочное введение сульфата меди, отмечалось достоверно значимое снижение насосной функции миокарда, проявлявшееся уменьшением ударного и сердечного индексов относительно показателей фоновой группы животных (табл. 1).

Изучение реактивности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у крыс, получавших только сульфат меди, выявило менее значимое снижение значений среднего артериального давления и удельного периферического сосудистого сопротивления, как через 1, так и спустя 60 минут после внутривенного введения каптоприла, по сравнению с аналогичными показателями интактного контроля, что в свою очередь свидетельствовало о снижении реактивности РАС в условиях медного отравления (табл. 2). Определение α -адренореактивности сердечно-сосудистой системы у животных, длительно получавших сульфат меди, позволило установить, что спустя 1 минуту после введения доксазозина регистрировалось снижение САД относительно исходных значений, что было прямым следствием уменьшения УПСС (табл. 2). Следует указать, что снижение САД у крыс получавших ксенобиотик спустя 1 минуту после введения доксазозина не имело достоверных отличий от аналогичных показателей интактного контроля (табл. 2). Через 60 минут после введения α_1 -адреноблокатора у животных с изолированным введением сульфата меди отмечалась реакция, направленная к снижению САД относительно показателей 1-й минуты, что явилось следствием уменьшения УПСС (табл. 2). Уровень снижения САД спустя 60 минут после введения доксазозина животным, получавшим медь, был более значимым, чем у интактного контроля (табл. 2). Таким образом, снижение способности системы

кровообращения к восстановлению исходных показателей системной гемодинамики после экспериментальной α -адреноблокады в условиях медного отравления подтверждалось наличием более значимой реакции снижения САД и УПСС спустя 60 минут после введения доксазозина (табл. 2).

Таблица 2

Относительные сдвиги показателей системной гемодинамики у экспериментальных животных после введения доксазозина и каптоприла по сравнению с исходными данными

Условия опыта	САД (каптоприл)		УПСС (каптоприл)		САД (доксазозин)		УПСС (доксазозин)	
	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин
	Фон	-40%	-24%	-46%	-25%	-41%	-12%	-43%
Группа № 2	-21% (*)	-20% -	-26% (*)	-22% -	-46% -	-30% (*)	-44% -	-31% (*)
Группа № 3	-44% (*) ^)	-33% (*) ^)	-49% (*) ^)	-35% (*) ^)	-58% (*) ^)	-41% (*) ^)	-66% (*) ^)	-46% (*) ^)

Примечание: (*) – достоверное ($p=0,001$) изменение по сравнению с фоном (^) – достоверное ($p=0,001$) изменение относительно внутривенного введения $CuSO_4$; p – достигнутый уровень значимости

В условиях экзогенной гипокальциемии токсические эффекты сульфата меди на систему кровообращения экспериментальных животных приобретали более выраженный характер течения артериальной гипертензии. Повышение артериального давления у животных, получавших сульфат меди в условиях гипокальциемии, объяснялось значительным ростом УПСС относительно значений как интактной группы животных, так и показателей группы животных № 2. Снижение концентрации кальция в плазме крови потенцировало прямое кардиотоксическое действие меди, что подтверждалось значительным уменьшением сократительной способности миокарда, характеризовавшимся падением ударного и сердечного индексов (табл. 2).

Определение α -адренореактивности сердечно-сосудистой системы с помощью внутривенного введения доксазозина экспериментальным жи-

вотным, получавшим медь на фоне гипокальциемии, выявило наличие более значимых реакций снижения САД и УПСС спустя 1 минуту после введения α_1 -адреноблокатора, в сравнении с исходными значениями, что позволяет считать повышенной α -адренореактивность сердечно-сосудистой системы, сочетавшейся со снижением способности системы кровообращения к восстановлению исходных показателей системной гемодинамики (табл. 2). Изменение реактивности РАС у крыс получавших интрагастральное введение меди на фоне экспериментальной гипокальциемии характеризовалось наличием более значимого снижения САД и УПСС спустя 1 минуту после введения каптоприла относительно показателей интактного контроля и значений группы животных № 2, что позволяет считать повышенной реактивность РАС (табл. 2). Спустя 60 минут после внутривенного введения ингибитора АПФ у животных группы № 3 снижение САД и УПСС превышало аналогичные показатели, как интактного контроля, так и значения группы животных, получавших изолированное введение меди, что свидетельствовало о снижении способности системы кровообращения к восстановлению исходных гемодинамических показателей (табл. 2).

Выводы. Таким образом, медь в условиях длительного поступления в организм проявляет выраженную токсическую активность в отношении сердечно-сосудистой системы, приводя к развитию артериальной гипертензии сочетающейся с изменением α -адренореактивности и реактивности ренин-ангиотензиновой системы, а снижение насосной функции сердца позволяет рассматривать медь как кардиотропный яд. Сосудистые эффекты меди приобретают более выраженный характер в условиях экспериментальной гипокальциемии, что подтверждается развитием выраженной артериальной гипертензии и значительным ростом α -адренореактивности сердечно-сосудистой системы и реактивности ренин-ангиотензиновой системы.

Литература

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1984. С. 1–80.
2. Глушченко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Сравнительная токсичность солей и наночастиц ме-

References

1. Brin VB, Zonis BYa. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashcheniya. Rostov n/D: Izd-vo Rostovskogo universiteta; 1984. Russian.
2. Glushchenko NN, Bogoslovskaya OA, Ol'khovskaya IP. Sravnitel'naya toksichnost' soley i nanochastits metallov

- таллов и особенность их биологического действия // Известия Академии Промышленной Экологии. 2006. № 3. С. 46–47.
3. Иванов В.С., Черкасова О.А. Роль промышленных предприятий в формировании загрязнения почвенного покрова кобальтом, медью, свинцом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. Т. 10, № 3. С. 143–150.
4. Ahamed M., Akhtar M.J., Alhadlaq H.A., Alrokayan S.A. Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status // *Nanomedicine*. 2015. Vol.10, № 15. P. 2365–2377.
5. Carpenter W.E., Lam D., Toney G.M., Weintraub N.L., Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies // *Medical Science Monitor*. 2013. №19. P. 1–8.
6. Kumar V., Kalita J., Bora H., Misra U.K. Relationship of antioxidant and oxidative stress markers in different organs following copper toxicity in a rat model // *Toxicology applied pharmacology*. 2016. № 293. P. 37–43.
7. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus* / Mata Y.N., Blazquez M.L., Ballester A. [et al.] // *Journal of Hazardous Materials*. 2009. Vol. 163, № 2–3. P. 555–562.
8. Poulsen S.B., Svendsen J.C., Aarestrup K., Malte H.B. Calcium-dependent behavioural responses to acute copper exposure in *Oncorhynchus mykiss* // *Journal of Fish Biology*. 2014. Vol. 84, № 5. P. 1326–1339.
9. Uriu-Adams J.Y., Keen C.L. Copper, oxidative stress, and human health // *Molecular Aspects of Medicine*. 2005. № 26. P. 268–298.
- i osobennost' ikh biologicheskogo deystviya. *Izvestiya Akademii Promyshlennoy Ekologii*. 2006;3:46-7. Russian.
- Ivanov VS, Cherkasova OA. Rol' promyshlennykh predpriyatiy v formirovaniy zagryazneniya pochvennogo pokrova kobal'tom, med'yu, svintsom. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011;10(3):143-50. Russian.
- Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alrokayan SA. Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status. *Nanomedicine*. 2015;10(15):2365-77.
- Carpenter WE, Lam D, Toney GM, Weintraub NL, Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. *Medical Science Monitor*. 2013;19:1-8.
- Kumar V, Kalita J, Bora H, Misra UK. Relationship of antioxidant and oxidative stress markers in different organs following copper toxicity in a rat model. *Toxicology applied pharmacology*. 2016;293:37-43.
- Mata YN, Blazquez ML, Ballester A, et al. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus* // *Journal of Hazardous Materials*. 2009;163(2–3):555-62.
- Poulsen S.B., Svendsen J.C., Aarestrup K., Malte H.B. Calcium-dependent behavioural responses to acute copper exposure in *Oncorhynchus mykiss* // *Journal of Fish Biology*. 2014. Vol. 84, № 5. P. 1326–1339.
- Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005;26:268-98.

УДК: 616-092.11

DOI: 10.12737/20433

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ

М.И. УМАЛАТОВА*, Г.М.ЛЕФИТОВ**, Б.М.МАХАЧЕВ*

**Дагестанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению Российской Федерации, ш. Алиева, 1, Махачкала, Дагестан Република, Россия, 36700*

***Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., Россия, 344022*

Аннотация. В статье представлены результаты обследования сердечно-сосудистой системы у детей с врожденным гидронефрозом. Обследовано 66 детей, из которых I группу составили 36 детей с врожденным гидронефрозом и II – 30 практически здоровых детей без патологии почек. Всем детям было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее УЗИ почек, ЭКГ, ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование. Оценку состояния почек проводили с использованием пробы Зимницкого, скорость клубочковой фильтрации – по формуле Шварца. Выявлено, что основными ультразвуковыми признаками помимо выявления порока, являются неровный контур, деформация почечного синуса, эктазии полостных систем, повышение визуализации пирамидок и расширение почечного синуса. У детей с врожденным гидронефрозом отмечалась высокая распространенность различных пороков развития сердечно-сосудистой системы - дефекта межпредсердной перегородки, дефекта межжелудочковой перегородки, открытого артериального протока, а также соединительнотканые дисплазии сердца (пролапс митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, добавочная хорда). Таким образом, у детей с врожденным гидронефрозом необходимо включение в стандарт диспансерного наблюдения осмотра детским кардиологом с дополнительным обследованием сердечно-сосудистой системы с целью ранней диагностики аномалий развития сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: врожденный гидронефроз, пороки сердечно-сосудистой системы, соединительнотканые дисплазии сердца.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN CHILDREN WITH CONGENITAL HYDRONEPHROSIS

M.I. UMALATOVA *, G.M.LEFITOV**, B.M. MAHACHEV*

** Dagestan State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health of the Russian Federation, Aliyev Highway 1, Makhachkala, Dagestan Republic, Russia, 36700*

*** Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Nakhichevan per., 29, Rostov-on-Don, Rostov region., Russia, 344022*

Abstract. Results of the evaluation of cardiovascular system in children with congenital hydronephrosis are presented. The study included 66 children: the 1st group - 36 children with congenital hydronephrosis, the 2nd group – healthy children without renal anomalies. All children were examined, including ultrasound examination, electrocardiography, echocardiography and Holter monitoring. Renal evaluation included Zimnitskiy's test, glomerular filtration rate evaluation was carried out according to Schwartz formula. The study demonstrated, that besides identifying congenital defect, the basic ultrasound signs are uneven contour deformation of the renal sinus, cavernous ectasia systems, improving visualization of the pyramids and the expansion of the renal sinus. In children with hydronephrosis, it was revealed an increased prevalence of different congenital cardiovascular defects, including atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus as well as connective tissue dysplasia of the heart (mitral valve prolapse, tricuspid valve prolapse, extra chord). Thus, it is necessary to include in the standard dispensary observation of children with congenital hydronephrosis: the examination pediatric cardiologist with additional observation of the cardiovascular system for early diagnosis of congenital malformations of the cardiovascular system.

Key words: congenital hydronephrosis, congenital cardiovascular anomalies, connective tissue dysplasia.

Введение. Пренатальный гидронефроз – одна из наиболее распространенных патологий, обнаруживающихся при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) плода, распространенность которого достигает 1-5% [0]. Наиболее частой клинически значимой причиной гидронефроза является обструкция на уровне перехода почечной лоханки в мочеточник, встречающаяся с частотой 1 на 1000 и являющаяся причиной 50% случаев гидронефроза высокой степени. Кроме того, к другим распространенным причинам тяжелого гидронефроза относятся наличие клапана задней уретры (5,3%) и обструкция на уровне впадения мочеточника в мочевой пузырь (5,3%) [0]. Следует отметить, что в 5-15% случаев антенатального гидронефроза обнаруживается пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который, в отличие от других патологических состояний мочевыводящих путей, не связан со степенью выраженности гидронефроза [4].

Результаты исследований демонстрируют, что риск ассоциированной патологии (как органов мочевой системы, так и других систем, в том числе *сердечнососудистой системы* (ССС), у детей с антенатальным гидронефрозом достигает 10-18% [2,4]. В этих случаях почти у 10% детей отмечается ухудшение гидронефроза при постнатальной визуализации, более чем у 5% отмечаются признаки патологии, связанной с нарушением функции почек, включая пузырно-мочеточниковый рефлюкс высокой степени и обструкцию на уровне впадения лоханки в мочеточник. У пациентов с транзитным гидронефрозом в 12% случаев с гидронефрозом во втором триместре, подвергшихся родоразрешению в третьем триместре, в последующем обнаруживалась клинически значимая патология мочевыделительной системы при постнатальном исследовании [6]. Вместе с тем многие аспекты течения ассоциированной патологии органов мочевой системы и ССС до конца не изучены, не отработаны четкие рекомендации по эффективной диспансеризации этой категории больных.

Цель исследования – оптимизация методов диагностики сердечно-сосудистой патологии у детей с врожденным гидронефрозом и диспансеризации этой категории больных.

Материалы и методы исследования. На базе уронефрологического отделения ГБУ ДРКБ г. Махачкалы РД и лаборатории общей

патологии ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росздрава» обследовано 66 детей, в том числе 36 – с врожденным гидронефрозом (I группа) и 30 практически здоровые дети без патологии почек (II группа). В I группе было 15 (41,7%) мальчиков и 21 (58,3%) девочка в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст $8 \pm 5,82$ лет), во II – 13 (43,3%) мальчиков и 17 (56,7%) девочек в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст $6 \pm 6,73$ лет).

Для оценки состояния здоровья детей применялись общепринятые клинические методы исследования органов и систем, включая общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ суточной мочи и оценку спонтанного ритма мочеиспускания. Функциональное состояние почек изучалось с использованием пробы Зимницкого и *скорости клубочковой фильтрации* (СКФ) по формуле Шварца. Комплекс инструментальных методов исследования включал в себя ультразвуковое сканирование почек с оценкой внутривисцерального кровотока путем цветного доплеровского картирования и мочевого пузыря, эхокардиографическое и *электрокардиографическое* (ЭКГ) исследование, холтеровское мониторирование пульса, артериального давления и ЭКГ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием *Microsoft Excel* и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), *SPSS 15.0* и *Statistica 8.0 for Windows* (StatSoft Inc., USA). Корреляционный анализ проведен с использованием методов Пирсона и Спирмана. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из обследованных детей I группы у 15 (41,7%) была 1 ст. гидронефроза, у 11 (30,6%) – 2 ст. и 10 (27,7%) – 3 ст.; у большинства детей гидронефроз был односторонним (86,1%).

При оценке осложнений гидронефроза и наличия сопутствующих заболеваний органов мочевой системы нами было выявлено, что у 24 (66,7%) детей I группы на момент обследования был хронический пиелонефрит, у 17 (47,2%) – кристаллурия, у 4 (11,1%) – сморщенная почка, у 3 (8,3%) – энурез, у 2 (5,6%) – цистит, у 3 (8,3%) – ренальная гипертензия и 1 (2,8%) – пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Родители обследованных детей имели контакт с профессиональными вредностями, причем в основной группе статистически значимо чаще, чем в контрольной. Так, матери детей с гидронефрозом в 1,83 раза чаще подвергались воздействию химических факторов, чем матери детей без гидронефроза (11 (30,6%) и 5 (16,7%) соответственно) ($p < 0,05$). Отцы детей основной группы в 3,7 раза чаще работали с солями тяжелых металлов (9 (25,0%) и 2 (6,7%) соответственно) ($p < 0,05$). Тяжелый физический труд отцов, также в 7,6 раза чаще был отмечен в основной группе, чем в контрольной (9 (25,0%) и 1 (3,3%) соответственно) ($p < 0,05$).

ной неровного контура могут быть диспластичность, сохранившаяся эмбриональной дольчатость, а также развитие очагового нефросклероза. У детей I группы также значимо чаще отмечалась деформация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), причина которой может заключаться во вторичных изменениях на фоне хронического воспаления, а также в дилатации лоханки и чашечек при нарушении оттока мочи вследствие наличия препятствия в пиелоуретеральном сегменте. Эктазия ЧЛС, эхопозитивные образования, повышенная эхогенность и визуализация пирамидок отмечались только в группе детей с гидронефрозом.

Таблица 1

Частота и характер ультразвуковой симптоматики при гидронефрозе почек у детей

УЗ данные	Почка с гидронефрозом		Почка без гидронефроза	
	Группа I (n=36)	Группа 2 (n=30)	Группа I (n=36)	Группа 2 (n=30)
Длина (см)	9,41	9,02	8,94	9,11
Ширина (см)	3,49	3,64	3,32	3,63
Передне-задний размер почечного синуса (мм)	16,82*	10,57	11,96	11,45
Площадь почки (см ²)	14,82	20,18	30,13	21,58
Неровный контур (%)	73,8*	-	23,6*	-
Деформация ЧЛС (%)	100,0*	-	18,4*	-
Эктазия ЧЛС (%)	78,4	-	7,8	-
Эхопозитивные образования (%)	2,8	-	-	-
Повышенная эхогенность (%)	57,9	-	-	-
Повышенная визуализация пирамидок (%)	38,6	-	-	-

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между I и II группами

При оценке СКФ по формуле Шварца с учетом уровня креатинина в сыворотке крови позволила установить стадию прогрессирования ХБП. В 17 (47,2%) случаях диагностирована гиперфилтрация (СКФ ≥ 130 мл/мин/1,73 м²), у 6 (16,7%) больных была диагностирована ХБП 1 стадии (СКФ – 95,35 мл/мин/1,73 м²) и у 13 (36,1%) пациентов – ХБП 2 стадии (СКФ – 80,87 мл/мин/1,73 м²). Полученные показатели значимо отличались от соответствующих данных контрольной группы (СКФ – 111,86 мл/мин/1,73 м²) ($p < 0,05$).

У детей с гидронефрозом переднезадний размер почечного синуса был 1,59 раза больше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того выявлено, что у детей с гидронефрозом как в пораженной, так и в контрлатеральной почке значимо чаще наблюдался неровный контур ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у детей без патологии органов мочевой системы. Причи-

Оценка пороков развития ССС.

При проведении ЭХО-КГ выявлено, что у 3 (8,3%) детей с гидронефрозом был дефект межпредсердной перегородки, у 2 (5,6%) – дефект желудочковой перегородки и у 1 (2,8%) – открытый артериальный проток. Сочетанные пороки сердца наблюдались у 2 (5,6%) детей с гидронефрозом (50,0%), из них 4 (50,0%) были подвергнуты хирургическому лечению имеющегося порока сердца, а 4 (50,0%) диагноз был

установлен впервые в ходе исследования.

При оценке частоты встречаемости соединительнотканых дисплазий сердца, получено, что пролапс митрального клапана в 11,8 раза чаще наблюдался у детей I группы ($p < 0,05$), добавочная хорда – в 4,7 раза ($p < 0,05$), а пролапс трикуспидального клапана отмечен лишь у детей с гидронефрозом в 36,1% случаев ($p < 0,05$) (табл. 2).

При этом у детей I группы степень регургитации митрального клапана 0 ст. была у 21 (58,3%) человека, 1 ст. – у 13 (36,1%) и 2 ст. – у 2 (5,6%).

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у детей с гидронефрозом были выявлены различные нарушения. Так, феномен укороченного PQ наблюдался у 4 (11,1%) человек и удлиненного QT – у 5 (13,9%). Синусовая тахикардия диагностирована у 6 (16,7%) детей I группы, суточная брадикардия – у 5 (13,9%) и экстрасистолии – у 9 (25,0%) человек. У детей II группы данные нарушения выявлены не были.

Таблица 2

Структура соединительнотканых дисплазий сердца у обследованных детей

	Группа I (n=36)	Группа 2 (n=30)
Пролапс митрального клапана	14 (38,9%)*	1 (3,3%)
Добавочная хорда	17 (47,2%)*	1 (10,0%)
Пролапс трикуспидального клапана	13 (36,1%)*	-
Итого	44 (122,2%)	2 (13,3%)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между I и II группами

Заключение. В проведенном исследовании было выявлено, что у детей с гидронефрозом наиболее значимыми УЗ признаками помимо выявления порока, являются неровный контур, деформация почечного синуса, эктазии полостных систем, повышение визуализации пирамидок и расширение почечного синуса. Постнатальная визуализация может быть рекомендована даже в случае разрежившегося антена-

тального гидронефроза или при легкой степени гидронефроза. По данным литературы, высокий риск постнатальной патологии отмечается в случае умеренного и тяжелого антенатального гидронефроза, заболеваемость достигает от 45% в случае умеренного гидронефроза до 80% в тяжелых случаях [5,6]. Как следствие, существует общее мнение о необходимости проведения визуализационных исследований в постнатальном периоде всем новорожденным с гидронефрозом умеренной и тяжелой степени. В связи с влиянием степени гидратации на результаты УЗИ, традиционное проведение УЗИ в постнатальном периоде рекомендуют не ранее 48 часов [7]. J. Wiener с соавт. указывают, что почти у 50% пациентов при проведении УЗИ на второй неделе жизни может отмечаться увеличение выраженности гидронефроза [9]. Таким образом, детям с наличием врожденного гидронефроза целесообразно проведение скрининговой ЭХО-КГ, с целью выявления возможных аномалий ССС в данной популяции.

Литература

1. Ростовская В.В., Казанская И.В., Фомин Д.К., Матюшина К.М. Оценка функциональных и структурных изменений паренхимы почек при гидронефрозе у детей раннего возраста // Детская хирургия. 2015. N 2. С. 19–25.
2. Ростовская В.В., Матюшина К.М., Казанская И.В. Диагностика нарушений тубулярных функций почки при гидронефрозе у детей первых лет жизни // Детская хирургия. 2012. N 4. С. 6–12.
3. Севергина Л.О., Гуревич С.И. Ультраструктурная оценка роли дизангиогенеза при врожденном гидронефрозе // Архив патологии. 2014. N 6. С. 51–55.
4. Сухих Н.К., Разин М.П. Гидронефроз нижней долины удвоенного сегмента подковообразной почки // Урология. 2014. N 3. С. 77–78.
5. Chevalier R.L. Congenital urinary tract obstruction: the long view // Adv Chronic Kidney Dis. 2015. 22(4). P. 312–319.
6. Ismaili K., Hall M., Donner C., Thomas D., Vermeylen D., Avni F. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population // Am J Obstet Gynecol. 2003. Vol. 188. P. 242–246.
7. Liu D.B., Armstrong W.R. 3rd, Maizels M. Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management // Clin Perinatol. 2014. Vol. 41, №3. P. 661–678.
8. Vemulakonda V., Yiee J., Wilcox D.T. Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management // Curr Urol Rep. 2014. Vol. 15, №8. P. 430.
9. Wiener J., O'hara S. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis // J Urol. 2002. Vol. 168. P. 1826–1829.

References

- Rostovskaya VV, Kazanskaya IV, Fomin DK, Matyushina KM. Otsenka funktsional'nykh i strukturnykh izmeneniy parenkhimy pochek pri gidronefroze u detey rannego vozrasta. Detskaya khirurgiya. 2015;2:19-25. Russian.
- Rostovskaya VV, Matyushina KM, Kazanskaya IV. Diagnostika narusheniy tubulyarnykh funktsiy pochki pri gidronefroze u detey pervykh let zhizni. Detskaya khirurgiya. 2012;4:6-12. Russian.
- Severgina LO, Gurevich SI. Ul'trastrukturnaya otsenka roli dizangiogeneza pri vrozhdennom gidronefroze. Arkhiv patologii. 2014;6:51-5. Russian.
- Sukhikh NK, Razin MP. Gidronefroz nizhney poloviny udvoennogo segmenta podkovoobraznoy pochki. Urologiya. 2014;3:77-8. Russian.
- Chevalier RL. Congenital urinary tract obstruction: the long view. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(4):312-9.
- Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni F. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:242-6.
- Liu DB, Armstrong WR 3rd, Maizels M. Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management. Clin Perinatol. 2014;41(3):661-78.
- Vemulakonda V, Yiee J, Wilcox DT. Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management. Curr Urol Rep. 2014;15(8):430.
- Wiener J, O'hara S. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. J Urol. 2002;168:1826-9.

УДК: 796/799

DOI: 10.12737/20434

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

А.П. АНИЩЕНКО*, А.Н. АРХАНГЕЛЬСКАЯ*, Е.А. ДМИТРИЕВА*, А.Л. УРАКОВ**, Е.В. РОГОЗНАЯ**, Н.Г. ИГНАТОВ***, К.Г. ГУРЕВИЧ *

* ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
 Десятская ул., 20/1, Москва, Россия, 125040

** Учебно-методический полигон внедрения новых образовательных технологий ЧУПОО Фармацевтический колледж «Новые знания», Новочеркасский бульвар дом 20 корпус 5, Москва, Россия, 109651

*** ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»,
 ул. Коммунаров, 281, Ижевск, республика Удмуртия, 426034

Аннотация. В работе предложена модифицированная методика преподавания физической культуры для студентов вузов с гиподинамией, основанная на принципах йоги. Методика апробирована в течение года у 225 студентов 1-2 курса (41% – девушки). Проведены антропометрические измерения (объём талии, бедер, роста, веса). Осуществлено анкетирование (анкеты ВОЗ, адаптированные к России). Изучалась локальная температура тела при тепловизионном контроле до и после специальных динамических упражнений (45 мин. – 1,5 часа), обозначенных как «йога-аэробика». Результаты оценивались через 6 мес. тренировки. Отмечено достоверное улучшение поясничной гибкости. Однако, не установлено влияние на такие поведенческие факторы, как курение и питание. Показано, что улучшается выполнение нормативов ГТО студентами.

Ключевые слова: физическая культура, гибкость, йога, студенты, гиподинамия.

DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF MODIFIED TECHNIQUE OF PHYSICAL TRAINING FOR STUDENTS

A.P. ANISCHENKO*, A.N. ARKHANGELSKAYA*, E.A. DMITRIEVA*, A.L. URAKOV**, E.V. ROGOZNAYA**, N.G. IGNATOV***, K.G. GUREVICH*

*Moscow State A.I. Evdokimov Medical and Dental University, Delegatskaya str., 20/1, Moscow, Russia, 125040

**Teaching and Training Ground of new educational technologies introduction of the Pharmaceutical College "New Knowledge", NovoCherkassk Boulevard Building 20, Building 5, Moscow, Russia, 109651

***Izhevsk State Medical Academy, Str. Communards, 281, Izhevsk, Republic of Udmurtia, 426034

Abstract. The paper presents the proposed modified technique of teaching physical education for students with physical inactivity, based on the principles of yoga. The procedure was tested for a year from 225 students of 1-2 courses (41% – women). Anthropometric measurements (waist, hips, height, weight) and questionnaires (WHO questionnaires, adapted to Russia) were carried out. The authors studied the local body temperature during thermal control before and after the special dynamic exercises (45 min – 1,5 hours), designated as the "yoga-aerobics." The results were evaluated after 6 months of training. There was a significant improvement in lumbar flexibility. However, the impact on behavioral factors such as smoking and diet, did not found. At the same time, the performance of students TRP standards improved.

Key words: physical training, flexibility, yoga, students, hypodynamia.

Введение. В настоящее время около 23% подростков имеют недостаточный вес, а 1,4% имеют лишний вес. При этом соотношение талия/бедро показывает, что у 15,4% подростков имеется абдоминальное ожирение, у 27,9% имеется низкий уровень физической активности, у 36,5% – умеренный уровень физической

активности. Поэтому предлагается рассматривать массу тела и соотношение талия/бедро как критерии оценки адаптации подростков к физической нагрузке [1]. Применяются такие показатели индекса массы тела, внутрибрюшинного распределения жира и физической активности для оценки состояния здоровья людей и

устойчивости их к физической и психоэмоциональной нагрузке [3]. Ряд авторов показывает, что масса тела, ожирение, абдоминальное ожирение и уровень физической активности взаимосвязаны друг с другом, поэтому эти авторы предлагают учитывать данные показатели для оценки состояния здоровья людей, их устойчивости к болезням, к факторам риска, включая повышенную физическую нагрузку [4].

Недостатком указанных технологий оценки адаптации к физической нагрузке является низкая эффективность, точность и узкая сфера применения, поскольку все они опираются только на показатели анатомического строения тела человека и не учитывают его функциональную активность, а также – резервы адаптации к дозированной физической нагрузке [1]. В частности, известные технологии не учитывают индивидуальную устойчивость здорового человека к дозированной физической нагрузке, а также не включают регистрацию динамики показателя устойчивости пояснично-крестцового, мышечного и суставного комплекса в самые ранние сроки после выполненной человеком дозированной и безопасной нагрузки, примененной в стандартных условиях.

Цель исследования – разработка и обоснование модифицированной методики преподавания физической культуры для студентов

Материалы и методы исследования. В исследование приняли участие 225 человек студентов 1 и 2 курсов МГМСУ им. А. И. Евдокимова г. Москвы, в возрасте 18÷22 лет (41% – девушки). Все студенты дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом МГМСУ (протокол № 0214 от 27.02.2014 г.). Исследование проводилось в конце учебного года (май 2015).

Критериями включения в исследование служили: отсутствие тяжелых соматических заболеваний, беременности или кормления грудью, сохранность менструального цикла, способность читать и понимать по-русски, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, регулярное посещение занятий физической культурой и выполнение нормативов ГТО (для студентов 1 курса – 1 и 2 семестр; для студентов 2 курса – 1-4 семестры).

Критериями исключения были: период менструаций, тяжелые сопутствующие заболевания, прием препаратов, регулирующих уровень

липидов крови, невозможность или несогласие подписать информированное согласие.

Всем студентам проведены антропометрические исследования (рост, вес, измерение окружности талии и бедер). Измерение роста производилось при помощи медицинского ростомера без обуви в положении стоя спиной к шкале делений. Результаты измерений оценивались в сантиметрах (без долей). Вес измерялся механическими напольными весами (SECA) в легкой одежде и без обуви. Результаты измерений оценивались в килограммах (с точностью до 0,5 кг). *Окружности талии и бедер* (ОТБ) измерялись стандартной мягкой сантиметровой лентой (точность до 0,5 см): талия – в самой узкой части, бедра – в положении стоя, ноги вместе, по уровню самой выступающей части ягодич. Рассчитывали отношения ОТБ, индекс массы тела.

Было проведено анкетирование обследуемых о привычках питания, семейном анамнезе, характере и регулярности физических нагрузок, особенностях учебы. В ходе работ были использованы анкеты *всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), адаптированные для России, для оценки физической активности [1].

Студенты выполняли нормативы ГТО, которые переводились в баллы.

Для оценки локальной температуры тела использовали тепловизор *TH91XX (NEC)* с функцией цветного инфракрасного изображения объекта на экране в зависимости от его локальной температуры в диапазоне +26 – +37°C. Регистрировали инфракрасное излучение со всей площади поясничной области спины после кратковременного ее оголения в условиях помещения с температурой воздуха +25 – +26°C. Регистрацию проводили серии последовательных наклонов вперед с кратковременным касанием пола пальцами или ладонями двух рук и разгибаний в положении стоя на полу с прямыми ногами, выпрямленными в коленях, со ступнями ног, расположенными параллельно на ширине 10-15 см. Упражнение выполнялось на протяжении 2-х минут с интенсивностью 18 – 22 в минуту. При выявлении локальной гипертермии после завершения упражнения повторно измеряли локальную температуру каждые 3 мин на протяжении до 30 мин (до восстановления нормальной температуры).

Биоимпедансный анализ (БИА) проводили прибором «Медасс» ABC-01. Измерения проводили лежа (горизонтальная поверхность, на спине). По два электрода располагали на руке (тыльная сторона запястья и 2,5 см книзу) и ноге (область голеностопного сустава и 2,5 см книзу). Время измерения – порядка 5 сек. Определяли содержание жировой и мышечной ткани в процентах, уровень основного обмена. По содержанию жировой ткани [1] выделили 3 группы студентов: с недостаточной массой тела, с нормальной массой тела и с избыточной массой тела.

для начинающих, до 10 раз для продолжающих). В таком виде упражнения можно делать под ритмичную музыку, что увеличивает их привлекательность для студентов. Разработанную модифицированную методику мы назвали «йога-аэробика». Длительность занятия составляет от 45 мин до 1,5 ч (в зависимости от тренированности занимающегося). Сложность выполняемых упражнений также задается в зависимости от степени тренированности. Преимуществом данной методики является то, что упражнения составляют единый комплекс, начинающийся с разогрева, постепенно переходящий к «проработке» отдельных элементов

Таблица 1

Сравнение изучаемых показателей в зависимости от наличия или отсутствия нарушений массы тела по результатам БИА

Параметр	Курение	Недостаток массы тела		Нормальная масса тела		Избыток массы тела	
		Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
Группа		1		2		3	
ОТБ	Да	0,86±0,17 ³	0,71±0,12 ^{*3}	0,94±0,2 ¹	0,75±0,15 ^{*3}	1,20±0,13 ¹	0,95±0,15 ^{*1,2}
	Нет	0,82±0,12 ³	0,69±0,14 ^{*3}	0,92±0,1 ¹	0,73±0,19 [*]	1,11±0,14 ¹	0,96±0,16 ^{*1}
Средний балл ГТО	Да	4,4±0,1 ³	4,3±0,1 ³	4,4±0,2	4,3±0,2	4,1±0,2 ¹	3,9±0,3 ¹
	Нет	4,5±0,2	4,4±0,2 ³	4,5±0,3	4,5±0,1	4,3±0,2	4,0±0,2 ¹
Средний балл, гибкость	Да	4,5±0,1 ³	4,5±0,2 ³	4,2±0,2	4,1±0,3	3,2±0,4 ¹	3,5±0,2 ¹
	Нет	4,6±0,1 ³	4,7±0,1	4,3±0,1	4,6±0,2 [*]	3,4±0,3 ¹	3,8±0,3 ^{*1}
Среднее время восстановления локальной температуры, мин	Да	2,9±0,5 ^{*2,3}	2,8±0,4 ^{*2,3}	5,3±1,2 ^{#1,3}	5,2±2,0 ^{#1,3}	18,1±3,3 ^{#1,2}	14,4±2,9 ^{*#1,2}
	Нет	1,7±0,6 ³	2,0±0,7 ³	1,9±1,1 ³	2,3±1,5 ³	11,5±3,8 ^{1,2}	5,8±2,7 ^{*1,2}
Мышечная масса, %	Да	21,8±2,5	22,2±2,7 ¹	24,7±3,4 [#]	23,3±2,8 [#]	20,1±2,7	19,1±2,5 ¹
	Нет	21,9±3,5 ²	23,0±2,9	29,1±3,7 ^{1,3}	28,7±1,6 ^{1,3}	22,2±4,1 ²	21,6±3,8 ²
Сидячее положение в течение дня, час	Да	8,2±1,1 ^{#3}	7,5±0,9 ³	10,1±1,2 ^{*3}	10,5±1,5 [#]	12,5±1,7 ^{#1,2}	11,4±1,6 ^{#1}
	Нет	5,9±0,8 ³	6,1±0,9 ³	6,0±1,1	7,2±1,0 [*]	7,3±1,4 ¹	8,8±1,3 ^{*1}

Примечание: p<0,05, * – отличия от юношей, # – отличия курильщиков, ^{1, 2, 3} – отличия от соответствующей группы

После первичного скрининга была сформирована на добровольной основе группа из 35 студентов с избыточной массой тела (45% – девушки), которая занималась по модифицированной методике. При разработке комплекса упражнений мы исходили из того, что наиболее часто для увеличения гибкости используется йога [3,5]. Однако статические упражнения не вызывают интереса у студентов. Мы взяли последовательность упражнений аштанга-вильясы йоги, заменив статические упражнения, на их многократное повторение (3-5 раз

для начинающих, до 10 раз для продолжающих). В таком виде упражнения можно делать под ритмичную музыку, что увеличивает их привлекательность для студентов. Разработанную модифицированную методику мы назвали «йога-аэробика». Длительность занятия составляет от 45 мин до 1,5 ч (в зависимости от тренированности занимающегося). Сложность выполняемых упражнений также задается в зависимости от степени тренированности. Преимуществом данной методики является то, что упражнения составляют единый комплекс, начинающийся с разогрева, постепенно переходящий к «проработке» отдельных элементов пояснично-крестцового соединения: вначале прямых, после – косых мышц. Повторение упражнений (от занятия к занятию) дает возможность занимающемуся легко выучить последовательность упражнений, а затем выполнять их самостоятельно без инструктора. Кроме того, имеется возможность проработки отдельных упражнений или их компонентов вне общего комплекса.

Результаты обучения по модифицированной методике оценивались через 6 месяцев.

Все изучаемые параметры соответствовали нормальному закону распределения, что было установлено с помощью л-критерия. Дисперсии сравнивали методом Фишера. Сравнение средних величин проводили при помощи t-критерия Стьюдента при равенстве дисперсий и T-критерия Уэлча – при неравенстве. Отличия считали значимыми с p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных табл. 1, основные различия связаны с наличием избыточной массы тела и курением. При этом ухудшается физическая тренированность студентов, в первую очередь, гибкость; отмечается снижение доли мышечной массы, увеличивается среднее время восстановления локальной температуры в поясничной области после выполнения наклонов, количество времени в течение дня, которое студент проводит в сидячем положении.

С нашей точки зрения, снижение гибкости, увеличение времени восстановления локальной температуры и избыток массы тела во многом взаимосвязаны с сидячим образом жизни. Фактически сидячий образ жизни может приводить к тому, что пояснично-крестцовое сочленение мало тренируется, что вызывает в низкую гибкость и длительное восстановление локальной температуры после наклонов. С другой стороны, сидячий образ жизни сопряжен с более низким уровнем затрат энергии на сократительную активность мышц (по сравнению с подвижным образом жизни), что может приводить к накоплению избыточной массы тела из-за неадекватности поступающей и расходуемой энергии.

Таблица 2

Сравнение изучаемых показателей в группе студентов, занимавшихся по модифицированной методике

Параметр	Курение	Юноши	Девушки
ОТБ	Да	1,15±0,11	0,89±0,13 * [§]
	Нет	1,02±0,13 [§]	0,86±0,14 *
Средний балл ГТО	Да	4,3±0,3	4,1±0,2
	Нет	4,4±0,2	4,2±0,3
Средний балл, гибкость	Да	3,7±0,3 [§]	4,0±0,3 [§]
	Нет	4,1±0,3 [§]	4,1±0,4
Среднее время восстановления локальной температуры, мин	Да	12,2±4,5 * [§]	11,0±2,5 * [§]
	Нет	9,7±4,1 [§]	5,3±2,7 *
Мышечная масса, %	Да	20,5±2,5	19,3±2,8
	Нет	23,2±5,3	22,2±4,3
Сидячее положение в течение дня, час	Да	12,3±1,6 #	11,3±1,7 #
	Нет	7,4±1,5	9,0±1,7

Примечание: $p < 0,05$; * – отличия от юношей; # – отличия курильщиков; [§] – отличия от исходных параметров

Мы не нашли принципиальной разницы в изучаемых показателях у студентов 1 и 2 курса.

Между тем, студенты 2 курса уже год занимались физической культурой в вузе. Если для студентов 1 курса можно было бы предположить, что найденные различия связаны с различным уровнем качества преподавания физической культуры ранее, то для студентов 2 курса такое предположение не оправдано, т.к. они уже на протяжении четырех семестров регулярно занимаются физической культурой и сдают нормативы.

Таким образом, можно предположить, что существующая методика преподавания физической культуры в вузе не решает проблемы гиподинамии, избыточной массы тела и недостаточной гибкости в поясничном отделе позвоночника. Поэтому необходима разработка модифицированной методики преподавания физической культуры.

В ходе бесед со студентами, имеющими избыток массы тела, было выяснено, что им занятия физической культурой «не интересны», и их основная мотивация при посещении занятий – получение зачета. Исходя из этого, мы попытались разработать методику, направленную на изменение мотивации студентов к занятиям физической культурой. При этом мы уделили основное внимание упражнениям на гибкость.

Занятия с группой студентов (35 чел с избыточной массой тела) через полгода привели к следующим основным результатам (табл. 2): отмечена тенденция к улучшению выполнению нормативов ГТО, в первую очередь, за счет гибкости; уменьшилось время восстановления локальной температуры тела в области поясницы. Есть частично достоверные изменения в отношении ОТБ, в первую очередь, выявленные у юношей за счет уменьшения объема талии. В среднем редукция веса произошла на 17,5±4,6 кг у юношей и на 13,2±5,6 кг у девушек. Имеется тенденция к увеличению мышечной массы. Однако время, проведенное в сидячем положении, не изменилось.

Опрос показал, что 89% студентов нравится новая форма занятий, и они готовы заниматься по модифицированной методике, 65% опрошенных заявили, что им необходимы дополнительные информационные материалы по проблеме. В тоже время нами не было отмечено изменения числа курильщиков или изменений в пищевом поведении студентов, занимающихся по модифицированной методике.

Заключение. Разработанная нами модифицированная методика занятий физической культурой, как показало пилотное исследование, справляется с поставленной задачей: улучшением поясничной гибкости студентов. Есть основания полагать, что данная методика

будет более востребованной со стороны обучающихся. Однако она не способна воздействовать на другие поведенческие факторы риска: курение, питание. Поэтому необходима разработка других, комплексных методик.

Литература

References

1. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М.: Практика, 2015. 416 с.
2. Dowse G.K., Zimmet P.Z., Gareeboo H., George K., Alberti M.M., Tuomilehto J., Finch C.F., Chitson P., Tulsidas H. Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14, №4. P. 271–282.
3. Kim S., Bemben M.G., Knehans A.W., Bemben D.A. Effects of an 8-Month Ashtanga-Based Yoga Intervention on Bone Metabolism in Middle-Aged Premenopausal Women: A Randomized Controlled Study // *J Sports Sci Med*. 2015. Vol. 14, №4. P. 756–768.
4. Ladabaum U., Mannalithara A., Myer P.A., Singh G. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010 // *Am J Med*. 2014. Vol. 127, №8. P. 717–727.
5. Strahm M.F., Cohen M., Borg-Olivier S. University-based online yoga education: A pilot study of students' experience // *Int J Yoga*. 2016. Vol. 9, №1. P. 86.

- Yushchuk ND, Maev IV, Gurevich KG. Zdorovyy obraz zhizni i profilaktika zabolevaniy. Moscow: Praktika; 2015. Russian.
- Dowse GK, Zimmet PZ, Gareeboo H, George K, Alberti MM, Tuomilehto J, Finch CF, Chitson P, Tulsidas H. Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. *Diabetes Care*. 1991;14(4):271-82.
- Kim S, Bemben MG, Knehans AW, Bemben DA. Effects of an 8-Month Ashtanga-Based Yoga Intervention on Bone Metabolism in Middle-Aged Premenopausal Women: A Randomized Controlled Study. *J Sports Sci Med*. 2015;14(4):756-68.
- Ladabaum U, Mannalithara A, Myer PA, Singh G. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010. *Am J Med*. 2014;127(8):717-27.
- Strahm MF, Cohen M, Borg-Olivier S. University-based online yoga education: A pilot study of students' experience. *Int J Yoga*. 2016;9(1):86.

УДК: 612.17

DOI: 10.12737/20435

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСАУРИКУЛЯРНОЙ
ЭЛЕКТРОПУНКТУРЫ И НИЗКОЧАСТОТНОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕССПРОТЕКТОРНОГО И
СОСУДОРЕГУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТОВ**

С.А. РАДЗИЕВСКИЙ, Э.М. ОРЕХОВА, Л.Г. АГАСАРОВ, Т.В. КОНЧУГОВА,
Т.С. СОЛОДОВНИКОВА

*ФГБУ РНЦ медицинской реабилитации и курортологии Минздрава РФ,
Новый Арбат ул., 32, Москва, 121099, Россия*

Аннотация. В статье обоснована необходимость экспериментального изучения эффектов применения перспективных методов – низкоинтенсивной трансаурикулярной электропунктуры и транскраниальной низкочастотной импульсной электростимуляции. Изучение этих методов в сравнительном аспекте представлено, как цель работы. Объектом исследования были 126 крыс мини Вистар. методы осуществлялись на электростимуляторе «Lasper CS-504» (Япония) и на аппарате «Электросон-4Т» (Россия). Изучена адреореактивность и холинореактивность сосудов. Порог фибрилляции сердца определяется с помощью стимулятора SEN-3201 («Njhon Kohden», Япония). Изученные методы ведут к изменениям реактивности изолированных резистивных артерий – в большей степени выраженной в сосудах животных при низкочастотной трансаурикулярной электропунктуре. Наблюдавшийся вазодилатационный эффект перспективнее для использования при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: низкоинтенсивная трансаурикулярная электропунктура, транскраниальная низкочастотная импульсная электростимуляция.

**EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF TRANSAURICULAR ELECTROPUNCTURE
AND LOW-FREQUENCY TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION FOR FORMING STRESS
PROTECTIVE AND VESSELS REGULATORY EFFECTS**

S.A. RADZIEVSKY, E.M. OREKHOVA, L.G. AGASAROV, T.V. KONCHUGOVA, T.S. SOLODOVNIKOVA

*Research Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia*

Abstract. In the paper the authors justify the need for an experimental study of the effects of the application of advanced techniques - low-intensity transauricular electropuncture and low-frequency pulse transcranial electrostimulation. The study of these techniques in comparative aspect is the purpose of this work. The study involved 126 rats mini Wistar. The research was carried out by means of the electrostimulator «Lasper CS-504» (Japan) and the device "Electro-4T" (Russia). Adreoreactivity and cholinoreactivity of vessels were studied. Threshold of ventricular fibrillation was determined by SEN-3201 stimulator («Njhon Kohden», Japan). The studied methods lead to changes in the reactivity of isolated resistance arteries. It is more pronounced in the animals' vessels during the low-frequency transauricular electropuncture. The observed vasodilatory effect is promising for use in arterial hypertension.

Key words: low-frequency transauricular electropuncture, low-frequency pulse transcranial electrostimulation.

Введение. Известно, что в патогенезе наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма (НСР) и др. – важную

роль играют нарушения адаптации и формирование комплекса функциональных и структурных стрессиндуцированных повреждений [3,4]. Это послужило основанием для широкого применения в лечении этих заболеваний мето-

дов, обладающих стресслимитирующим действием, в частности, физиотерапевтических методов трансцеребральных импульсных электровоздействий [6], магнитотерапии [2,10] и др., однако эти методы имеют определенные ограничения к применению и нуждаются в дальнейшем изучении [11,12].

Значительный позитивный опыт накоплен и в области использования в лечении АГ, ИБС и НСР методов рефлексотерапии [1,5,7-9].

Одним из перспективных направлений разработки и внедрения в клиническую практику современных технологий традиционной медицины является применение физических факторов по схемам рефлексотерапии, то есть пунктурной физиотерапии, в частности, метода *низкочастотной трансаурикулярной электропунктуры* (НЧТАЭП). В ряде экспериментальных исследований [7,8] было показано, что проведение курса такого рода воздействий увеличивает активность опиоидергической и антиоксидантной систем, повышает резистентность сердца к гиперкальциевым нагрузкам, ограничивает развитие стрессорных, ишемических и реперфузионных повреждений в сердце и сердечно-сосудистой системе. Учитывая ряд специфических особенностей применения этого метода, таких как – использование щадящих режимов электростимуляции, мобилизация в процессе курсового лечения стресслимитирующих механизмов действия акупунктуры и возможность оказывать непосредственное корригирующее влияние на вегетативные функции стимуляцией рецепторов черепно-мозговых нервов, в частности, буждающего нерва, расположенных на поверхности определенных зон ушной раковины, научно-методическое обоснование применения данного метода позволило бы существенно расширить возможности дифференцированного применения электростимуляционных методов в кардиологической практике.

Цель исследования – изучение в экспериментах на животных в сравнительном аспекте особенности стресслимитирующего, кардиопротекторного и сосудорегулирующего эффектов НЧТАЭП и *транскраниальной низкочастотной импульсной электростимуляции* (ТКНЧЭС) 10 Гц по классической методике «Электросна».

Объекты и методы исследования. Исследования выполнены на 126 крысах-самцах линии Вистар. НЧТАЭП осуществляли с помо-

щью электростимулятора «*Lasper CS-504*» (Япония) трансаурикулярно остроконечными биполярными импульсами с силой тока от 0,8 до 1,2 мА, длительностью импульса 1,5 мс и частотой 3 Гц через иглы, введенные в ушные раковины в зону наибольшей электроаномальности, возникшей, по данным предварительных экспериментов, при создании у животных острой ишемии миокарда. Длительность процедуры 15 минут, курс 10 процедур. ТКНЧЭС проводилась с использованием аппарата «Электросон-4Т» по лобно-затылочной методике с помощью «шпачки» с электродами, фиксировавшейся на голове животных, прямоугольными импульсными токами частотой 10 Гц, силой 5-6 мА в течение 15 минут. Курс – 10 процедур.

Адренореактивность и холинореактивность сосудов изучали на изолированных участках хвостовых артерий крыс. Перфузию осуществляли раствором Кребса-Хензелята. Перфузионное давление в сосуде регистрировали при добавлении в перфузат норадреналина в концентрациях 5×10^{-8} ст., 10^{-7} ст., 5×10^{-7} ст., 10^{-6} г/мл или ацетилхолина в концентрации 10^{-7} г/мл на фоне сократительной реакции сосуда равной 100 мм рт.ст., вызываемой предварительным введением норадреналина.

Электрическую стабильность сердец животных оценивали в экспериментах на целом организме под нембуталовым наркозом путём определения порога фибрилляции сердца с помощью стимулятора SEN-3201 («*Njhon Kohden*», Япония).

Стресс воспроизводили с помощью фиксации животных в положении на спине в течение 12 часов.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований влияния НЧТАЭП и ТКНЧЭС на величину констрикторной и дилататорной реакций изолированных резистивных артерий крыс на норадреналин и ацетилхолин представлены на рис. 1.

Видно, что, при максимальной для данного эксперимента концентрации норадреналина 10^{-6} г/мл, уровень перфузионного давления, по которому судили о величине констрикции сосуда, в артериях животных контрольной группы достигал $254,1 \pm 6,24$ мм рт.ст., тогда как, при его минимальной концентрации 5×10^{-8} , оно равнялось всего $14,7 \pm 4,81$ мм рт.ст.

В артериях, взятых у крыс, прошедших курс НЧТАЭП или ТКНЧЭС, степень констрикторных реакций на введение тех же концентраций норадреналина, начиная с концентрации 10^{-7} г/мл, достоверно не различалась, однако была в 2 раза меньшей, чем в артериях контрольной группы.

Введение ацетилхолина в физраствор, которым перфузировался сосудистый препарат, приводило в артериях контрольных животных, к уменьшению перфузионного давления на $5,3 \pm 1,27$ мм рт.ст. В артериях животных, получавших курс НЧТАЭП, дилатационный эффект введения ацетилхолина при соблюдении тех же условий эксперимента оказался более, чем в 5 раз более значительным. Перфузионное давление снижалось на $27,1 \pm 3,15$ мм рт.ст. Эффект введения ацетилхолина в артериях животных, получавших курс ТКНЧЭС, был примерно в 3 раза более выраженным, чем в контроле, однако достоверно менее значимым, чем у животных, получавших НЧТАЭП.

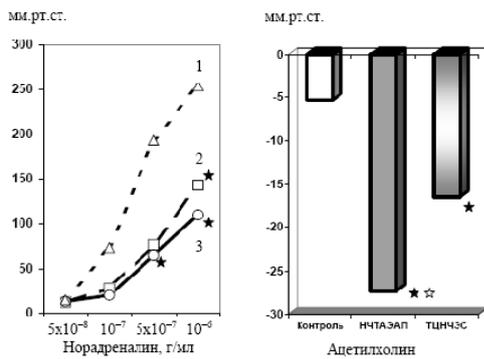


Рис. 1. Влияние курса НЧТАЭП и ТКНЧЭС на чувствительность изолированных артерий к норадреналину и ацетилхолину. Примечание: По оси абсцисс слева – концентрация норадреналина; 1 – контроль; 2 – НЧТАЭП; 3 – ТКНЧЭС; По оси ординат – изменение перфузионного давления (в мм рт.ст.); ★ – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ☆ – $p < 0,05$ НЧТАЭП по сравнению с ТКНЧЭС

Таким образом, результаты этой серии исследований позволили установить, что проведение курса транскраниальной электростимуляции методами НЧТАЭП и ТКНЧЭС приводит к значительным изменениям реактивности изолированных резистивных артерий, которые выражаются в снижении вазоконстрикторной реакции на норадреналин и в значительном увеличении вазодилатации, вызванной ацетилхолином, в большей степени – выраженной в

сосудах животных, получавших НЧТАЭП. Эти данные хорошо согласуются с проводившимися ранее исследованиями [4], выявившими эндотелийзависимый характер дилататорных сосудистых реакций при транскраниальной электростимуляции, что во многом определяет перспективы эффективного влияния метода на уровень АД при артериальной гипертензии.

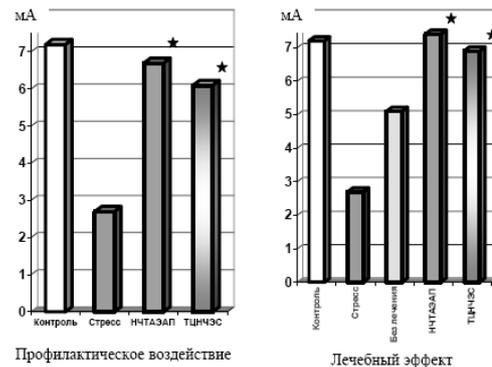


Рис. 2. Влияние профилактических и лечебных курсов НЧТАЭП и ТКНЧЭС на порог дефибрилляции сердца при стрессе

Эксперименты, выполненные в условиях целого организма и посвященные интегративной оценке эффекта применения НЧТАЭП и ТКНЧЭС для повышения резистентности сердца к стрессорным воздействиям, показали (рис. 2), что курс как НЧТАЭП, так и ТКНЧЭС достоверно ограничивают более чем двукратное снижение порога фибрилляции и, соответственно, повышают готовности сердца к возникновению аритмий и контрактур у животных, подвергнутых тяжёлому стрессорному воздействию.

Видно, что проведение курсов НЧТАЭП и ТКНЧЭС после аналогичного стресса приводило и к достоверно более эффективному восстановлению нарушенной стрессом электрической стабильности сердца.

Заключение. В целом, выявленный в экспериментах стресспротекторный эффект НЧТАЭП и ТКНЧЭС, реализующийся через формирование под влиянием их воздействия увеличения электрической стабильности сердца, оптимизации чувствительности периферических сосудов к действию норадреналина и ацетилхолина и увеличения дилататорных реакций резистивных сосудов, может свидетельствовать о мобилизации под влиянием исследованных факторов достаточно общих механизмов активации тормозных стресслимитирующих систем головного мозга и

ограничения возбуждения адренергических центров при стрессе. Большая выраженность изученных эффектов при применении НЧТАЭП может быть связана, по-видимому, с реализацией комплекса саногенетических механизмов, формирующихся в результате тормозного воздействия прохождения через структуры мозга слабого электрического тока, прямых стимулирующих

влияний на периферические рецепторы вегетативной нервной системы, расположенные на поверхности ушной раковины и мобилизацией неспецифических стресслимитирующих, адаптивных по своему существу, механизмов, характерных для реакции организма на проведение акупунктурных воздействий.

Литература

References

1. Лебедева О.Д., Кобельков С.Н., Радзиевский С.А., Бугаев С.А. Немедикаментозное лечение и вторичная профилактика нарксизмальных идиопатических форм мерцательной аритмии // Курортное дело. 2008. №3. С. 20–25.
 2. Лукьянова Т.В. Сочетанная магнитотерапия артериальной гипертонии: автореф. дис. канд. М., 2002. 21 с.
 3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М., 1993. С. 64–71.
 4. Меерсон Ф.З., Машина С.Ю., Манухина Е.Б., Воронцова Е.Я., Радзиевский С.А. Влияние адаптации к курсу стрессиндуцирующей электростимуляции на реактивность изолированной резистивной артерии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993. №11. С. 455–457.
 5. Орехова Э.М. Низкочастотная импульсная электро-терапия гипертонической болезни: автореф. дисс. докт. М., 1990. 43 с.
 6. Радзиевский С.А. Рефлексотерапия при стрессорных повреждениях сердечно-сосудистой системы // Российский медицинский журнал. 1999. №4. С. 44–46.
 7. Радзиевский С.А. В кн. Здоровье здорового человека. Научные основы восстановительной медицины. М., 2007. С. 448–452.
 8. Фисенко Л.А. Акупунктура в клинической практике. М., 1993. С. 78–93.
 9. Чуич Н.Г. Трансцеребральное применение переменного магнитного поля низкой частоты в лечении артериальной гипертонии: автореф. дисс. канд. М., 2004. 20 с.
 10. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии. Pulmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
 11. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2013. 222 с.
- Lebedeva OD, Kobel'kov SN, Radzievskiy SA, Bugaev SA. Nemedikamentoznoe lechenie i vtorichnaya profilaktika naroksizmal'nykh idiopaticheskikh form mertsatel'noy aritmii [Drug-free treatment and secondary prevention naroksizmalnyh idiopatal forms of atrial fibrillation]. Kurortnoe delo. 2008;3:20-5. Russian.
- Luk'yanova TV. Sochetannaya magnitoterapiya arterial'noy gipertonii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.
- Meerson FZ. Adaptatsionnaya meditsina: kontseptsiya dolgovremennoy adaptatsii [Adaptation Medicine: the concept of long-term adaptation]. Moscow; 1993. Russian.
- Meerson FZ, Mashina SYu, Manukhina EB, Vorontsova EYa, Radzievskiy SA. Vliyanie adaptatsii k kursu stressindutsiruyushchey elektrostimulyatsii na reaktivnost' izolirovannoy rezistivnoy arterii [Effect of adaptation to the course stressindutsiruyushey electrical reactivity of isolated artery resistive]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1993;11:455-7. Russian.
- Orehova EM. Nizkochastotnaya impul'snaya elektrotterapiya gipertonicheskoy bolezni [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1990. Russian.
- Radzievskiy SA. Refleksoterapiya pri stressornykh povrezhdeniyakh serdechno-sosudistoy sistemy [Reflexology when stress damages the cardiovascular system]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 1999;4:44-6. Russian.
- Radzievskiy SA. V kn. Zdorov'e zdorovogo cheloveka. Nauchnye osnovy vosstanovitel'noy meditsiny. Moscow; 2007. Russian.
- Fisenko LA. Akupunktura v klinicheskoy praktike. Moscow; 1993. Russian.
- Chuich NG. Trantserebral'noe primenenie peremennogo magnitnogo polya nizkoy chastoty v lechenii arterial'noy gipertonii [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
- Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii. Pulmarium Academic Publishing; 2012. Russian.
- Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YuV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YuK, Chukseeva YuV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya / Pod red. Khadartsevoy K.A. Tula: ООО «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.

УДК: 616.12-008.3-073.96:796/799

DOI: 10.12737/20436

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОЙ НАГРУЗКИ СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОВ ПРИ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ БЕДЕР

В.Р. ОРЕЛ, Г.И. ПОПОВ, В.С. МАРКАРЯН

*Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма,
Сиреневый б-р, д.4, Москва, Россия, 105122*

Аннотация. В отличие от давно и достаточно успешно применяемой в тренировках спортсменов электрической стимуляции мышц магнитная стимуляция мышц значительно менее распространена. С применением этой методики мышц бедер исследовались представители циклических видов спорта ($n=18$, спортивный разряд – не ниже 1-го). Для изучения влияния стимуляции на показатели центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у спортсменов применялись тетраполярная реография и специальные компьютерные программы, которые позволяют по данным дополнительных измерений артериального давления вычислять также и величины сосудистых сопротивлений (эластического и периферического) как сосудистой нагрузки сердца. В изометрическом режиме испытуемые напрягали четырехглавую мышцу бедра для преодоления сопротивления, создаваемого компьютеризированным биомеханическим комплексом «Biodex». С помощью комплекса «Biodex» фиксировался максимальный крутящий момент сил. Ниже обсуждаются реакции показателей центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца у спортсменов на цикл регулярных процедур магнитной стимуляции мышц бедер. Важным моментом исследования является вопрос об утомляемости мышц в ходе воздействия магнитной стимуляции. Связь между эффектами утомления мышечного аппарата у спортсменов и тренировочным эффектом обусловлена классической концепцией о лимитирующей роли системы кровообращения при интенсивной спортивной деятельности. Показано, что процедура магнитной стимуляции, применяемая во время изометрического сокращения мышц бедер, приводит к достоверному тренирующему эффекту, повышающему силовой компонент при мышечном сокращении как после единичного тренировочного занятия, так и после проведения 10-дневного цикла тренировок.

Ключевые слова Магнитная стимуляция, мышцы бедер, ударный объем крови, сосудистые сопротивления, минутный кровоток.

THE MAGNETIC STIMULATION OF THE QUADRICEPS MUSCLES AND THE HEART VASCULAR LOAD

V.R. OREL, G.I. POPOV, V.S., MARKARYAN

*Russian state University of physical education, sport, youth and tourism
Lilac Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia*

Abstract. Unlike the electric muscle stimulation which is long time quite successfully used in the training of athletes, muscle magnetic stimulation (MS) is much less common. Using thighs MS techniques 18 representatives of endurance sports were studied. Tetrapolar rheography and special computer programs were used to study the impact of MS on central hemodynamics and cardiovascular load in athletes which allowed by data of arterial pressure to calculate the measurement of vascular resistance (elastic and peripheral) as a vascular heart load. In tests using isometric mode, quadriceps muscles were strained by athletes to overcome the resistance created by "Biodex" computerized biomechanical complex. Maximum torque forces were measured by "Biodex". The reaction of central hemodynamics and vascular heart load in athletes is discussed below after series of regular implements of thigh muscles magnetic stimulation. An important aspect of this study is the issue of muscle fatigue during exposure to magnetic stimulation. The relationship between the effects of fatigue in athletes' muscular system and the training effect due to the classical concept of limiting

the role of the circulatory system during intensive sports activity. It is shown that magnetic stimulation procedure applied during isometric contraction of muscles of hips, results in a significant training effect, increases the power component in muscle contraction as after a single training session, and after a 10-day cycle of training.

Key words: magnetic stimulation, the quadriceps muscles, blood volume, vascular resistance, minute blood flow.

В опубликованных ранее работах [2,7,15,18] показана принципиальная возможность увеличения силового компонента отдельных мышц и мышечных групп под действием магнитной стимуляции. Ниже обсуждаются реакции показателей центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца [4,6,8,12,14] у спортсменов на цикл регулярных процедур магнитной стимуляции мышц бедер [11]. Важным моментом исследования также является вопрос об утомляемости мышц [16,17] в ходе воздействия магнитной стимуляции. Связь между эффектами утомления [1,9,16] мышечного аппарата у спортсменов обусловлена классической концепцией о лимитирующей роли системы кровообращения [5,6] при интенсивной спортивной деятельности.

Использованная аппаратура: магнитный стимулятор *Magstim Rapid (Magstim, UK)*, инерционный динамометр «*Biodex*», компьютерная приставка для тетраполярной реографии «РЕОДИН-504» фирмы «Медасс», автоматизированный измеритель давления «*OMRON M-6*».

В изометрическом режиме испытуемые напрягали четырехглавую мышцу бедра для преодоления сопротивления, создаваемого «*Biodex*». Фиксировался максимальный крутящий момент сил. Измерения проводились для правой и левой ног. Койл магнитного стимулятора [2,7,15,18] устанавливался на бедро таким образом, чтобы магнитным потоком были охвачены как минимум две головки четырехглавой мышцы.

По команде в момент подачи магнитного импульса испытуемый напрягал мышцу в изометрическом режиме. Длительность воздействия магнитной стимуляции составляла 10 секунд. После чего испытуемый отдыхал 105 секунд. Потом подавался следующий сигнал. В течение одного сеанса проводилось по 10 воздействий на каждую ногу. Режимы магнитного стимулирования мышц спортсменов были подобраны таким образом, чтобы обеспечить

безопасность проведения процедуры магнитной стимуляции.

Исследовались представители циклических видов спорта (спортивный разряд – не ниже 1-го). Перед началом процедуры магнитной стимуляции четырехглавых мышц бедер у испытуемого измерялись показатели центральной гемодинамики и артериального давления в режиме [14] трехмоментной ортопробы (сидя, стоя, лежа). Затем такие же измерения показателей центральной гемодинамики и артериального давления производились сразу после выполнения полной процедуры магнитной стимуляции на мышцах бедер обеих ног.

Артериальное давление измерялось аускультативно. Непрерывно регистрировалась реограмма центрального пульса методом тетраполярной реографии [4]. Архивированные в комплекте РЕОДИН-504 результаты содержали данные о ЧСС, ударном объеме крови, фазах сердечного цикла и артериальном давлении. По этим данным вычислялись *эластическое (Ea)* и *периферическое (R)* сопротивления артериальной системы [6,8,14].

В исследовании также был использован новый параметр Φ [1,9,10], вычислявшийся для каждого испытуемого по набору величин сосудистых сопротивлений. Показатель Φ можно характеризовать либо как уровень утомления спортсмена, либо и как возможный положительный эффект тренировочного занятия.

Практически у всех спортсменов, принимавших участие в исследованиях с использованием процедуры магнитной стимуляции, также производилось изучение влияния на центральную гемодинамику и сосудистую нагрузку сердца работы на *Biodex* в том же режиме тестирующей процедуры, но без самой магнитной стимуляции. Такой подход позволяет сравнить тренирующее воздействие изометрической работы на инерционном динамометре *Biodex* без МС с соответствующим тренирующим воздействием *Biodex* с применением МС.

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 представлена типичная зависимость эластического сопротивления от периферического (у спортсмена С.) перед началом мышечной работы на *Biodex* и процедуры магнитной стимуляции мышц бедер.

Величина углового коэффициента Φ ($=0,884$) регрессионной линейной [3**Ошибка!** **Источник ссылки не найден.**] зависимости (рис.1) между R и Ea отвечает условиям нормы до начала выполнения мышечной работы [1,9].

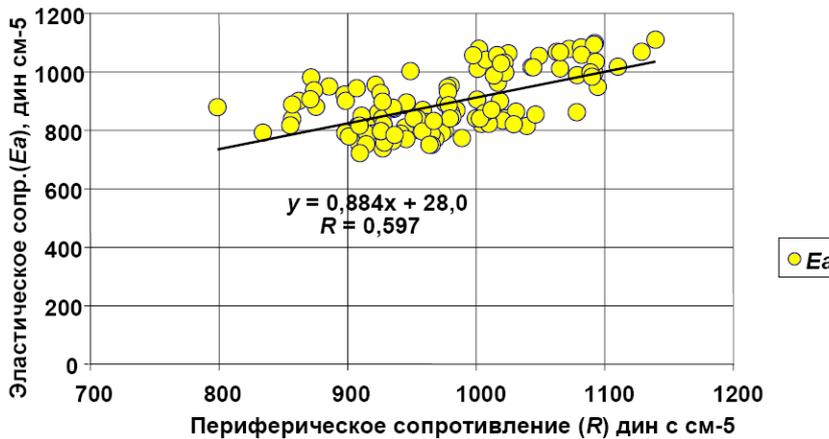


Рис. 1. Зависимость Ea от R до мышечной работы и МС

На рис. 2 представлена типичная зависимость эластического сопротивления от периферического (спортсмен С.) после выполнения мышечной работы на *Biodex* во временном режиме процедуры магнитной стимуляции мышц бедер, но без проведения магнитных воздействий на мышцы бедер (Ea – кружки).

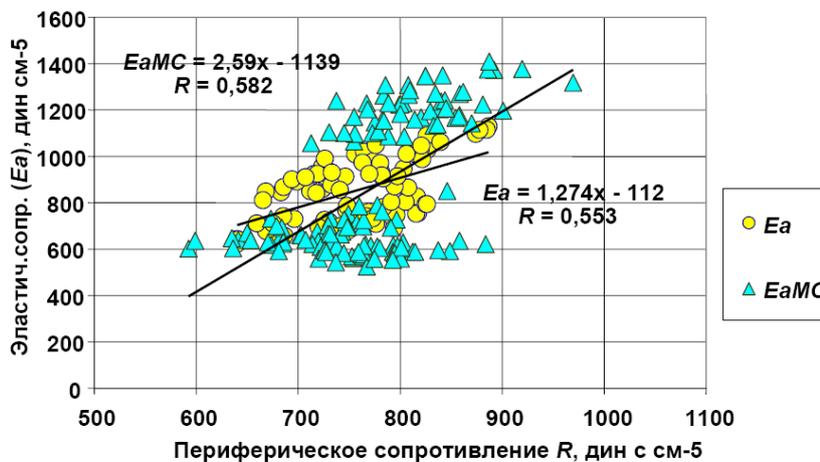


Рис. 2. Зависимость Ea от R после мышечной работы и МС

Величина углового коэффициента Φ ($=1,274$) регрессионной линейной зависимости (рис. 2) между R и Ea превышает 1,0 и отвечает в условиях восстановления наличию тренировочного эффекта после выполнения мышечной работы [14].

Также на рис. 2 представлена типичная зависимость эластического сопротивления от периферического (спортсмен С.) при восстановлении ($EaMC$ – треугольники) после выполнения мышечной работы на *Biodex* с одновременной магнитной стимуляцией мышц бедер. Величина углового коэффициента Φ ($=2,59$) этой регрессионной линейной зависимости (рис.2) между R и $EaMC$ значительно превышает Φ для R и Ea (рис. 2), что указывает на дополнительный тренирующий эффект от процедуры МС по сравнению просто с мышечной работой на *Biodex*.

В комплексе исследований спортсменов с использованием МС, в частности проверялось наличие гемодинамических эффектов после 10-дневной серии МС мышц бедер по методике [2,15] у велосипедистов ($n=12$). В первый день у этих спортсменов измерялись основные показатели центральной гемодинамики и сосудистая нагрузка сердца [8-10,12]. Затем в течение 10 дней у них ежедневно производилась МС мышц бедер [2,15].

После этого через несколько дней после последней их 10-дневного цикла процедуры МС снова производилось в состоянии покоя измерение основных показателей центральной гемодинамики и сосудистой нагрузки сердца.

На рис. 3 представлена типичная зависимость эластического сопротивления от периферического (спортсмен Н.) в первый день 10-дневного цикла перед началом мышечной работы на *Biodex* и процедуры магнитной стимуляции мышц бедер (кружки). Величина углового коэффи-

циента Φ ($=0,706$) регрессионной линейной [3] зависимости (рис. 3) между R и Ea (кружки) отвечает условиям нормы и отсутствию какого-либо заметного утомления [1,9] до начала выполнения мышечной работы и процедур МС.

При этом данные покоя (рис. 3, кружки) отвечают (у спортсмена Н.) как по величинам сосудистых сопротивлений Ea , так и по величинам сопротивлений R соответствующим физиологическим зонам оптимальности или нормы [13].

Также на рис. 3 представлена типичная зависимость эластического сопротивления от периферического (спортсмен Н.) через 11 дней после 10-дневного цикла ежедневной мышечной работы на *Biodex* и процедуры магнитной стимуляции мышц бедер (треугольники). Величина углового коэффициента Φ ($=1,326$) регрессионной линейной [3] зависимости (рис. 3, треугольники) между R и Ea отвечает [1,9] наличию довольно выраженного уровня тренировочного эффекта от 10-дневного цикла мышечной работы и МС мышц бедер у спортсмена Н.

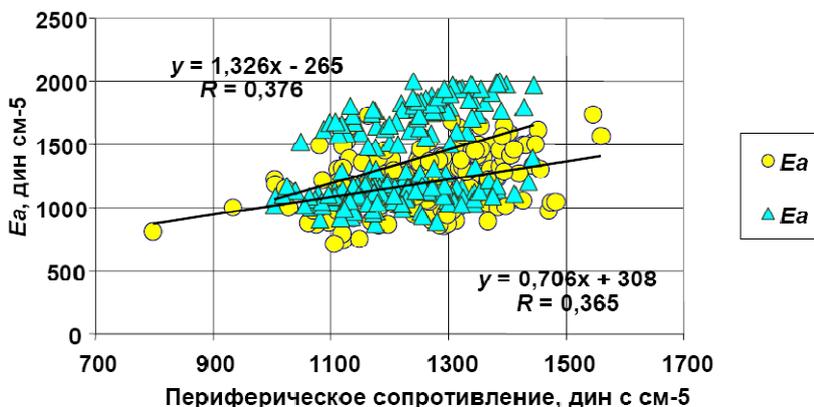


Рис. 3. Зависимости Ea от периферического сопротивления до МС (кружки) и через 10 дней после МС (треугольники)

Выводы:

1. При восстановлении после изометрической нагрузки на измерительном комплексе *Biodex* увеличение периферического сопротивления артериальной системы достоверно сопряжено с практически линейным увеличением эластического сопротивления.

2. Угловой коэффициент линейной регрессионной зависимости между периферическим и эластическим сопротивлениями при восстановлении после мышечной работы оказывается больше, чем угловой коэффициент линейной регрессии между периферическим и эластическим сопротивлениями до выполнения мышечной работы.

3. Применение процедуры магнитной стимуляции мышц бедер при изометрической работе на *Biodex* увеличивает угловой коэффициент линейной регрессионной связи между периферическим и эластическим сопротивлениями по сравнению с той же работой на *Biodex*, но без магнитной стимуляции.

4. Величина углового коэффициента регрессионной линейной зависимости между R и Ea отвечает наличию довольно выраженного уровня тренировочного эффекта даже на 11-й день после 10-дневного цикла мышечной работы на *Biodex* и МС мышц бедер у спортсменов.

Литература

1. Войтенко Ю.Л., Орел В.Р., Левушкин С.П., Тамбовцева Р.В., Качалов А.А. Сосудистые и гемодинамические реакции у высококвалифицированных пловцов до и после специфического плавательного тестирования // *Терапевт.* 2015. №5-6. С. 55–60.

2. Городничев Р.М., Петров Д.А., Фомин Р.Н., Фомина Д.К. Применение магнитной стимуляции в спорте: Учебное пособие. Великие Луки, 2007. 95 с.

References

Voytenko YuL, Orel VR, Levushkin SP, Tambovtseva RV, Kachalov AA. Sosudistye i gemodinamicheskie reaktsii u vysokokvalifitsirovannykh plovtsov do i posle spetsificheskogo plavatel'nogo testirovaniya [Vascular and hemodynamic responses in highly skilled swimmers before and after swimming a specific test]. *Terapevt.* 2015;5-6:55-60. Russian.

Gorodnichev RM, Petrov DA, Fomin RN, Fomina DK. Primenenie magnitnoy stimulyatsii v sporte. Uchebnoe posobie [The use of magnetic stimulation in the sport. Tutorial]. Velikie Luki; 2007. Russian.

3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. 2-е изд. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. 432 с.
Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied Medical Statistics]: Uchebnoe posobie. 2-e izd. SPb.: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2006. Russian.
4. Импеданская плетизмография (реография) // Инструментальные методы исследования в кардиологии / Под научн. ред. Г.И. Сидоренко. Минск, 1994. С. 81–90.
Impedanskaya pletizmografiya (reografiya). Instrumental'nye metody issledovaniya v kardiologii / Pod nauchn. red. G.I. Sidorenko. Minsk; 1994. Russian.
5. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: ФиС, 1982. 135 с.
Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov [Circulatory dynamics in athletes]. Moscow: FiS; 1982. Russian.
6. Эластическое сопротивление артериальной системы у спортсменов. Клиникофизиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов / Карпман В.Л., Орел В.Р., Кочина Н.Г. [и др.]. М.: РГАФК, 1994. С. 117–129.
Karpman VL, Orel VR, Kochina NG, et al. Elasticheskoe soprotivlenie arterial'noy sistemy u sportsmenov. Klinikofiziologicheskie kharakteristiki serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov [Elastic resistance of the arterial system in athletes. Klinikofiziologicheskie characteristics of the cardiovascular system in athletes]. Moscow: RGAFK; 1994. Russian.
7. Ковылин М.М., Малхасян Э.А., Маркарян В.С., Попов Г.И., Фомин Р.Н. Использование магнитной стимуляции для повышения силовых возможностей мышц опорно-двигательного аппарата велосипедистов // Теория и практика физической культуры. 2011. №11. С. 51–53.
Kovylin MM, Malkhasyan EA, Markaryan VS, Popov GI, Fomin RN. Ispol'zovanie magnitnoy stimulyatsii dlya povysheniya silovykh vozmozhnostey myshts oporno-dvigatel'nogo apparata velosipedistov [The use of magnetic stimulation to improve muscle strength abilities of the musculoskeletal system cyclists]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2011;11:51-3. Russian.
8. 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.
Orel VR. Adaptivnye efekty vzaimodeystviya serdtsa i sosudov u sportsmenov. Sportsmen v mezhdistsiplinarnom issledovanii [Adaptive effects of the interaction of the heart and blood vessels in athletes. Athlete in the inter-disciplinary research]: Monografiya. / Pod red. M.P. Shestakova. Moscow: TVT Divizion; 2009. Russian.
9. Орел В.Р., Войтенко Ю.Л., Качалов А.А. Сосудистые реакции и эффекты утомления спортсмена при экстремальных тестирующих нагрузках // Безопасность в экстремальных ситуациях: медико-биологические, психолого-педагогические и социальные аспекты. Москва, 2015. С. 89–92.
Orel VR, Voytenko YuL, Kachalov AA. Sosudistye reaktсии i efekty utomleniya sportsmena pri ekstremal'nykh testiruyushchikh nagruzkakh. Bezopasnost' v ekstremal'nykh situatsiyakh: mediko-biologicheskie, psikhologo-pedagogicheskie i sotsial'nye aspekty [Vascular reactions and the effects of fatigue under extreme athlete testing loads. Safety in extreme situations: biomedical, psychological, pedagogical and social aspects]. Moscow; 2015. Russian.
10. Орел В.Р., Попов Г.И., Качалов А.А. Сосудистые реакции после одинаковой мышечной работы с применением и без применения магнитной стимуляции // Безопасность в экстремальных ситуациях: медико-биологические, психолого-педагогические и социальные аспекты. Москва, 2015. С. 56–60.
Orel VR, Popov GI, Kachalov AA. Sosudistye reaktсии posle odinakovoy myshechnoy raboty s primeneniem i bez primeneniya magnitnoy stimulyatsii. Bezopasnost' v ekstremal'nykh situatsiyakh: mediko-biologicheskie, psikhologo-pedagogicheskie i sotsial'nye aspekty [Vascular reactions after muscular work the same with and without the use of magnetic stimulation. Safety in extreme situations: biomedical, psychological, pedagogical and social aspects]. Moscow; 2015. Russian.
11. Орел В.Р., Попов Г.И., Малхасян Э.А., Качалов А.А., Маркарян В.С. Гемодинамические и сосудистые эффекты при магнитной стимуляции мышц бедер // «Национальные программы формирования здорового образа жизни» / Материалы международного научно-практического конгресса, 27-29 мая 2014 года. Москва, 2014. С. 236–239.
Orel VR, Popov GI, Malkhasyan EA, Kachalov AA, Markaryan VS. Gemodinamicheskie i sosudistye efekty pri magnitnoy stimulyatsii myshts beder. «Natsional'nye programmy formirovaniya zdorovogo obraza zhizni». Materialy mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo kongressa, 27-29 maya 2014 goda. Moscow; 2014. Russian.

12. Орел В.Р., Попов Г.И., Качалов А.А., Малхасян Э.А., Маркрян В.С. Селективные взаимосвязи между показателями гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями при магнитной стимуляции мышц бедер // Терапевт. 2015. №3. С. 10–15.
Orel VR, Popov GI, Kachalov AA, Malkhasyan EA, Markaryan VS. Selektivnyye vzaimosvyazi mezhdru pokazatelyami gemodinamiki i sosudistymi soprotivleniyami pri magnitnoy stimulyatsii myshts beder [Selective relationship between hemodynamics and vascular resistance in magnetic stimulation thighs]. *Terapevt.* 2015;3:10-5. Russian.
13. 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.
Orel VR, Smolenskiy AV, Chervyakov DM, Kachalov AA. Arterial'noe davlenie i nein vazivnyye otsenki velichin sosudistyx soprotivleniy (norma, myshechnaya rabota, gipertonicheskaya bolezny) [Blood pressure and non-invasive assessment of vascular resistance values (normal, muscular work, hypertension)]. *Terapevt.* 2013;6:62-9. Russian.
14. 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.
Orel VR, Shiyan VV, Shchesyul' AG, Chervyakov DM. Pokazateli tsentral'noy gemodinamiki i sosudistoy nagruzki serdtsa v pokoe (regressionnyye sootnosheniya) [Diagnosis and treatment of disorders of regulation of the cardiovascular system: XII-I scientific-practical conference]. Moscow: GKG MVD RF; 2010. Russian.
15. Попов Г.И., Малхасян Э.А., Маркрян В.С. Специфика магнитной стимуляции в зависимости от спортивной специализации // Физиология человека. 2015. Т. 41, №3. С. 90–97.
Popov GI, Malkhasyan EA, Markaryan VS. Spetsifika magnitnoy stimulyatsii v zavisimosti ot sportivnoy spetsializatsii [Specificity of magnetic stimulation, depending on the sports specialization]. *Fiziologiya cheloveka.* 2015;41(3):90-7. Russian.
16. Goodall Stuart, José González-Alonso, Leena Ali, Emma Z. Ross and Lee M. Rome Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans // *The Journal of Physiology.* 2012. V.590. P. 2767–2782.
17. Liu Yi and Ghassan S. Kassab Vascular metabolic dissipation in Murray's law // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007. V. 292. P. H1336–H1339.
18. Verges S, Maffiuletti N.A., Kerherve H., Decorte N, Wuyam B, Millet G.Y. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function: electrical and magnetic quadriceps stimulations // *J Appl Physiol.* 2009. V. 106. P. 701–710.
Goodall Stuart, José González-Alonso, Leena Ali, Emma Z. Ross and Lee M. Rome Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *The Journal of Physiology.* 2012;590:2767-82.
Liu Yi and Ghassan S. Kassab Vascular metabolic dissipation in Murray's law. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H1336-9.
Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function: electrical and magnetic quadriceps stimulations. *J Appl Physiol.* 2009;106:701-10.

УДК: 612.766.2

DOI: 10.12737/20437

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ДВИЖЕНИЙ ГОЛОВЫ И ЦЕНТРА ДАВЛЕНИЯ
ЧЕЛОВЕКА В ОСНОВНОЙ СТОЙКЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ MOTION CAPTURE**

О.И. ВОРОНЦОВА, М.С. БАРАНЕЦ

Астраханский государственный университет, ул. Татищева 20а, г. Астрахань, 414056, Россия

Аннотация. Целью работы являлось доказательство достоверности методики определения положения центра давления человека по движению головы в поперечной плоскости. Результаты стабилметрического исследования были дополнены и расширены при помощи технологии захвата движения.

В исследовании участвовали 15 условно здоровых мальчиков возрастом 8-13 лет, которые были обследованы ортопедом-травматологом, неврологом, а также орториноларингологом на предмет выявления отклонений функций опорно-двигательного аппарата и поддержания равновесия. Исследование проводилось с использованием аппаратуры захвата движений *ViconMotionCapture*, также использовалась стабилметрическая платформа *АМТИ*. Для каждого исследуемого строилась индивидуальная трехмерная скелетная модель, которая позволяла зафиксировать движения пациента в нормальной стойке, зрительно неуловимые, и продемонстрировать положение центра давления и центра масс пациента, а также был построен вектор силы реакции опоры. Далее проводился анализ цифровых данных, которые были представлены в виде графиков в программе *ViconPolygon*. Результатом анализа являлся вывод о схожести динамики движений головы и центра давления человека, который подтверждает более ранние исследования, проведенные более 15 лет назад. Инновационные технологии захвата движения *MotionCapture* в данной области используются впервые.

Ключевые слова: стабилметрические исследования, позу человека, центр давления, центр масс, движение головы, вектор силы реакции опоры, технология *MotionCapture*, *Vicon*.

**RESEARCH OF THE DYNAMICS OF HEAD MOVEMENT AND CENTER
OF HUMAN PRESSURE IN NORMAL POSITION USING MOTION CAPTURE TECHNOLOGY**

O.I. VORONTCOVA, M.S. BARANETS

Astrakhan State University, Str. Tatishcheva 20a, Astrakhan, 414056, Russia

Abstract: The purpose of research was reliability confirmation method of determining the position of the center of human pressure on human head movement in transverse plane. The results of stabilometric research were complemented and extended by means of motion capture technology.

In research involved 15 boys aged 8-13 years, conditionally healthy. They were examined by an orthopedic trauma and other medical specialists for deviation of the musculoskeletal system maintaining balance. The research was conducted using an apparatus *Vicon Motion Capture*, as well as stabilometric platform *АМТИ*. Individual three-dimensional skeleton model was constructed for each test, allowing to fix the movement of the patient in a normal rack, visually elusive, and to demonstrate the position of the center of pressure and the center of mass of the patient. Also, the ground reaction force vector was constructed. Further, it was conducted an analysis of digital data in the form of graphs in the program *Vicon Polygon*. The result of the analysis led to the conclusion about the similarity of the dynamics of the human head and the center of pressure movement, which confirms earlier studies conducted over 15 years ago. Innovative technologies *MotionCapture* in this field are used for the first time.

Key words: stabilometric studies, postural pose, center of pressure (COP), center of mass (COM), head movement, ground reaction force vector, motion capture technology, *Vicon*.

Исследования вертикального положения тела человека берут свое начало в период

формирования биомеханики как науки. Ученые стремились применить уже сформиро-

ванные в механике закономерности к изучению тела человека. Первопроходцы в этом вопросе изучали локализацию общего центра тяжести [6,8,9,12,16] и интересовались главным образом положением общего центра тяжести человека в «основной стойке». Труды ученых, стоявших у истоков биомеханики тела человека, по сей день считаются фундаментальными. Метод изучения положения проекции общего центра тяжести тела, использующий различные самописцы, назвали «стабилография», а с использованием компьютерной обработки сигнала – «стабилометрия». После изобретения стабилометрических платформ (первые стандарты технических требований к ним разработаны в 1985 году) [5] стабилоисследования получили значительный толчок к развитию. Возможность исследования функции баланса, равновесия, различных реакций со стороны систем управления равновесием, позволила подойти с иной позиции к их состоянию при известных заболеваниях, а также обнаружить новые особенности функции проприоцептивной, нервно-мышечной, зрительной, вестибулярной и некоторых других систем. Отечественные достижения в стабилометрии скромнее. Первая стабилометрическая платформа в России была разработана только в 1990 г. ОКБ «Ритм» г. Таганрог. В 1994 г. разработана и выпускается полная динамометрическая платформа Московской фирмой «МБН». Методическое обеспечение стабилометрических исследований на русском языке в России также остаётся недостаточно разработанным, как для практических врачей, так и для научных работников. Первая монография по данной теме вышла в 1965 г. [1], вторая – только через 35 лет [2]. Кроме этого, имеются немногочисленные статьи и тезисы, разбросанные по разным журналам и сборникам.

Принцип работы стабилометрической платформы построен на использовании тензодатчиков (датчиков давления), регистрирующих силу, прикладываемую к ним по вертикали. Далее вычисляется равнодействующая силы, действующей на платформу. При спокойном стоянии человека на платформе, начало вектора равнодействующей будет показывать проекцию общего центра тяжести по вертикали, который в свою очередь, находится на 5 см впереди от оси тазобедренных суставов [8].

Основная стойка является динамическим процессом, поэтому производя регистрацию изменения положения центра давления с некоторой постоянно частотой фиксации, можно получить траекторию его перемещения, т.е. колебаний центра давления [3].

Известны и другие методы исследования, предназначенные для изучения функции равновесия и баланса тела в нормальной стойке. Применяется регистрация ускорений тела в двух или трех взаимно перпендикулярных плоскостях [4]. Существует также магнитометрические методы определения положения тела [7], в которых применяются магнитометрические датчики.

Регистрация движений головы в горизонтальной плоскости – метод, заслуживающий особого внимания. Сравнительный анализ данных стабилометрии и регистрации движений головы в поперечной плоскости показал, что они имеют высокий уровень корреляции. Исследования достоверности этого метода проводились в 90-х годах прошлого века [12]. Сделан вывод, что регистрация движений головы имеет преимущества, так как в меньшей степени зависит от веса и роста, что устраняет проблему нормирования итоговой информации [4].

Цель исследования – анализ закономерностей в движениях центра масс и маркера головы в основной стойке, выполненный при помощи системы захвата движения и стабилометрической платформы.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено в лаборатории по изучению биомеханики движений человека Астраханского государственного университета. Лаборатория располагает программно-аппаратным комплексом *Vicon*, предназначенным для захвата движений. Во время проведения исследования использовались 10 цифровых инфракрасных камер *ViconT40*, видео камера *Bonita 720*, стабилометрическая платформа *AMTI*, цифровой мультиплексный коммутатор *ViconGiganetLab*. Программное обеспечение: *ViconNexus*, *ViconPolygon*.

В исследовании участвовали 15 условно здоровых мальчиков (8-13 лет), которые временно были обследованы ортопедом-травматологом, неврологом, а также ороториноларингологом на предмет выявления отклонений функций опорно-двигательного аппарата и

поддержания равновесия. Стабилометрические исследования проводились согласно требованиям, сформулированным в рекомендациях Международного общества исследования основной стойки в 1983 г. [11]. Метод был дополнен и расширен при помощи системы захвата движения. Условия проведения исследования следующие.

1. Лаборатория располагает помещением 5×10 м², что предотвращает акустическую ориентацию пациента в пространстве. На окнах установлены плотные жалюзи для регулировки потока естественного освещения. Во время исследования не допускается наличие шума, резкие звуки должны быть устранены.

2. Необходимо произвести измерение антропометрических параметров пациента, зафиксировать и занести их в программное обеспечение программно-аппаратного комплекса по захвату движений *Vicon*.

3. В соответствии с используемой скелетной моделью *Plug-InGaitFullbody* на анатомические ориентиры тела пациента прикрепляются светоотражающие маркеры (40 штук).

4. Пациенту необходимо встать на стабилометрическую платформу босиком. Постановка стоп – европейская: пятки вместе, носки разведены на угол 30° с расстоянием между пятками в 2 см.

5. Начало координат платформы не совпадает с началом европейской системы координат (так как последняя «привязана» к положению стоп и их размеру у данного пациента), потому положение центра координат вычисляется вручную по формуле: $O-A=0,59 \times p - 1,8$, где расстояние O-A определяет центр системы координат, p – длина стопы в сантиметрах.

6. Встав на платформу, человек должен принять удобное положение, выпрямив спину. Время исследования – 30 секунд, за которое аппарататура производит захват неопределяемых визуально движений тела человека по движению маркеров. Одновременно стабилометрическая платформа фиксирует колебания центра давления. Пациент должен стоять неподвижно, с открытыми глазами, взгляд фокусируется на специальном маркере: на расстоянии 3-х метров устанавливается круг диаметром 5 см прямо перед глазами пациента.

7. Во избежание получения артефактов, захват движения производится несколько раз.

После проведения исследования необходима обработка цифровых данных захвата, построение трехмерной скелетной модели. В программе *Vicon Nexus* производится расчет положения маркеров и обработка данных, полученных с платформы, для определения траектории движения центра давления, с использованием плагина *Plug-In COP (Center Of Pressure)*. Также существует возможность визуального представления положения центра давления (ЦД) человека и вектора силы реакции опоры в трехмерном пространстве.

Для расчета коэффициента корреляции использовались статистические методы программы *MSExcel*, позволяющие оценить взаимосоответствие данных захвата микродвижений в основной стойке и стабилометрии.

Результаты и их обсуждение. Для демонстрации результатов исследования выбран пациент Егор Р., 10 лет, условно здоровый. Для отслеживания движений головы выбран маркер *RFHD (RightFrontHead)*, расположенный над правым виском, в одной плоскости с маркером *LFHD (LeftFrontHead)*, находящимся над левым виском, и в одной плоскости с маркерами *RBHD (RightBackHead)* и *LBHD (LeftBackHead)*, расположенными на затылке. Движения головы и центра давления по оси X и Y в системе координат программно-аппаратного комплекса *Vicon* представлены на рис. 1,2.

Для анализа графиков по корреляционному признаку оценивались наиболее выраженные пики № 1-5. Время проведения исследования взято за 100%. Результаты приведены в табл.

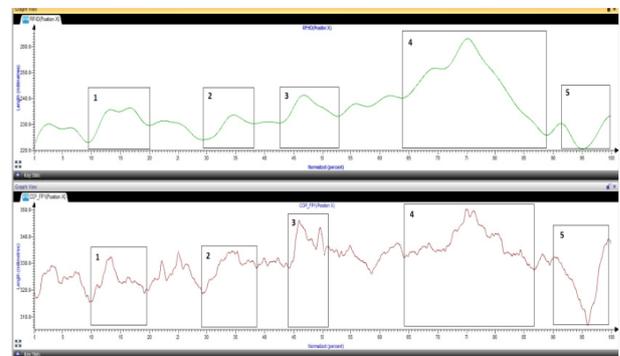


Рис. 1. График движения головы (сверху) и график движения центра давления (снизу), ось X

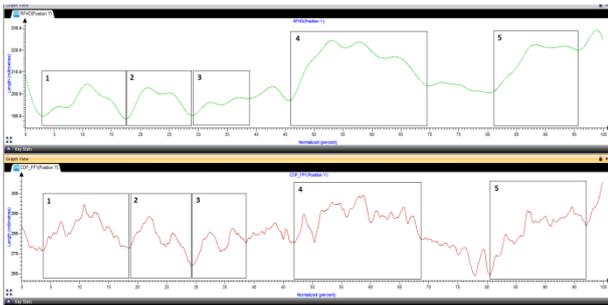


Рис. 2. График движения головы (сверху) и график движения центра давления (снизу), ось Y

Сравнительная динамика движения головы и ЦД (центр давления) (первое цифра – начал пика, вторая – конец пика в %)

№ пика	1		2		3		4		5	
Плоскость	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y
Голова (%)	9,5-20	3-17,5	29,5-38	18-28	42,5-53	28,5-39	64-89	46-69,5	91,5-99,5	81-95,5
ЦД (%)	10-19,5	3,5-18,5	29-39	19-29	44-51	29,5-38,5	64-87	47-69	90-99,5	80,5-97

Каждая активность на графике характеризует изменение положения ЦД и головы в пространстве. Добиться абсолютно статичного положения тела невозможно, в связи с тем, что удержание тела в равновесии – динамический процесс, который корректируется мышцами-антагонистами [10].

При анализе графиков и таблицы было выявлено, что характер изменения графика положения головы совпадает с графиком изменения положения ЦД: начало тенденции возрастания кривой графика положения головы соответствует началу тенденции возрастания кривой графика положения ЦД. Произведенный статистический расчет коэффициента корреляции в программе *MSEXcel* подтвердил показания графиков. Коэффициент корреляции данных по оси X составил 0,81, а по оси Y – 0,71, что является высокими показателями. Отсюда можно сделать вывод, что движение головы и центра масс коррелируют во фронтальной плоскости больше, чем в сагиттальной.

Частота колебаний ЦД явно больше, чем частота колебательных движений головы. Данный факт связан с так называемой «голеностопной стратегией» – физиологического типа поддержания баланса в основной стойке. Контроль этих движений осуществляется преимущественно двумя мышцами: *m. tibialis anterior* и *m. triceps surae*. При этом трехглавая мышца вы-

полняет силовую работу, а передняя большеберцовая – коррекционную. Описанная схема соответствует голеностопной стратегии поддержания постурального баланса. Голеностопная стратегия является основной для здорового человека [15].

Сагиттальная плоскость имеет наибольшую амплитуду колебаний ЦД в норме. Оси движений голеностопных суставов правой и левой сторон совпадают, так как находятся в одной проекции, в связи с этим тело весьма неустойчиво, что отражается на регистрируемых параметрах. Таким образом, в норме девиации центра тяжести в сагиттальной плоскости больше, чем во фронтальной.

Для визуальной наглядности положения ЦД, центра масс и его проекции на поверхность опоры, а также иллюстрации вектора силы реакции опоры, была построена трехмерная модель скелета пациента (рис. 3).

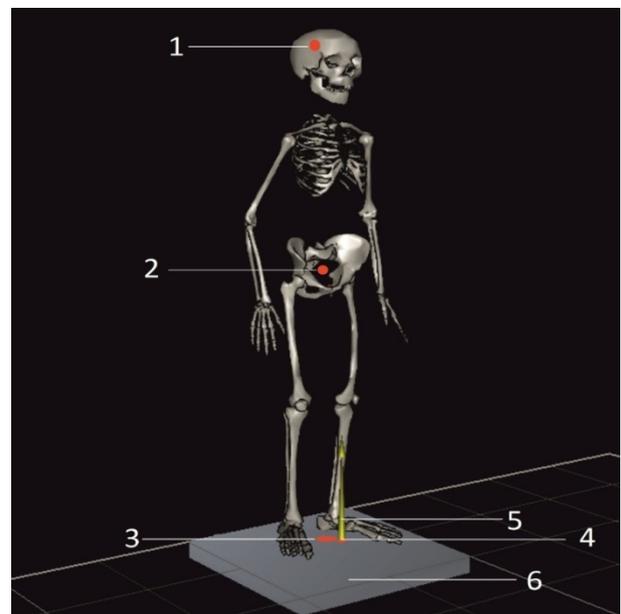


Рис. 3. Трехмерная модель скелета пациента Егора Р., 1 – маркер головы RFHD, 2 – центр масс, 3 – проекция центра масс на поверхность опоры, 4 – центра давления, 5 – вектор силы реакции опоры, 6 – стабилометрическая платформа

Цифрой 1 обозначен маркер головы *RFHD*, по которому отслеживались движения головы в поперечной плоскости. Цифрой 4 обозначен ЦД пациента. В идеальном случае он должен совпадать с центром масс (цифра 2) и его проекцией по вертикальной оси (цифра 3), но на практике это невозможно. Как показывает проведенное исследование, в основной стойке в неподвижном положении ЦД расположен рядом с центром масс, характеры их движений схожи, но частота колебания ЦД больше. Цифрой 5 на рисунке обозначен вектор силы реакции опоры. Эта сила равна и противоположна той силе, которую оказывает тело на опору, поэтому берет свое начало в точке ЦД. Силовая платформа позволяет регистрировать результирующий вектор силы реакции опоры.

Также во время проведения исследования у всех относительно здоровых детей, участвующих в исследовании, выявлена тенденция смещения ЦД в сторону левой нижней конечности. В связи с этим планируется проведение дополнительных исследований для выявления причин данного отклонения.

Выводы. По результатам исследований, можно сформировать следующие выводы:

1. При совмещении технологии захвата движений и стабилотрии была подтверждена достоверность и информативность методики вычисления центра давления человека в нормальной стойке по движению головы в поперечной плоскости, данные имеют высокий коэффициент корреляции.

2. Разработана и предлагается новая методика регистрации положения центра масс, основанная на совмещении стабилотрии и технологии захвата и анализа движения *Vicon*.

3. Исследования показывают, что амплитуда колебания центра давления в сагиттальной плоскости больше, чем во фронтальной.

4. Была выявлена одновременность и однонаправленность движений центра масс и центра давления, однако совпадение их взаимного расположения в поперечной плоскости не подтверждаются.

5. Во время проведения исследования была выявлена тенденция смещения центра давления в основной стойке в сторону левой нижней конечности.

Литература

1. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека. М.: Наука, 1965. 256 с.
2. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений, стабилотрия. М.: Антидор, 2000. 189 с.
3. Скворцов Д.В. Стабилотрия человека: история, методология, стандартизация. Таганрог: Медицинские информационные системы, 1995. С. 132–135.
4. Скворцов Д.В. Стабилотрическое исследование: краткое руководство, 2010. С. 38–39
5. Lateral orientation and stabilization of human stance: static versus dynamic visual cues / Amblard B., Cremieux J., Marchand A.R. [et al.] // Exp. Brain Res. 1985. Vol. 61, N1. P. 21–37.
6. Bizzo G., Guillet N., Patat A., Gagey P.M. Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry // Med. Biol. Eng. Comput. 1985. Vol. 23. P. 474–476.
7. Dean E.M., Griffiths C.J., Murray A. Stability of the human body investigated by sway magnetometry // J. Med. Eng. Technol. 1986. Vol.10, N3. P. 126–130.
8. An accelerometry-based system for the assessment of balance and postural sway / Kamen G., Patten C., Du

References

- Gurfinkel' VS, Kots YaM, Shik ML. Regulyatsiya pozy cheloveka [Human posture regulation]. Moscow: Nauka; 1965. Russian.
- Skvortsov DV. Klinicheskiy analiz dvizheniy, stabilometriya [Clinical Analysis of movements stabilometry]. Moscow: Antidor; 2000. Russian.
- Skvortsov DV. Stabilometriya cheloveka: istoriya, metodologiya, standartizatsiya [Stabilometry human history, methodology, standardization]. Taganrog: Meditsinskie informatsionnye sistemy; 1995. Russian.
- Skvortsov DV. Stabilometricheskoe issledovanie: kratkoe rukovodstvo [Stabilometric study: a brief guide]; 2010. Russian.
- Amblard B, Cremieux J, Marchand AR, et al. Lateral orientation and stabilization of human stance: static versus dynamic visual cues. Exp. Brain Res. 1985;61(1):21-37.
- Bizzo G, Guillet N, Patat A, Gagey PM. Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. Med. Biol. Eng. Comput. 1985;23:474-6.
- Dean EM, Griffiths CJ, Murray A. Stability of the human body investigated by sway magnetometry. J. Med. Eng. Technol. 1986;10(3):126-30.
- Kamen G, Patten C, Du CD, et al. An accelerometry-based system for the assessment of balance and postur-

- C.D. [et al.] // Gerontol. 1998. Vol. 44, N1. P. 40–45
9. Kilburn K.H., Warshaw R.H., Hanscom B. Balance measured by head (and trunk) tracking and a force platform in chemically (PCB and TCE) exposed and referent subjects // Occup. Environ. Med. 1994. Vol. 51, N6. P. 381–385.
10. Relationship between head sway and center of foot pressure sway / Sakaguchi M., Taguchi K., Ishiyama T. [et al.] // Auris Nasus Larynx. 1995. Vol. 22, N3. P. 151–157.
11. Shumway-Cook A., Horak F. Assessing the influence of sensory interaction on balance // Phys. Ther. 1986. Vol. 66, N10. P. 1548–1550.
12. Weber W., Weber E. Mechanics of the human walking apparatus. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. 242 p.
- al sway. Gerontol. 1998;44(1):40-5.
- Kilburn KH, Warshaw RH, Hanscom B. Balance measured by head (and trunk) tracking and a force platform in chemically (PCB and TCE) exposed and referent subjects. Occup. Environ. Med. 1994;51(6):381-5.
- Sakaguchi M, Taguchi K, Ishiyama T, et al. Relationship between head sway and center of foot pressure sway. Auris Nasus Larynx. 1995;22(3):151-7.
- Shumway-Cook A, Horak F. Assessing the influence of sensory interaction on balance. Phys. Ther. 1986;66(10):1548-50.
- Weber W, Weber E. Mechanics of the human walking apparatus. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992.

УДК: 616-093

DOI: 10.12737/20438

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ КИШЕЧНИКА С МИКРООРГАНИЗМАМИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМИ К БАКТЕРИОФАГАМ

А.М. ЗАТЕВАЛОВ, Е.П. СЕЛЬКОВА, С.С. АФАНАСЬЕВ, А.В. АЛЁШКИН, А.Ю. МИРОНОВ,
Е.А. ЗАТЕВАЛОВА, Н.В. ГУДОВА

*ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
ул. Адмирала Макарова д. 10, г. Москва, 125212, Россия, e-mail: 4520896@mail.ru*

Аннотация. Изучены микробиологические посевы фекалий и концентрации летучих жирных кислот в кале, от пациентов консультационно-диагностического центра при Московском НИИ эпидемиологии и им. Г.Н. Габричевского. На основании полученных данных созданы программы классификации микробиоценозов с присутствием микрофлоры чувствительной и резистентной к клебсиеллезному, колипротейному и стрептококковому бактериофагам. Сравнивали группы результатов анализов с присутствием микроорганизмов чувствительных, резистентных к различным бактериофагам и группой сравнения. Так же сравнивали группы результатов анализов с присутствием микроорганизмов чувствительных к различным бактериофагам и группой сравнения, а так же — с присутствием резистентных к различным бактериофагам и группой сравнения. Для классификации микробиоценозов по данным бактериологического анализа кала и по концентрациям летучих жирных кислот в кале использовали искусственные нейронные сети. Выявлено, что при сравнении величин корректной классификации по данным бактериологического анализа кала и концентраций летучих жирных кислот в кале более высокие значения вероятности корректной классификации искусственными нейронными сетями характерны для классификации по данным бактериологического анализа кала. Микробиоценозы с присутствием фагорезистентной микрофлоры имеют более высокие значения корректной классификации искусственными нейронными сетями по сравнению с микробиоценозами, содержащими микрофлору чувствительную к бактериофагам.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, летучие жирные кислоты, фагорезистентность.

FEATURES INTESTINAL MICROBIOCENOSIS WITH MICROORGANISMS SENSITIVE AND RESISTANT TO BACTERIOPHAGES

A.M. ZATEVALOV, E.P. SELKOVA, S.S. AFANASIEV, A.V. ALESHKIN, A.Yu. MIRONOV,
E.A. ZATEVALOVA, N.V. GUDOVA

*Moscow Research G.N. Garbichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology,
Admiral Makarov str., 10, Moscow, 125212, Russia, e-mail: 4520896@mail.ru*

Abstract. In the research the microbiologic feces microorganisms and the concentration of short chain fatty acids in the patients' stool treated in the Moscow Research G.N. Garbichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, were studied. Based on the data, there were created the classification programs of microbiocenosis with the microflora sensitive and resistant to Klebsiella, Coli-protei and streptococcal bacteriophages. Group test results with the presence of microorganisms sensitive and resistant to various bacteriophages was compared with the comparison group. Also, the comparisons were carried out: group analysis results with the presence of microorganisms sensitive to different bacteriophages and compareson group, and - with the presence of resistant to various bacteriophages and group comparisons. To classificate the microbiocenosis according to the data of bacteriological analysis of feces and fecal concentrations of short chain fatty acids, the Artificial Neural Networks were used. It was revealed that there are in the feces of higher probabilities of correct classification Artificial Neural Networks in comparison with the values of correct classification according to bacteriological analysis of feces and chain fatty acid concentrations. Microbioce-

noses with the presence of phagoresistant microorganisms have the higher indicators of correct classification Artificial Neural Networks in comparison with microbiocenoses sensitive to bacteriophages.

Key world: Artificial Neural Networks, short chain fatty acids, phagoresistance.

Введение. Микробиота человека является высокочувствительным диагностическим и прогностическим сенсором, который реагирует на все изменения обменных процессов организма, инфекционной инвазии, а так же на микроэкологические изменения, которые увеличивают риск развития данных заболеваний [7]. Одной из важнейших функций кишечной микрофлоры является микробное пищеварение. Большая часть, поступающих в кишечник пищевых субстратов гидролизуются и всасываются в тонком кишечнике, а в толстый кишечник попадают полисахариды с бета-гликозидной связью, которые не усваиваются в тонком кишечнике из-за отсутствующих там ферментов [1,7]. В результате микробного пищеварения образуются микробные метаболиты – *летучие жирные кислоты (ЛЖК)*, молочная кислота, аминокислоты, этиловый спирт, меркаптаны и другие химические вещества, которые принимают участие в коммуникативной связи макроорганизм-микрофлора, а так же способствуют регуляции микробного сообщества, во многом благодаря обеспечению колонизационной резистентности [1].

Детальное изучение микробиоценоза кишечника затруднено, так как есть определенные сложности в оценке пристеночной микрофлоры кишечника, связанные с высоким процентом некультивируемых микроорганизмов. Между колониями микроорганизмов имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь, которая имеет многофакторные параметры, связанные с исполнением многочисленных функций микробиоценоза кишечника, что делает бессмысленным изучение микробиоценоза без их учета [2,5].

Решение задач подобного уровня сложности подразумевает использование методов системной биологии и биоинформатики. Применение -омикс технологий является мировой тенденцией, и получает широкое развитие в медицинских и биологических исследованиях, с которым связывают ожидания научных и технологических прорывов в этих областях [9].

Большую роль в формировании микробного пейзажа играет наличие вирусов, 90% из ко-

торых являются бактериофагами – вирусами бактерий [10]. Бактериофаги необходимы для нормального функционирования микробиоценоза, они регулируют численность микрофлоры и являются неотъемлемой частью микробиоценоза [3]. Кроме вирулентных фагов, которые разрушают бактериальную клетку, в микробно-тканевом комплексе кишечника присутствуют умеренные, волокнистые фаги, которые заражают бактерию и размножаются в ней. При этом умеренный фаг защищает микроорганизм от заражения близкородственным вирулентным фагом [13]. Бактериофаги могут защищать макроорганизм от вирусных инфекций, так как способствуют выработке интерферона, конкурируют с вирусом за клеточные рецепторы и индуцируют противовирусные антитела. У каждого человека сформирован свой консорциум фагов, поэтому нельзя выделить типичный набор фагов, характерный для здорового человека. Так же сложно по составу, имеющихся в кишечнике фагов, оценивать состояние микрофлоры. Основная функция бактериофагов кишечного тракта препятствовать росту одних видов микроорганизмов и способствовать росту других [12]. Поэтому, появление среди добавочной и транзиторной микрофлоры микроорганизмов с повышенной чувствительностью к бактериофагам может служить маркером снижения биоразнообразия вириобиома кишечника – дисбаланса вирусного сообщества, связанного с имеющимся или прогнозируемым дисбиозом.

Так как в посевах кала высевается менее 1% всей микрофлоры, которая присутствует в кишечнике, появление представителей условно-патогенной микрофлоры в кале носит вероятностный характер [5]. В то же время есть ассоциации микроорганизмов, встречаемость которых, может достоверно отличаться между группами с микроорганизмами чувствительными и резистентными к родственным бактериофагам.

Решение задачи классификации микробиоценозов с вероятностным присутствием чувствительной и резистентной микрофлоры к родственными бактериофагам можно решить с

помощью искусственных нейронных сетей (ИНС) [10,15,16].

Цель исследования – оценить величины корректной классификации микробиоценозов ИНС для микробиоценозов кишечника с микроорганизмами чувствительными и резистентными к бактериофагам по бактериологическому анализу кала и по анализу концентраций ЛЖК в кале. Сравнить характеристики ИНС, используемых для выявления различий в составе микроорганизмов и концентраций ЛЖК в кале исследуемых микробиоценозов.

Материалы и методы исследования. В поперечном исследовании результатов анализов амбулаторных пациентов консультативно-диагностического центра при МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского было отобрано 870 результатов бактериологического исследования кала и результатов концентраций ЛЖК в кале. Концентрации микроорганизмов в кале определяли посевом суспензии кала в 10% изотоническом растворе хлорида натрия методом последовательных 10-ти кратных разведений с последующим выделением микроорганизмов на селективных жидких агаризованных средах. Концентрации ЛЖК в кале определяли газожидкостной хроматографией супернатанта слабокислой водной суспензии кала методом прямого ввода в испаритель хроматографа с капиллярной колонкой и пламенно-ионизационным детектором. Для выделенных культур определяли чувствительность к родственным бактериофагам методом стерильных пятен на жидких агаризованных питательных средах. При выявлении микроорганизмов *E.coli* и *Proteus* в титре более 10^4 КОЕ/г, чувствительных к колипротейному бактериофагу результаты бактериологического посева и концентраций ЛЖК относили к группе микробиоценозов, чувствительных к колипротейному бактериофагу (*SKp*). Если выделенные микроорганизмы *E.coli* и *Proteus* были резистентны к колипротейному бактериофагу микробиоценозы были отнесены к группе резистентных к колипротейному бактериофагу (*RKp*). Аналогичным образом были выделены группы с чувствительными и резистентными *Klebsiella* к клебсиеллезному бактериофагу (*SKl* и *RKl*), *Enterococcus* к стрептококковому (*SSc* и *RSc*). В группу «норма» включались микробиоценозы с концентрацией вышеперечисленных микроорганизмов ниже

10^4 КОЕ/г.

Полученные группы были обработаны в программе по подбору и обучению нейросетей *Statistica* 8.0. В качестве переменных нейросети были приняты значения десятичных логарифмов концентраций микроорганизмов в кале. Значения округлялись до целого числа, отсутствующие микроорганизмы обозначали как 0. Концентрации ЛЖК для уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот, а так же их изомеров обрабатывались как непрерывные переменные (*continuous inputs*), а логарифмы концентраций микроорганизмов как категориальные переменные (*categorical inputs*).

Подбор и обучение ИНС проводилось для следующих групп по логарифмам концентраций микроорганизмов, а так же по концентрациям ЛЖК в кале для групп:

1. Чувствительные, резистентные микроорганизмы к клебсиеллезному бактериофагу, норма – *SKl, RKl, N*.

2. Чувствительные, резистентные микроорганизмы к колипротейному бактериофагу, норма – *SKp, RKp, N*.

3. Чувствительные, резистентные микроорганизмы к стрептококковому бактериофагу, норма – *SSc, RSc, N*.

4. Чувствительные микроорганизмы к клебсиеллезному, колипротейному, стрептококковому бактериофагам, норма – *SKl, SKp, SSc, N*.

5. Резистентные микроорганизмы к клебсиеллезному, колипротейному, стрептококковому бактериофагам, норма – *RKl, RKp, RSc, N*.

Результаты обработки нейросети оценивали по проценту корректно идентифицированных анализов.

Результаты и их обсуждения. Тестовая и обучающая выборка формировались из одной базы данных 2213 пациентов, из которых 1770 пациентов (80%) было выбрано случайным образом для обучающей выборки и 443 пациента (20%) для контрольной выборки. В результате обработки данных пакетом *Automatet Neural Networks* программы *Statistica* были выбраны искусственные нейронные сети для данных бактериологического анализа и для данных концентраций ЛЖК в кале. При обучении контролировали величины ошибки по лифтовым картам и сравнивали производительности (корректной классификации объектов) предлагаемых архитектур нейросетевых алгоритмов.

Созданные ИНС имели минимальное количество некорректных классификаций среди 5 наиболее производительных ИНС для данных бактериологического анализа и концентраций ЛЖК в кале. Архитектура искусственных нейросетей и численность групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Численность групп и архитектуры ИНС

Наименования групп	Архитектура ИНС для данных по		Численность выборки		
	бактериологии	концентрациям ЛЖК в кале	Общая	Обучающая 80%	Тестовая 20%
Чувствительность - резистентность к бактериофагам:					
клебсиеллезному (N - SKI - RKI)	MLP 59-12-3	MLP 8-12-3	478	382	96
колипротейному (N - SKp - RKp)	MLP 61-12-3	MLP 8-11-3	331	265	66
стрептококковому (N - SSc - RSc)	MLP 61-32-3	MLP 8-4-3	376	301	75
Чувствительность к бактериофагам (N - SKI - SKp - SSc)	MLP 63-15-4	MLP 8-10-4	294	235	59
Резистентность к бактериофагам (N - RKI - RKp - RSc)	MLP 66-22-4	MLP 8-5-4	734	587	147

Результаты классификации объектов (результатов бактериологического анализа микрофлоры кишечника и концентраций ЛЖК в кале) представлены в табл. 2 и на рис. 1-5.

Из анализа доли корректной классификации результатов бактериологического анализа кала (табл. 2), можно отметить, что количество корректно классифицированных анализов больше для данных бактериологического анализа, чем для данных концентраций ЛЖК. По данным бактериологического анализа ИНС MLP 59-12-3 в группе с микроорганизмами чувствительными к клебсиеллезному бактериофагу

не было определено микробиоценозов, а микробиоценозы данной группы на 100% были классифицированы как резистентные к клебсиеллезному бактериофагу (рис. 1 а). В результате классификации по данным концентраций ЛЖК в кале ИНС MLP 8-12-3 в группу норма не было определено микробиоценозов, а в группу чувствительные к клебсиеллезному бактериофагу было корректно классифицировано только 20% (рис. 1 б).

Таблица 2

Результаты корректной классификации анализов ИНС по группам чувствительных и резистентных к бактериофагам на основании бактериологического анализа и анализа концентраций ЛЖК в кале

Бактериофаги	Норма, %	Резистентность, %	Чувствительность, %
бактериологический анализ кала			
Клебсиеллезный	93	99	0
Колипротейный	98	99	77
Стрептококковый	92	100	0
анализ концентраций ЛЖК в кале			
Клебсиеллезный	28	91	8
Колипротейный	61	58	5
Стрептококковый	56	60	1

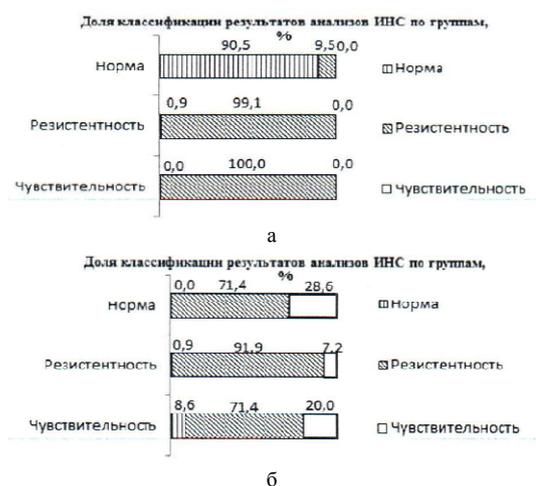


Рис. 1. Распределение результатов классификации анализов ИНС по группам чувствительных и резистентных к клебсиеллезному бактериофагу на основании: а) бактериологического анализа и б) анализа концентраций ЛЖК в кале

Распределение корректно и некорректно классифицированных объектов по группам

представлено на гистограммах (рис. 2).

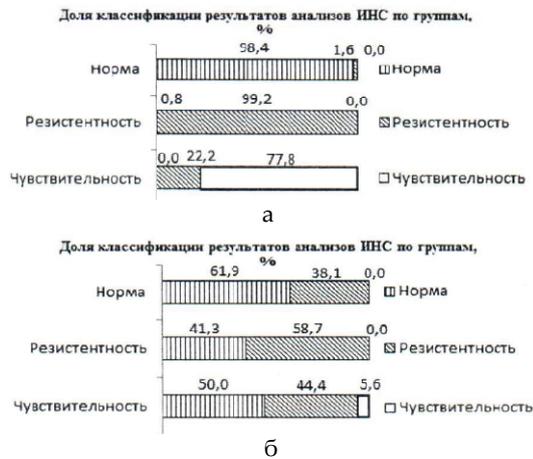


Рис. 2. Распределение результатов классификации анализов ИНС по группам чувствительных и резистентных к колипротейному бактериофагу на основании: а) бактериологического анализа и б) анализа концентраций ЛЖК в кале

Из анализа доли корректной классификации результатов бактериологического анализа кала (табл. 2), можно отметить, что количество корректно классифицированных анализов больше для данных бактериологического анализа, чем для данных концентраций ЛЖК. По данным бактериологического анализа значения корректной классификации ИНС MLP 61-12-3 выривались от 77,8 до 98,4%. (рис. 2а). По данным концентраций ЛЖК в кале ИНС MLP 8-11-3 были корректно классифицированы группы с низкими значениями долей от 5,6 до 61,9% (рис. 2б).



Рис. 3. Распределение результатов классификации анализов ИНС по группам чувствительных и резистентных к стрептококковому бактериофагу на основании: а) бактериологического анализа и б) анализа концентраций ЛЖК в кале

Из анализа доли корректной классификации результатов бактериологического анализа кала (табл. 2), можно отметить, что количество корректно классифицированных анализов больше для данных бактериологического анализа, чем для данных концентраций ЛЖК. Классификацией по данным бактериологического анализа ИНС MLP 59-12-3 не было определено микробиоценозов в группу с микроорганизмами чувствительными к стрептококковому бактериофагу, а анализы данной группы на 100% были ложно классифицированы как резистентные к стрептококковому бактериофагу (рис. 3а). Классификацией по данным концентраций ЛЖК в кале ИНС MLP 8-12-3 были определены группы с низкими долями корректной классификации от 1,8 до 60,5% (рис. 3б).

Результаты классификации объектов (результатов бактериологического анализа микрофлоры кишечника и концентраций ЛЖК в кале) для групп с чувствительными микроорганизмами (N, SKI, SKp, SSc) к различным бактериофагам и для групп с резистентными микроорганизмами (N, RKL, RKp, RSc) к различным бактериофагам представлены в табл. 3 и на рис. 4-5.

Таблица 3

Результаты классификации анализов ИНС по группам чувствительных к различным бактериофагам на основании бактериологического анализа и анализа концентраций ЛЖК

Группы	Норма, %	Бактериофаги		
		клебси-елёзно-му	коли-протей-ному	стрепто-кокко-вому
Чувствительность к бактериофагам				
бактериологический анализ кала	92	94	72	92
анализ концентраций ЛЖК в кале	100	0	0	0
Резистентность к бактериофагам				
бактериологический анализ кала	84	99	99	99
анализ концентраций ЛЖК в кале	15	88	6	4



Рис. 4. Распределение результатов классификации анализов ИНС по группам чувствительных к различным бактериофагам на основании: а) бактериологического анализа и б) анализа концентраций ЛЖК в кале

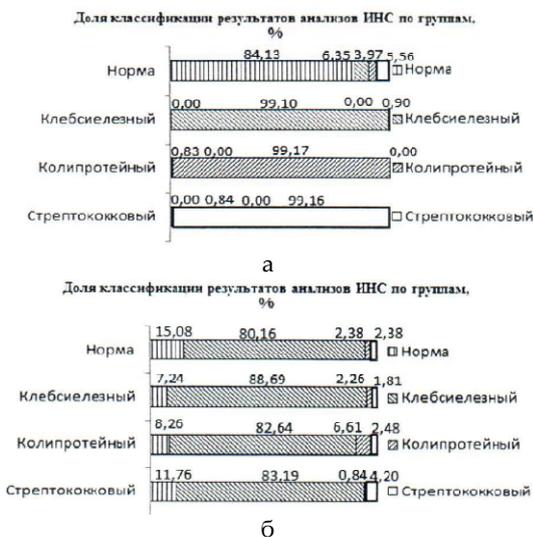


Рис. 5. Распределение результатов классификации анализов ИНС по группам резистентных к различным бактериофагам на основании: а) бактериологического анализа и б) анализа концентраций ЛЖК в кале

Из анализа величин корректной классификации анализов с чувствительными микроорганизмами к различным бактериофагам (табл. 3) на основании данных по бактериологическому анализу и анализу концентраций ЛЖК можно отметить высокие величины от 72,2 до 94,3% для данных бактериологического анализа и невоз-

можность классификации ИНС MLP 8-10-4 по данным концентраций ЛЖК в кале (рис. 4б). Таким образом, можно отметить, что появление в микробиоценозе микроорганизмов чувствительных к бактериофагам не влияет на метаболическую активность микробиоценоза кишечника. Для классификации ИНС MLP 63-15-4 по данным бактериологического анализа наиболее высокие значения корректной классификации в группе клебсиеллёзного бактериофага, а наименьшие значения для группы колипротейного бактериофага (рис. 4а).

Из анализа величин корректной классификации анализов с резистентными микроорганизмами к различным бактериофагам (табл. 3) на основании данных по бактериологическому анализу и анализу концентраций ЛЖК можно отметить высокие значения корректной классификации ИНС MLP 66-22-4 — от 84 до 99% для данных бактериологического анализа и низкие ИНС MLP 8-5-4 — от 4 до 88% для данных концентраций ЛЖК. Из гистограммы (рис. 5б) видно, что по данным концентраций ЛЖК в кале невозможно классифицировать микробиоценозы по наличию резистентных микроорганизмов в микробиоценозе кишечника. Для классификации ИНС MLP 63-15-4 по данным бактериологического анализа (рис. 5а) наиболее высокие значения корректной классификации в группе колипротейного бактериофага, а наименьшие значения для группы клебсиеллёзного бактериофага.

Из анализа доли корректной классификации результатов бактериологического анализа кала, можно отметить, что количество корректно классифицированных анализов больше для данных бактериологического анализа, чем для данных концентраций ЛЖК. Это объясняется тем, что фагорезистентность микроорганизмов в большей степени влияет на состав микрофлоры выделяемой из кала, чем на функциональную активность микробиоценоза. Так же отмечаются низкие значения количеств корректно классифицированных анализов для групп с микроорганизмами чувствительными к бактериофагам, чем для групп с резистентными микроорганизмами. При ложной классификации результатов анализов группы с чувствительными к бактериофагам микроорганизмами ИНС классифицирует их как принадлежащими к группе резистентных к бактериофагам микроорганизмов.

Таким образом, прослеживается влияние на классификацию присутствие самого микроорганизма, для которого определялась фагорезистентность.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено следующее:

1. При выборе данных для классификации микробиоценозов в зависимости от наличия микрофлоры чувствительной или резистентной к различным бактериофагам искусственными нейросетями следует отдать предпочтение данным бактериологического анализа кала перед анализом концентраций ЛЖК в кале. Проведенное исследование показало более высокие значения корректной классификации искусственными нейронными сетями в различных комбинациях исследуемых групп.

2. Для групп с микроорганизмами чувствительными к бактериофагам значения корректной классификации ИНС ниже, чем для групп с резистентными микроорганизмами к различ-

ным бактериофагам. Состав микробиоценозов кишечника имеет больше особенностей, выявляемых искусственными нейросетями, в присутствии микроорганизмов резистентных к различным бактериофагам.

3. При сравнении значений корректной классификации микробиоценозов с чувствительными к различным бактериофагам микроорганизмами значения увеличиваются в ряду колипротейный – стрептококковый – клебсиеллезный бактериофаг, а для резистентных микроорганизмов к бактериофагам – увеличиваются в ряду клебсиеллезный – стрептококковый – колипротейный.

4. Вероятность ложной классификации для классификации микробиоценозов с микроорганизмами резистентными к различным бактериофагам менее 1%, что позволяет использовать данную искусственную нейросеть для корректной классификации микробиоценозов по заданному признаку.

Литература

1. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). 1994. Т. 38(6). С. 66–78.
2. Гриневиц В.Б., Сас Е.И., Кон В.Е., Ефимов О.И. Коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая комплексной терапии метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб., 2012. 7 с.
3. Затевалов А.М., Киселева И.А., Копанев Ю.А., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Селькова Е.П. Влияние бактериофагов на микрофлору толстой кишки // Материалы научно-практической конференции «Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск, 2013. т. 2. С. 9–14.
4. Комплексная оценка микробиологических и функциональных нарушений толстого кишечника для обеспечения этиотропной терапии. Пособие для врачей [Кондракова О.А., Бабин В.Н., Грубова Е.А., Дубинин А.В., Затевалов А.М. [и др.]. М., 2003.

References

- Babin VN, Domaradskiy IV, Dubinin AV, Kondrakova OA. Biokhimicheskie i molekulyarnye aspekty simbioza cheloveka i ego mikroflory [Biochemical and molecular aspects of the symbiosis of man and microflora]. Ross. khim. zhurn. (ZhRKhO im. Mendeleeva). 1994;38(6):66-78. Russian.
- Grinevich VB, Sas EI, Kon VE, Efimov OI. Korrektsiya mikrobno-tkanevogo kompleksa kishchnika, kak bazovaya sostavlyayushchaya kompleksnoy terapii metabolicheskogo sindroma i kardiovaskulyarnykh zabolevaniy [Correction of intestinal microbial-tissue complex, as a basic component of the complex therapy of metabolic syndrome and cardiovascular diseases.]. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey. SPb.; 2012. Russian.
- Zatevalov AM, Kiseleva IA, Kopanev YuA, Aleshkin AV, Afanas'ev SS, Sel'kova EP. Vliyanie bakteriofagov na mikrofloru tolstoy kishki. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Bakteriofagi: Teoreticheskie i prakticheskie aspekty primeneniya v meditsine, veterenarii i pishchevoy promyshlennosti». Ul'yanovsk; 2013. Russian.
- Kondrakova OA, Babin VN, Grubova EA, Dubinin AV, Zatevalov AM, et al. Kompleksnaya otsenka mikroekologicheskikh i funktsional'nykh narusheniy tolstogo kishchnika dlya obespecheniya etiotropnoy terapii. Posobie dlya vrachey [Comprehensive assessment microecological and functional disorders of the large intestine to provide causal treatment. Manual for physicians]. Moscow; 2003. Russian.

5. Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Кафарская Л.И. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. N 4. С. 72–78.
Korshunov VM, Efimov BA, Kafarskaya LI. Sovremennyye metody otsenki kachestvennykh i kolichestvennykh pokazateley mikroflory kischechnika i vlagalishcha [Modern methods of evaluation of qualitative and quantitative indicators and intestinal microflora of the vagina]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2002;4:72-8. Russian.
6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А. А. Воробьева. 2-е изд. испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.
Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: Uchebnyk / Pod red. A. A. Vorob'eva. 2-e izd. ispr. i dop. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. Russian.
7. Миронов А.Ю., Зур Н.В. Молекулярные маркеры патогенов. М.: ООО «Тираж», 2013. 184 с.
Mironov AYu, Zur NV. Molekulyarnye markery patogenov [Molecular markers of pathogens]. Moscow: OOO «Tirazh»; 2013. Russian.
8. Миронов А. Ю., Харсеева Г. Г., Ключкина Т. В. Основы клинической микробиологии и иммунологии. Учебное пособие. Ростов-на-Дону, 2011. 248 с.
Mironov AYu. Kharseeva GG, Klyukina TV. Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii. Uchebnoe posobie [Basics of clinical microbiology and immunology. Tutorial]. Rostov-na-Donu; 2011. Russian.
9. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» с. 33.
Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2012 N 2580-r «Ob utverzhdenii Strategii razvitiya meditsinskoj nauki v Rossiyskoj Federatsii na period do 2025 goda» s. 33. Russian.
10. Шестаков С.В. Метагеномика микробиома человека // Успехи современной биологии. 2010. № 6. С. 531–543.
Shestakov SV. Metagenomika mikrobioma cheloveka [Metagenomics human microbiota]. Uspekhi sovremennoy biologii. 2010;6. :531-43. Russian.
11. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces / Breitbart M., Hewson I., Felts B. [et al.] // J. Bacteriol. 2003. Vol. 185(20). P. 6220–6223.
Breitbart M, Hewson I, Felts B, et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. J. Bacteriol. 2003;185(20):6220-3.
12. Brüggemann H., Lood R. Bacteriophages infecting *Propionibacterium acnes* // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Vol. 2013, Article ID 705741, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/705741>
Brüggemann H., Lood R. Bacteriophages infecting *Propionibacterium acnes* // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Vol. 2013, Article ID 705741, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/705741>
13. Brüggemann H., Lood R. Bacteriophages infecting *Propionibacterium acnes* // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Vol. 2013, Article ID 705741, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/705741>
Brüggemann H., Lood R. Bacteriophages infecting *Propionibacterium acnes* // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Vol. 2013, Article ID 705741, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/705741>
14. Quackenbush J. Extracting biology from high-dimensional biological data // The Journal of Experimental Biology. 2007. Vol. 210. P. 1507–1517.
Quackenbush J. Extracting biology from high-dimensional biological data. The Journal of Experimental Biology. 2007;210:1507-17.
15. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium / Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. [et al.] // Nature. 2010. V. 464 (7285). P. 59–65.
Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature. 2010;464(7285):59-65.
16. Tyers M., Mann M. From genomics to proteomics // Nature. 2003. Vol. 422(6928). P. 193–197.
Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics. Nature. 2003;422(6928):193-7.

УДК: 616.37-002-036.11-07:616.153.96

DOI: 10.12737/20439

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА И ФЕРРИТИНА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ, Э.А. КЧИБЕКОВ, М.А. СЕРДЮКОВ, Д.С. АЛЕКСАШИНА

*ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Бакинская, 121, г. Астрахань, 414000, Россия*

Аннотация. Доля острого панкреатита в структуре хирургических заболеваний с каждым годом неуклонно растет, несмотря на высочайший уровень современных технологических возможностей. При изучении острофазовых белков, на данном этапе времени, становится все больше известно об их уникальной роли при различных патологиях. В диагностике острого панкреатита хорошо зарекомендовали себя два острофазовых белка-лактоферрин и ферритин. Для доказательства ёмкости клинико-диагностического значения вышеуказанных белков при заболеваниях поджелудочной железы было проведено рутинное исследование, результаты которого изложены в данной статье. Целью работы явилось: определение уровня лактоферрина и ферритина в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике. Также, изучалось изменение их концентрации в зависимости от степени тяжести процесса. В итоге, из полученных результатов удалось вывести коэффициент Ф/ЛФ, применение которого позволяет повысить точность диагностики гнойно-некротической деструкции при остром панкреатите, а также определить степень ее распространенности, что дает возможность вовремя определиться с тактикой и провести адекватное лечение.

Ключевые слова: острый панкреатит, белки острой фазы, ферритин, лактоферрин.

CLINICAL DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION LACTOFERRINE AND FERRITIN IN ACUTE PANCREATITIS

V.A. ZURNADZHYANTS, E.A. KCHIBEKOV, M.A. SERDYUKOV, D.S. ALEKSASHINA

Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. The proportion of acute pancreatitis in the structure of surgical diseases each year has been steadily increasing, despite the high level of modern technological capabilities. In the study of acute phase proteins become aware of their unique role in various pathologies. In the diagnosis of acute pancreatitis are well established two acute-phase proteins, lactoferrin and ferritin. To determine the clinical and diagnostic value of the above proteins in diseases of the pancreas was carried out routine investigation, the results of which are described in this article. The aim of this work was: to determine the level of lactoferrin and ferritin in the serum of patients with acute pancreatitis in the dynamics. Also, we studied the change of their concentrations depending on the severity of the process. In the end, from the obtained results it was possible to deduce the ratio of f/LF, the use of which allows to increase the accuracy of diagnostics of purulent-necrotic destruction in acute pancreatitis and to determine the extent of its prevalence, in order to determine the tactics and conduct adequate treatment.

Key words: acute pancreatitis, acute phase proteins, ferritin, lactoferrin.

Введение. Точная и своевременная диагностика *острого панкреатита* (ОП) является одним из основных направлений современной хирургии. Несмотря на стремительный технологический прогресс, появление новых современных методов определения тяжести патологического процесса, летальность при данной патологии, к

сожалению, остается достаточно высокой. На долю ОП приходится до 10% ургентной патологии органов брюшной полости, а в структуре основных нозологических форм, больные с ОП традиционно занимают третье место (25%), несколько уступая лишь острому аппендициту (26%) и острому холециститу (28%) [11].

В связи с отсутствием на настоящий момент способов индивидуального прогноза распространения патологического процесса, оперативное пособие нередко выполняется в слишком ранние сроки, либо с опозданием, что утяжеляет состояние больных и увеличивает риск летального исхода [5].

Интерес к острофазовым белкам, наблюдаемый в последнее десятилетие, объясняется, прежде всего, их активным участием в развитии различных заболеваний воспалительного генеза и высокой клинико-диагностической информативностью определения этих «минорных» белков при многих патологических процессах. Чаще всего они выявляются при развитии острого воспаления в организме, что, по видимому, связано с их участием в процессах метаплазии, гиперплазии, альтерации, патологической и физиологической репарации. При несостоятельности защитного барьера и/или попадании через лимфатическую систему в системный кровоток данных энзимов — развивается острофазовый ответ организма [12,13]. Есть основания полагать, что белки острой фазы выходят на уровень новых маркеров, а в ряде случаев и «золотых стандартов» при выявлении острого и/или хронического воспаления различной этиологии. Так, в диагностике ОП хорошо зарекомендовали себя два транспортных белка – *лактоферрин* (ЛФ) и *ферритин* (Ф).

ЛФ – железосодержащий гликопротеин, который обнаруживается во многих биологических жидкостях. По мнению ряда исследователей, он является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса [7]. В частности, известно, что его концентрация повышается при онкологических процессах, сепсисе, панкреатите, анемии [19,20]. Роль этого белка заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге. При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развития абсцессов. Также он принимает участие в транспорте и обмене железа, в иммунорегуляции, в процессах детоксикации, обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами, выступает протектором тканей от повреждающего действия гидроксильных радикалов [10,17]. Высокая концентрация ЛФ, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену по-

лиморфноядерных лейкоцитов популяцией моноцитов – макрофагов [13].

Ф – это растворимый в воде комплекс гидроксифосфата железа с белком апоферритином. Считается, что Ф является не только показателем деструкции и воспаления, но и стимулятором клеточной пролиферации, и может объективно отражать характер восстановительных процессов в организме. Показано, что при остром воспалении уровень *сывороточного ферритина* (СФ) резко возрастает, что позволяет рассматривать его как острофазовый белок [16,18,21]. При патологических состояниях Ф определяется не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, плевральная жидкость, синовиальная жидкость и т.д.) [11].

Таким образом, ЛФ и Ф, являясь белками острой фазы воспаления, одновременно могут служить и биомаркерами интенсивности воспалительного процесса при ряде патологических состояний, в том числе при остром панкреатите.

Цель исследования – определение концентрации ЛФ и Ф в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 106 пациентов с различными формами ОП, оперированных в хирургических клиниках ГКБ №3 им. С.М. Кирова и НУЗ Отделенческой больницы на ст. Астрахань-1 ОАО «РЖД» г. Астрахани, и 41 донор. 43% составили женщины и 57% – мужчины. В динамике острого воспалительного процесса в поджелудочной железе (перед операцией, на 1, 2, 3-и, 5-7-е, 9-13-е сутки после операции, а также перед повторной операцией и после неё в динамике) в сыворотке крови пациентов оценивались исследуемые белки. Для идентификации и количественного определения изучаемых белков был использован метод *иммуноферментного анализа* (ИФА) [3,4] по инструкциям фирм изготовителей с использованием коммерческих тест-систем (чувствительность метода 1-5 нг/мл) – для определения концентрации Ф и ЛФ (набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск).

Регистрацию результатов ИФА в стрипах или 96-луночных планшетах «Nunc» (Дания) проводили на фотометре с вертикальным ходом луча «Stat-Fax 2100», «Titertech Multiscan» фирмы

«Flow Laboratories» (Англия) или Minireader MR 590 (США) при длине волны 492 нм в случае использования красителя орто-фенилендиамин (ОФД) или диаминобензидина (ДАБ) и при длине волны 450 нм в случае использования красителя 3,3,5,5-тетраметилбензидина (ТМБ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета прикладных программ Excel-98 (Microsoft), STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc.).

Цифровые данные представлены в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Оценку нормальности распределений проводили с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса.

С целью определения значимости (достоверности) p различий между группами при соблюдении условий нормального распределения применялся критерий t Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия F Фишера, при несоответствии распределения нормальному – по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Фактическая величина допустимого уровня значимости p для используемого статистического критерия была определена как $p < 0,05$. Статистические взаимосвязи между показателями оценивались применением корреляционного (модуль Basic Statistics and Tables STATISTICA 6.0), регрессионного, дисперсионного анализа (модуль ANOVA/MANOVA STATISTICA 6.0) и методов многомерной статистики [2].

Расчет диагностической ценности методов обследования проводили по следующим формулам: диагностическая чувствительность ($ДЧ$)= $a/(a+c)$ в %; диагностическая специфичность ($ДС$)= $d/(d+b)$ в %; диагностическая точность ($ДТ$)= $(a+d)/(a+d+c+b)$ в %; диагностическая эффективность ($ДЭ$)= $(ДЧ+ДС) / 2$, где, a – это количество истинно положительных результатов, b – это количество ложно положительных результатов, c – это количество ложно отрицательных результатов, d – это количество истинно отрицательных результатов исследования [1].

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения ЛФ и Ф в сыворотке крови при остром панкреатите представлены в табл. 1.

Оба изучаемых белка острой фазы выявляли повышенные концентрации по сравнению с контрольной группой доноров, каждый со сво-

ей динамикой и зависимостью от степени тяжести и характера острого воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Таблица 1

Динамика ЛФ и Ф в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым панкреатитом

БОФ	Срок после операции	Острый Панкреатит (n=28)	Доноры (n=120)
Ф (нг/мл)	До операции	502±75,0	115±20,5
	1-3 сутки	374±34,4	
	5-7 сутки	243±39,9	
	9-13 сутки	208±31,4	
ЛФ (нг/мл)	До операции	2970±283*	1050±55
	1-3 сутки	2790±270*	
	5-7 сутки	2370±179*	
	9-13 сутки	1500±171*	

Примечание: * – достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров

Сывороточные уровни Ф и ЛФ изучались методом ИФА. В итоге нами были получены интересные результаты. Данные табл. 1, показывают, что уровень Ф в сыворотке крови больных с ОП достоверно повышен по сравнению с контролем (115±20,5 нг/мл) до операции в 5 раз. После операции уровень Ф снижается, но остается достоверно повышенным в обследуемой группе как на 1-3 сутки, так и на 5-7 сутки. На 9-13 сутки сывороточный уровень Ф статистически достоверно отличается от контроля (табл. 1). Как видно из табл. 1, максимально высокие уровни Ф в крови больных при изучаемой хирургической патологии обнаруживаются только до операции, а после оперативного вмешательства происходит плавное, но неуклонное снижение средних уровней данного белка-реактанта. Таким образом, маркер тканевой деструкции Ф может одновременно служить индикатором качества проведенного оперативного вмешательства [6].

Аргументом также может служить динамика биосинтеза в кровь при остром панкреатите ЛФ, отвечающего именно за воспалительный процесс в ткани поджелудочной железы. Достоверно повышенный по сравнению с контролем (1050±55 нг/мл) уровень ЛФ обнаружен до операции в исследуемой группе (увеличение в 2,5 раза). После операции, по сравнению с Ф, у

ЛФ наблюдается плохая тенденция к снижению (табл. 1).

Анализируя по данным табл. 1 оба белка, нами было отмечено, что динамика изменения уровня ЛФ и Ф в сыворотке крови больных острым панкреатитом имеет свои особенности для каждого из них, и указывает на специфическую роль обоих в патогенезе воспалительного процесса в поджелудочной железе.

При более глубоком изучении средних уровней Ф в сыворотках крови больных ОП во взаимосвязи со степенью тяжести процесса показало, что достоверно повышенные уровни этого белка наблюдаются у больных обеих подгрупп деструктивного панкреатита до операции, на 1-3 сутки и на 5-7 сутки после операции. Имевшее место достоверное повышение уровня Ф у всех 18 больных деструктивными формами панкреатита на 9-13 сутки, после разделения группы на подгруппы стало статистически недостоверным по сравнению с контролем в связи с небольшим числом наблюдений в подгруппах. Как видно из табл. 2 – не обнаружено статистически значимого повышения Ф во все сроки наблюдения в крови больных с отечной формой ОП, не получавших оперативного лечения [6,9].

Таблица 2

Динамика уровней Ф и ЛФ в сыворотке крови доноров и больных острым панкреатитом

БОФ	Срок после операции	Отечный панкреатит (n=10)	РСП (n=9)	РИП (n=9)	Доноры (n=120)
Ф (нг/мл)	До операции	-	472±96,6*	564±124,3*	115±20,5
	1-3 сутки	285±58,0	350±33,1*	424±73,1*	
	5-7 сутки	209±41,4	201±28,9*	331±98,9*	
	9-13 сутки	163±40,8	192±32,9	242±62,9	
ЛФ (нг/мл)	До операции	-	2770±302*	3390±560*	1050±55
	1-3 сутки	1430±317*	3110±335*	2100±465*	
	5-7 сутки	1060±146	2650±283*	1780±222*	
	9-13 сутки	830±376	1640±162*	1200±367	
Ф/ЛФ	До операции	-	17	16	10
	1-3 сутки	18	10	20	
	5-7 сутки	18	7	19	
	9-13 сутки	18	10	21	

Примечание: * – достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров

При этом во всех трех подгруппах ОП уровни сывороточного Ф были максимально высокие до операции, или в начале консервативного лечения (табл. 2), и проявлялась предсказуемая тенденция к его снижению во всех подгруппах в последующие дни наблюдения, независимо от исхода заболевания. Однако, в подгруппах средние уровни Ф в сыворотках крови больных ОП были связаны со степенью тяжести процесса (табл. 2), и на любом сроке обследования выявлялась четкая тенденция к повышению уровня белка с увеличением степени тяжести панкреатита в последовательности: *отечный панкреатит* (ОП) – *распространенный стерильный панкреатит* (РСП) – *распространенный инфицированный панкреатит* (РИП).

Таким образом, чем тяжелее воспалительный процесс в поджелудочной железе, чем более выражены процессы тканевой деструкции, тем более интенсивно протекает накопление в крови Ф в послеоперационные дни, а уменьшение объема очага деструкции в процессе регенерации после операции приводит к снижению уровня этого белка в крови. Значительные различия по Ф при деструктивных формах панкреатита позволяют применить его в качестве прогностического индекса различных осложнений послеоперационного периода при остром панкреатите. Кроме того, как было отмечено выше, маркер тканевой деструкции Ф может одновременно отражать качество проведенного оперативного лечения.

Изучение средних уровней другого железосодержащего белка – ЛФ в сыворотках крови больных ОП во взаимосвязи со степенью тяжести процесса показало даже более высокую чувствительность теста на ЛФ в отношении деструктивных форм ОП, чем на Ф (табл. 2).

Также, как и Ф, ЛФ в объединенной группе больных деструктивным панкреатитом сохранялся на достоверно повышенном уровне вплоть до 9-13 суток после операции (табл. 2). Разделение этой группы выявило разные тенденции по ЛФ в подгруппах. В подгруппах статистически значимое повышение сывороточного уровня ЛФ наблюдали у больных с РИП во все сроки, кроме 9-13 суток, а для РСП – во все сроки наблюдения. Достоверно повышенный уровень ЛФ в сыворотке крови обнаружен так-

же в 1-3 сутки после поступления у больных с отечной формой острого панкреатита, находящихся на консервативном лечении.

При сравнении подгрупп РСП и РИП, особенностью экспрессии в кровь ЛФ у больных с деструктивными формами панкреатита явилось обнаружение при РСП специфической отсроченной динамики снижения уровня ЛФ, начиная с пика на 1-3 сутки после операции (табл. 2).

Таким образом, в подгруппах больных с ОП средние уровни ЛФ в сыворотках крови на любом из сроков обследования после операции выявляют тенденцию к повышению в последовательности: ОП-РИП-РСП (табл. 2). Однако, на момент поступления до операции средние концентрации ЛФ выше при РИП, чем при РСП (табл. 2).

В итоге проведенного исследования, мы решили рассмотреть коэффициент Ф/ЛФ, как дополнительный критерий наличия гнойно-некротической деструкции в ткани поджелудочной железы для адекватной оценки активности воспаления, и с целью раннего выявления деструктивных процессов. Вычисляли их соотношение K по формуле $\Phi/\text{ЛФ} \times 100$: где Φ – концентрация *ферритина* в сыворотке крови, нг/мл; ЛФ – концентрация *лактоферрина* в сыворотке крови, нг/мл. При значениях K менее 10 определяется отсутствие деструкции, при значениях от 11 до 15 – определяется локализованная гнойно-некротическая деструкция в панкреати-

ческой ткани, при значениях от 16 до 20 – определяют распространенный гнойно-деструктивный процесс в поджелудочной железе, значения более 20 – свидетельствуют о неблагоприятном исходе заболевания. Высокий коэффициент Ф/ЛФ при остром панкреатите свидетельствует о выраженном деструктивном процессе в поджелудочной железе [6,9].

Выводы. Использование коэффициента Ф/ЛФ в практике позволяет расширить методы дифференциальной диагностики, предотвратить развитие тяжелых осложнений, оптимизировать выбор лечебной программы при ОП. Применение этого способа позволяет повысить точность диагностики гнойно-некротической деструкции при остром панкреатите, а также определить степень ее распространенности, что дает возможность вовремя выбрать тактику и провести адекватное лечение.

Таким образом, *ферритин* и *лактоферрин*, являясь белками острой фазы воспаления, одновременно могут служить и биомаркерами интенсивности воспалительного процесса при остром панкреатите. Определение их концентрации в сыворотке крови больных, находящихся в критическом состоянии, имеет не только клиничко-диагностическое значение, но и позволяет оценить тяжесть состояния пациентов, адекватность и эффективность проводимой терапии, а также своевременно прогнозировать вероятность развития осложнений.

Литература

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
2. Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб., 2003.
3. Теория и практика иммуноферментного анализа / Егоров А.М., Осипов А.П. [и др.]. М.: Высшая школа, 1991. 154 с.
4. Иммуноферментный метод определения лактоферрина / Конышева Т.В., Лыкова С.Ф., Архипова С.В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 4. С. 33–34.
5. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Бронтвейн А.Т., Шалаева Т.И., Попова Е.Ю. Распространение патологического процесса в забрюшинном пространстве

References

1. Vlasov VV. Vvedenie v dokazatel'nyu meditsinu [Introduction to evidence-based medicine]. Moscow: Media Sfera; 2001. Russian.
2. Dyuk VA, Emanuel' VL. Informatsionnye tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Information technology in biomedical research]. SPb.; 2003.
3. Egorov AM, Osipov AP, et al. Teoriya i praktika immunofermentnogo analiza [Theory and practice of enzyme immunoassay]. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. Russian.
4. Konyshva TV, Lykova SF, Arkhipova SV, et al. Immunofermentnyy metod opredeleniya laktoferrina [Immunoassay method for determination of lactoferrin]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1998;4:33-4. Russian.
5. Kuznetsov NA, Rodoman GV, Brontveyn AT, Shalaeva TI, Popova EYu. Rasprostranenie patologicheskogo protsessa v zabryushinnom prostranstve prinekroti-

- принекротическом панкреатите // Хирургия (Consilium medicum). 2004. №2. С. 111–116.
6. Кутуков В.Е., Никулина Д.М., Кчибеков Э.А. Роль лактоферина и альфа два макроглобулина в диагностике острого панкреатита. Актуальные вопросы современной хирургии. Астрахань, 2006.
7. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 401 с.
8. Нго Т. Иммуноферментный анализ / Под ред., Г. Ленхоффа. М.: Мир, 1988. 446 с.
9. Никулина Д.М., Воробьева Ю.А., Оганесян Т.С., Воробьева Т.Б. Сравнительный анализ продукции белков воспаления и индуктора апоптоза при заболеваниях почек у детей // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т.6, №2. С. 228–230.
10. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Цыденжанов Е.Ц. Оптимизация лечения панкреонекроза: роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии // Анналы хирургии. 2000. № 2. С. 12–16.
11. Саенко В.Ф., Ломоносов С.П., Зубков В.И. Антибактериальная терапия больных с инфицированным некротическим панкреатитом // Клиническая хирургия. 2002. №8. С. 5–8.
12. Сумная Д.Б., Кучин Д.Г. Роль металлопротеидов (ферритина и церулоплазмина) в диагностике менингита в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы // Нейроиммунология. 2005. № 3. С. 12–13.
13. Толстой А.Д., Панов В.П., Захарова Е.В., Бекбауов С.Ф. Шок при остром панкреатите. СПб.: Изд-во «Скиф», 2004. 64 с.
14. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. СПб.: Изд-во ВМедА, 2000. 140 с.
15. Al-Delaimy W.K., Jansen E.H. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts // Biomarkers. 2006. Vol .11(4). P. 370–382.
16. Harrington J.P. Spectroscopic analysis of the unfolding of transition metal-iron complexes of human lactoferrin cheskom pankreatite [The spread of the pathological process in the retroperitoneal space with necrotizing pancreatitis]. Khirurgiya (Consilium medicum). 2004;2:111-6. Russian.
- Kutukov VE, Nikulina DM, Kchibekov EA. Rol' laktoferina i al'fa dva makroglobulina v diagnostike ostrogo pankreatita. Aktual'nye voprosy sovremennoy khirurgii [The role of lactoferrin and alpha two macroglobulin in the diagnosis of acute pancreatitis. Actual problems of modern surgery]. Astrakhan'; 2006. Russian.
- Nazarov PG. Reaktanty ostroy fazy vospaleniya [The reactants of the acute phase of inflammation]. SPb.: Nauka; 2001. Russian.
- Ngo T. Immunofermentnyy analiz [Linked immunosorbent assay]. Pod red., G. Lenkhoffa. Moscow: Mir; 1988. Russian.
- Nikulina DM, Vorob'eva YuA, Oganesyanyan TS, Vorob'eva TB. Sravnitel'nyy analiz produktsii belkov vospaleniya i induktora apoptoza pri zabolevaniyakh pochek u detey [Comparative analysis of the production of proteins of inflammation and apoptosis inducer for kidney disease in children]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;6(2):228-30. Russian.
- Savel'ev BC, Gel'fand BR, Filimonov MI, Burnevich SZ, Orlov BB, Tsydenzhanov ETs. Optimizatsiya lecheniya pankreonekroza: rol' aktivnoy khirurgicheskoy taktiki i ratsional'noy antibakterial'noy terapii [Optimization of treatment of necrotizing pancreatitis: the role of active surgical tactics and rational antibiotic therapy]. Annaly khirurgii. 2000;2:12-6. Russian.
- Saenko VF, Lomonosov SP, Zubkov VI. Antibakterial'naya terapiya bol'nykh s infitsirovannym nekroticheskim pankreatitom [Antibiotic therapy of patients with infected necrotizing pancreatitis]. Klinicheskaya khirurgiya. 2002;8:5-8. Russian.
- Sumnaya DB, Kuchin DG. Rol' metalloproteidov (ferritina i tseruloplazmina) v diagnostike meningita v ostrom periode cherepno-mozgovoy i cherepno-litsevoy travmy [The role of metalloproteins (ferritin and ceruloplasmin) in the diagnosis of meningitis in the acute period of craniocerebral and craniofacial injuries]. Neyroimmunologiya. 2005;3:12-3. Russian.
- Tolstoy AD, Panov VP, Zakharova EV, Bekbauov SF. Shok pri ostrom pankreatite [Shock in acute pancreatitis]. SPb.: Izd-vo «Skif»; 2004. Russian.
- Yunkerov VI. Osnovy matematiko-statisticheskogo modelirovaniya i primeneniya vychislitel'noy tekhniki v nauchnykh issledovaniyakh [Fundamentals of mathematical and statistical modeling and the application of computer technology in research]. SPb.: Izd-vo VMedA; 2000. Russian.
- Al-Delaimy WK, Jansen EH. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. Biomarkers. 2006;11(4):370-82.
- Harrington JP. Spectroscopic analysis of the unfolding of transition metal-iron complexes of human lactoferrin

- and transferrin // *Int. J. Biochem.* 1992. Vol. 24, №21. P. 275–280.
17. Khosravi M.J., Chan M.A., Bellem A.C. A sensitive time-resolved immunofluorometric assay for ferritin in serum with monoclonal antibodies // *Clin. Chim. Acta.* 1988. Vol. 175. P. 267–276.
18. Nemet K., Simonovits I. The biological role of lactoferrin // *Haematologia.* 1985. Vol.18, №1. P. 3–12.
19. Plasma elastase alpha I-antitrypsin and lactoferrin in sepsis evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis / Nuijens J.H., Abbink J.J., Wachtfogel Y.T. [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* 1992. Vol.119, №2. P. 159–168.
20. Olive A., Junca J. Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 101, №1. P. 120–122.
- and transferrin. *Int. J. Biochem.* 1992;24(21):275-80.
- Khosravi MJ, Chan MA, Bellem AC. A sensitive time-resolved immunofluorometric assay for ferritin in serum with monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta.* 1988;175:267-76.
- Nemet K, Simonovits I. The biological role of lactoferrin. *Haematologia.* 1985;18(1):3-12.
- Nuijens JH, Abbink JJ, Wachtfogel YT, et al. Plasma elastase alpha I-antitrypsin and lactoferrin in sepsis evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J. Lab. Clin. Med.* 1992;119(2):159-68.
- Olive A, Junca J. Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance. *Am. J. Med.* 1996;101(1):120-2.

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО ОБОЛОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЗМЕ**

К.М. КОЗЫРЕВ, С.М. КОЗЫРЕВА, А.А. ГАБУЕВА, А.А. ХАМИКОЕВА, Б.А. ЦАРУКАЕВ

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, 40, Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

Аннотация. С применением общегистологических и селективных методов патоморфологически изучен головной мозг с мягкой и твердой мозговыми оболочками, сосудистыми сплетениями и эпендимной выстилкой желудочков 24 секционных случаев (14 мужчин, 10 женщин) острого (8 случаев) и рецидивирующего (16 случаев) ревматизма в возрасте от 25 до 68 лет. Установлены некоторые ключевые патогенетические механизмы остроты ревматического процесса в головном мозге и его оболочках, представленные изменениями альтеративного и воспалительного характера. Воспалительные изменения выражались очаговым микрогранулематозным процессом, серозно-пролиферативным панваскулитом, лимфоидноклеточной и гистиоцитарной экстравазацией. Впервые описываются случаи редкого сочетания ревматического менингоэнцефалита и пресенильной деменции, закончившиеся фатальным исходом в репродуктивном возрасте, что, возможно, указывает на патогенетически усугубляющую роль болезни Альцгеймера на течение процесса, хотя не исключена и обратная связь. Выявлено наиболее раннее вовлечение в ревматический процесс мягкой и твердой оболочек головного мозга, чем его вещества, что объясняется их гистоструктурной спецификой, представленной рыхлой и плотной соединительной тканью – прицельным морфологическим субстратом ревматической атаки. Результаты исследования позволяют высказаться в пользу существования ревматического серозно-пролиферативного менингоэнцефалита.

Ключевые слова: церебральный ревматизм, ревматический менингоэнцефалит, патоморфология.

**STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE BRAIN AND ITS MEMBRANES IN
RHEUMATISM**

K.M. KOZYREV, S.M. KOZYREVA, A.A. GABUEVA, A.A. HAMIKOEVA, B.A. TSARUKAEV

*North-Ossetian State Medical Academy of the Ministry of health of Russia,
Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362025 Russia, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

Abstract. With the use of general histologic and selective methods the brain with hard and soft meninges, choroid plexus and ependymal the lining of the ventricles of 24 autopsy cases (14 men, 10 women) with acute (8 cases) and recurrent (16 cases) rheumatism in age from 25 to 68 years were pathomorphologically studied. Some key pathogenetic mechanisms of the severity of the rheumatic process in the brain and its membranes, presented by the changes of alterative and inflammatory nature were determined. Inflammatory changes were expressed by the focal microgranulomatosis process, serous-proliferative panvasculitis, lympho-cellular and histiocytic extravasation. For the first the cases of rare combinations of rheumatic meningoencephalitis and presenile dementia, which ended in a fatal outcome in reproductive age, which may indicate on the pathogenetically contributory role of Alzheimer's disease on the course of the process were described, although feedback is not excluded. There was identified the earliest involvement in the rheumatic process hard and soft membranes of the brain than its substance, because of their histostructure the specifics presented by loose and dense connective tissue – aiming the morphological substrate of rheumatic fever. The results of the research allow to speaking in favor of the existence of rheumatic serous-proliferative meningoencephalitis.

Key words: cerebral rheumatism, rheumatic meningoencephalitis, pathomorphology.

Проблема ревматизма стоит остро не только в России, но и во всем мире, о чем свидетельствует провозглашение по инициативе ВОЗ первого десятилетия XXI века Декадой костей и суставов («*Bone and Joint Decade, 2000-2010*»). Этот манифест обусловлен, прежде всего, значительной распространенностью и разнообразием ревматических заболеваний, которые объединяют широкий диапазон различных воспалительных, невоспалительных и метаболических болезней и синдромов, проявляющихся полиорганный и полисистемной (генерализованной) патологией.

В структуре заболеваемости болезнь Сокольского-Буйо занимает одно из ведущих мест, и в значительной мере определяют уровень временной и стойкой утраты трудоспособности [2,3,4,7]. Тяжелое поражение людей различных возрастных групп, отсутствие эффективных мер профилактики и лечения [5,8], многообразие его висцеральных проявлений, прогрессирующий характер течения со склонностью к хронизации, приводят нередко к ранней инвалидизации больных [6,9,10]. Тяжелое течение заболевания объясняется тем, что при ревматизме возникает сложный и многообразный иммунный ответ, который проявляется в виде реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов на многочисленные антигены этиологического фактора развития процесса – β -гемолитического стрептококка группы А, роль которого в возникновении и развитии заболевания доказана.

Среди клинико-анатомических разновидностей ревматизма, наиболее изученной является малая хорея, которая наблюдается у 10-15% больных, главным образом у детей в возрасте от 6 до 15 лет и характеризуется следующими пятью преобладающими клиническими признаками: 1) хореический гиперкинез преимущественно в мышцах лица, шеи, конечностей, туловища; 2) мышечная дистония с преобладанием гипотонии, вплоть до дряблости мышц, имитирующей параличи; 3) статокординационные нарушения, отмечаемые при ходьбе; 4) сосудистой дистонии; 5) психологические явления. В основе этих симптоматических проявлений малой хореей лежат морфологические изменения в виде ревматических васкулитов, сопровож-

дающиеся дистрофическими изменениями нервных клеток, очагами деструкции мозговой ткани и диапедезными кровоизлияниями.

Наименее всего изучен церебральный ревматизм с самыми разнообразными ее проявлениями и тяжелыми формами клинического течения, такими как коматозная и гиперпиретическая формы. Основное значение в патогенезе церебрального ревматизма придается антителам, перекрестно реагирующим с антигенами стрептококка и антигенами ткани мозга, а также клеточным иммунным реакциям. В результате иммунного ответа на компоненты стрептококка и на продукты распада собственных тканей в крови больных появляется широкий спектр антител и иммунных комплексов, создаются предпосылки для развития аутоиммунных процессов. Поэтому ревматизм принимает характер непрерывно-рецидивирующего заболевания с аутоагрессивными иммунными проявлениями [4,5].

Таким образом, целый ряд недостаточно исследованных вопросов касающихся этиологии, патогенеза, морфогенеза осложнений ревматических энцефалопатий, протекающих в некоторых случаях с психотическим синдромом и эпилептиформными припадками, подчеркивают несомненную актуальность проблемы.

Цель исследования – изучить на секционном материале морфологические особенности влияния ревматического процесса на головной мозг и его оболочки. В соответствии с целью были поставлены следующие практические задачи:

1. Дать характеристику гистоструктурных изменений различных анатомических образований вещества головного мозга, эпендимной выстилки желудочков мозга, его мягкой и твердой мозговых оболочек при остром и рецидивирующем ревматизме.

2. Изучить морфологические проявления ревматизма в контексте преимущественного поражения указанных анатомических образований и их органоспецифические особенности.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужил головной мозг с мягкой и твердой мозговыми оболочками 24 секционных случаев (14 мужчин, 10 женщин) острого (8 случаев) и рецидивирующего (16 случаев) ревматизма в возрасте от 25 до

68 лет. С применением общегистологических и селективных методов патоморфологическому изучению подверглись различные участки вещества головного мозга, эпендимной выстилки желудочков мозга, мягкой и твердой мозговых оболочек. Гистоморфометрический анализ мозга проводили в соответствии с рекомендациями Автандилова Г.Г. [1]. Кору большого мозга изучали на 8-10 различных срезах и на каждом срезе исследовали не менее 15-17 участков. Энцефалометрию проводили с точным соблюдением правил проведения замеров. Количества клеток в препаратах ткани мозга определяли проекционным способом, а для подсчета ядер клеток использовали окуляр-микрометр.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что при ревматизме возможен широкий спектр поражений центральной нервной системы альтеративного и воспалительного характера. Повреждения ткани мозга имеют некоторые особенности, отличающие их от сосудистых поражений иного генеза. Нейроэктодермальные изменения зачастую развиваются вне зависимости от кортикальной и интрамуральной сосудистой патологии, выражаясь в дистрофических и некробиотических изменениях нервных клеток и пролиферативной реакции глиальных элементов.

По степени распространенности выявлены очаговые и диффузные изменения вещества головного мозга. Очаговые изменения при активном течении ревматизма заключались в альтерации и кровоизлияниях, в образовании достаточно массивных лимфоидно-макрофагальных периваскулярных инфильтратов. Очаговые воспалительные реакции выявлялись практически во всех отделах мозга, особенно в коре и сером веществе подкорковых образований перивентрикулярной зоны. К диффузным процессам можно отнести патологию нервных клеток и распространенную пролиферативную реакцию нейроглии.

В активной фазе заболевания отмечались измененные нервные клетки от хроматолиза и эктопии ядер, ячеистой дисконплексации цитоплазмы, до полной деструкции нейроцитов с кариолизом и петрификацией. В трех случаях остро ревматизма отмечен феномен нейронофагии клетками Гортега (мобильные микроглиоциты) нейроцитов, находящихся в состоянии некробиоза с последующим опустошением этих участков и формированием мелких

кист. Глубокие деструктивные процессы наблюдались в нервных клетках ствола мозга с обширными «очагами выпадения» отдельных групп нейроцитов. При непрерывно-рецидивирующем течении ревматизма в коре большого мозга отмечены различные повреждения клеточных структур. Выявляется значительное количество нейронов с набухшей цитоплазмой, появлением перинуклеарных вакуолей, иногда сливающихся между собой, что приводит к образованию светлой каймы, отделяющей ядро от цитоплазмы. Микровакуолизация нередко достигает значительной выраженности вплоть до формирования сотовидной структуры цитоплазмы.

Электронномикроскопическое изучение данного феномена, проведенное рядом исследователей в эксперименте, показало, что микровакуолизация объясняется набуханием и деструкцией митохондрий. Практически постоянно обнаруживаются пикнотические нейроны, а также нейроны с картиной хроматолиза и эксцентричным расположением ядра. При длительном течении ревматизма формируются очаги криброзной атрофии маргинальной зоны коры головного мозга, множественные петрификаты, кисты, мелкие глиальные узелки.

В двух секционных случаях непрерывно текущего ревматизма обоего пола выявлено редкое сочетание ревматического менингоэнцефалита и амилоидоза мозга. В коре лобного и затылочного полюсов, в височных долях микроскопически определялись сенильные бляшки до 35-40 в одном поле зрения, характерные для пресенильной деменции нейрофибрилярные сплетения альцгеймеровского типа и амилоидоз кортикальных сосудов. При окраске красным конго, отмечалась очаговая, ярко выраженная конгофилия соединительнотканых и сосудистых структур мозговых оболочек.

Вокруг кортикальных сосудов, вперемежку с сенильными бляшками, выявлялись гранулемоподобные лимфоидно-макрофагальные скопления, инфильтрирующие стенки сосудов при резко выраженном плазматическом пропитывании их стенок, отеке межклеточных пространств, расширении люков твердой мозговой оболочки. В активном периоде ревматизма в коре полушарий большого мозга выявлялись очаговые скопления нервных клеток с набухшей цитоплазмой и перинуклеарными микровакуолями, нередко сливающиеся между собой с образованием свет-

лой пограничной каймы, отделяющей ядро от нейроплазмы. В поле зрения микроскопа постоянно обнаруживались пикнотичные нервные клетки с картиной хроматолиза и эксцентричным расположением ядра. При длительном течении процесса выявлялись мелкие кисты и глиальные узелки, множественные петрификаты, очаги крибозной атрофии маргинальной зоны коры. При рецидивирующем течении ревматизма с высокой активностью процесса отмечены глубокие изменения ганглиозных элементов гипоталамуса со значительным уменьшением числа клеток. Примечателен феномен резкого снижения содержания пигмента в нервных клетках черной субстанции, отмеченный в основном при длительном течении ревматизма с низкой активностью процесса.

Выявлены особенности поражения микроциркуляторного русла головного мозга и его оболочек, которые заключались в набухании и отеке нервных клеток и межклеточных пространств. Установлено, что в условиях гидродинамического коллапса, нарушается циркуляция цереброспинальной жидкости, которая в условиях дисциркуляторной статики может приобретать церебролитические свойства, тем самым, усугубляя течение ревматической энцефалопатии [2,3]. Помимо острых дистрофических изменений стенок кровеносных сосудов, наблюдаются набухание и пролиферация эндотелия на фоне ярко выраженных ангиоспазмов и ангиопарезов. Пролиферации подвергаются также перициты и адвентициальные клетки, гистиоциты и лимфоидные элементы с инфильтрацией ими стенок сосудов [4].

Импрегнационные методы исследования позволили выявить широкий спектр изменений в нервном аппарате головного мозга и его оболочек. Наиболее распространенной реакцией вегетативных нервных волокон является набухание в форме «четок», увеличение их количества, образование крупных натексов нейроплазмы и так называемых «шаров разряжения». К более глубоким изменениям относятся вакуолизация, демиелинизация и фрагментация аксонов, отрыв и распад нервных окончаний, в некоторых случаях атрофия нервных волокон. В латентнотекущей фазе ревматизма отмечаются утолщение и склерозирование паутинного и сосудистого листков мягкой мозговой оболоч-

ки, спайки в субарахноидальном пространстве и участки его облитерации.

Важную роль в патологии мозга при ревматизме играет и твердая мозговая оболочка, принимающая участие в формировании синусов и состоящая преимущественно из плотной волокнистой соединительной ткани – идеального плацдарма для развития ревматического процесса. Установлено, что твердая мозговая оболочка постоянно вовлекается в патологический процесс с развитием хронического, преимущественно базального, очагового серозно-продуктивного пахименингита. Специфика его заключается в преобладании дистрофических изменений твердой мозговой оболочки чаще всего очагового характера над воспалительными изменениями с исходом в склероз.

Изменения в твердой мозговой оболочке чаще имели острый характер и представлялись очагами мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон и парапластической субстанции с ярко выраженной метахромазией пораженных участков. При рецидивирующих обострениях дистрофические изменения сопровождалась преимущественно мелкоочаговой гистиоцитарной реакцией. Вокруг участков фибриноидного некроза отмечалась усиленная пролиферация гистиоцитов, плазматических клеток и макрофагов в форме узелков, напоминающих ревматические микрогранулемы. Воспалительные изменения представлялись эндо-, пери- и панваскулитом с гистиоцитарной экстравазацией, что сопровождалось повышением проницаемости, плазматическому пропитыванию, резким расширением тканевых люков твердой мозговой оболочки и тучноклеточной реакцией (рис. 1).

Спорный ранее вопрос об идентичности микрогранулем в головном мозге и миокардиальных гранулем Ашоффа-Талалаева до конца не решен. Обнаруженные клеточные узелки в мягкой и твердой мозговой оболочках с некоторой долей уверенности можно отнести к разряду классических гранулем, образующихся при ревматизме не только в сердце, но и в разных других органах, содержащих соединительнотканые структуры (рис. 2).

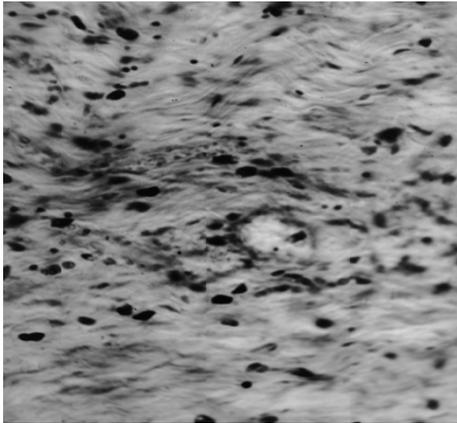


Рис. 1. Тучноклеточная реакция в твердой мозговой оболочке при ревматизме. Окр. тионином (x300)

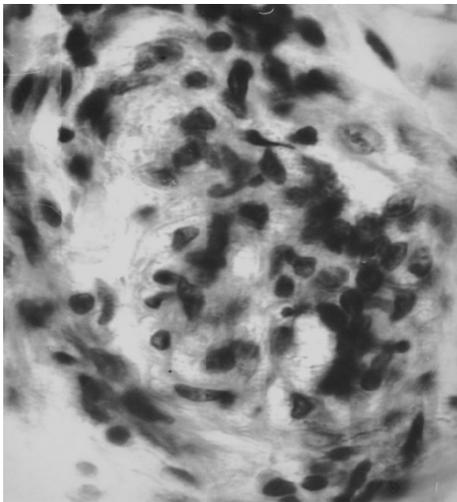


Рис. 2. Типичная гранулема Ашоффа - Талалаева в мягкой мозговой оболочке (ревматический серозно-продуктивный лептоменингит). Окр. гематоксилином и эозином (x600)

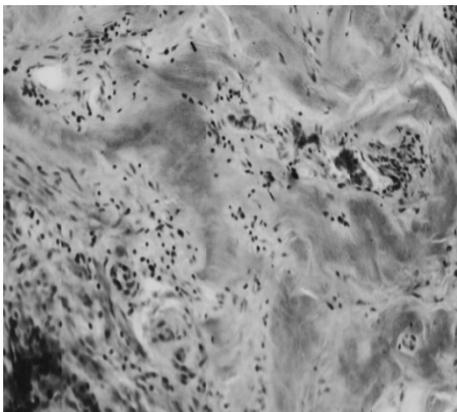


Рис. 3. Очаги фибриноидного набухания и некроза в твердой мозговой оболочке при остром ревматизме. Окр. гематоксилином и эозином (x 100)

Одним из ведущих патогномичных признаков остроты ревматического процесса в

твердой мозговой оболочке являются очаги мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон (рис. 3).

Нами установлено, что мягкая мозговая оболочка также подвергается характерной для ревматического процесса дезорганизации коллагеновых волокон и парапластической субстанции в виде мукоидного и фибриноидного набухания с характерной метахроматической реакцией. Наряду с этим при остром течении процесса отмечены резко выраженная гиперемия, плазматическое пропитывание и отек мягкой мозговой оболочки (рис. 4).

Из морфологических признаков гиперергического воспаления отмечен эндотелиоз, проявляющийся в форме дистрофии, некроза и десквамации эндотелиальных клеток с развитием тромбоэндовакулита и очаговых микронекрозов. Пролиферация клеток эндотелия и адвентиция кровеносных и лимфатических сосудов нередко сопровождалась формированием микроциркуляторных конволют. Постоянно в патологический процесс вовлекались и лимфатические сосуды в виде серозно-пролиферативного лимфангита. Серозные микролакуны и синусы твердой мозговой оболочки оказывались резко расширенными вследствие повышенного внутричерепного давления, поражения ее нервного аппарата, отека мягкой мозговой оболочки и усиленной продукции цереброспинальной жидкости.

Видимо, увеличение внутрисинусовых и интрадуральных пахионовых грануляций в данном случае носит компенсаторный характер и связано с усиленным оттоком ликвора из субдурального и субарахноидального пространства в лимфатическую и венозную системы твердой мозговой оболочки с целью снижения внутричерепного давления.

Клинически лепто- и пахименингиты проявляются в виде головной боли, рвоты, общей гиперестезии, ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига, Брудзинского, Лесажа, скулового синдрома Бехтерева – проявлений менингизма.

Сопровождаются эти острые изменения образованием вокруг очагов фибриноидного некроза типичных ревматических микрогранул. Возможно, появление микрогранул может быть обусловлено распространением токсико-аутоаллергического ревматического процесса

на основание головного мозга по лимфатическим и тканевым путям из области миндалин.

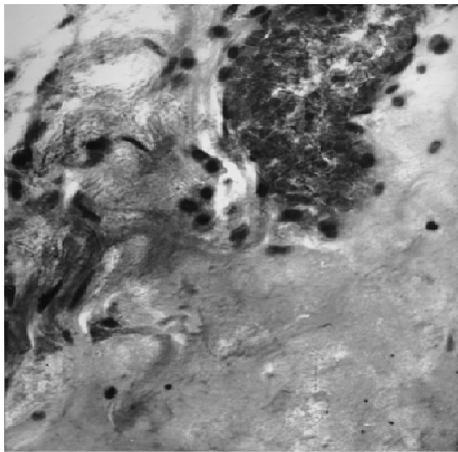


Рис. 4. Резко выраженные гиперемия, плазматическое пропитывание и отек мягкой мозговой оболочки при остром ревматизме. Окр. гематоксилином и эозином (x 500)

В ряде случаев острого ревматизма отмечено поражение эпендимной выстилки желудочков мозга в виде перестройки ее тканевых элементов. Сосуды эпендимы склерозированы, мелкие, извилистые, с образованием периваскулярных узелков, расположенных в боковых желудочках, главным образом в передних рогах и центральной части. Узелки были разных раз-

меров, нередко достигающие величины, способствующей очаговому выпячиванию эпендимы в полость желудочков. В этих случаях, эпителиальный покров в этих местах выглядел уплощенным или отсутствовал полностью.

По данным карт стационарных больных (историй болезни), клинически при ревматической эпендимопатии отмечались головные боли, головокружения, слабость, позывы на рвоту, ригидность затылочных мышц, появление мышечных контрактур, помрачение сознания, сонливость, нарастание признаков внутричерепной гипертензии. В двух случаях коматозной и гиперпиретической формы церебрального ревматизма в анамнезе отмечались эпилептиформные припадки.

Выводы. Выявлено более раннее вовлечение в ревматический процесс мягкой и твердой оболочек головного мозга, чем его вещество, что объясняется их гистоструктурной спецификой, представленной рыхлой и плотной соединительной тканью – прицельным морфологическим субстратом ревматической атаки. Результаты исследования позволяют высказаться в пользу существования ревматического серозно-пролиферативного энцефалита и преимущественно базального лепто- и пахименингита.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.
2. Аксенова А.В., Брико Н.И., Клейменов Д.А. Динамика эпидемиологических показателей острой ревматической лихорадки в Москве и в Российской Федерации с 1996 г. по 2007 г. // Вестник РГМУ. 2009. №7. С. 10–15.
3. Козырев К.М., Хетагурова Л.Г. Церебральный отек и набухание при различных формах энцефалопатий: патоморфологические и патофизиологические аспекты // Владикавказский медико-биологический вестник. 2011. Т. XII, вып. 19. С. 134–140.
4. Насонов Е.Л. Ревматология. М.: ГЭО-ТАР Медиа, 2008.
5. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. «Ревматические болезни». М.: Литтера, 2010. С. 376–396.

References

- Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.
- Aksenova AV, Briko NI, Klyemenov DA. Dinamika epidemiologicheskikh pokazateley ostroy revmaticheskoy likhoradki v Moskve i v Rossiyskoy Federatsii s 1996 g. po 2007 g. [Dynamics of epidemiological indicators of acute rheumatic fever in Moscow and in the Russian Federation from 1996 to 2007]. Vestnik RGMU. 2009;7:10–5. Russian.
- Kozyrev KM, Khetagurova LG. Tserebral'nyy otek i nabukhanie pri razlichnykh formakh entsefalopatiy: patomorfologicheskie i patofiziologicheskie aspekty [Cerebral edema and swelling in various forms of encephalopathies: pathomorphological and pathophysiological aspects]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2011;XII(19):134–40. Russian.
- Nasonov EL. Revmatologiya [Rheumatology]. Moscow: GEO-TAR Media; 2008. Russian.
- Strukov AI, Serov VV. Patologicheskaya anatomiya. «Revmaticheskie bolezni» [Pathological anatomy. "Rheumatic Diseases"]. Moscow: Littera; 2010. Russian.

6. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.В. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. 2008. №4. С. 4–13.
Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShV. Rasprostrannost' revmaticheskikh zabolevaniy v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA [The prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the US]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;4:4-13. Russian.
7. Carapetis J.R., Brown A., Wilson N.J., Edwards K.N. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline // The Medical Journal of Australia. 2007. Vol. 186, №11. P. 581–586.
Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. The Medical Journal of Australia. 2007;186(11):581-6.
8. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography / Hoffman M.H.K., Shi H., Schmitz B. L. [et al.] // J. A. M. A. 2005. Vol. 293. P. 2471–2478.
Hoffman MHK, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. J. A. M. A. 2005;293:2471-8.
9. Marijon E., Celermajer D. S., Tafflet M. et al. Rheumatic Heart Disease Screening by Echocardiography: The Inadequacy of World Health Organization Criteria for Optimizing the Diagnosis of Subclinical Disease // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 663–668.
Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, et al. Rheumatic Heart Disease Screening by Echocardiography: The Inadequacy of World Health Organization Criteria for Optimizing the Diagnosis of Subclinical Disease. Circulation. 2009;120:663-8.
10. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease // Indian Pediatrics. 2008. Vol. 45(7). P. 565–573.
Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Indian Pediatrics. 2008;45(7):565-73.

УДК: 616.12-008.331.1

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.Р. КУШХОВА

*Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия последипломного образования, МЗ России,
ул. Баррикадная, дом 2/1, Москва, 123995, Россия*

Аннотация. Целью настоящего исследования было оценить особенности изменений морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. В исследование было включено 126 пациентов с артериальной гипертензией II-III степени (по классификации ВНОК, 2010), средний возраст которых составил $57,3 \pm 12,9$ лет, их них 67 женщин (53,6%) и 58 – мужчин (46,4%). Продолжительность гипертонии составляла $13 \pm 5,6$ лет. Основную группу (1 группа) составили 43 пациента с артериальной гипертензией (II-III степени), резистентной к тройной полнодозовой антигипертензивной терапии. Вторую группу составили 83 пациента с контролируемой АГ (II-III степени), получавших комбинированную терапию 2-3 препаратами. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Лечение пациентов с РАГ было комплексным и включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, бета-блокаторы в сочетании с диуретиками, все препараты принимались в адекватной дозировке, несмотря на что пациенты имели повышенный уровень артериального давления в течение не менее 3 месяцев. Проведенное исследование показало, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией отмечаются выраженные нарушения суточного ритма артериального давления и регистрируется сформировавшаяся наиболее неблагоприятная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка

RESISTANT HYPERTENSION: MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

R.R. KUSHKHOVA

Government budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Post-graduate Education, Ministry of Health of Russia, Barricadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract. The purpose of this study was to evaluate the characteristics of changes of morpho-functional state of the cardiovascular system in patients with resistant hypertension. The study included 126 patients with hypertension degree II-III (for GFCF classification, 2010), the average age was $57,3 \pm 12,9$ years, 67 of them women (53.6%) and 58 - men (46,4%). The duration of hypertension was $13 \pm 5,6$ years. The study group (group 1) consisted of 43 patients with arterial hypertension (II-III degree), resistant to full triple dosage of antihypertensive therapy. The second group included 83 patients with controlled hypertension (II-III degree) treated with combination therapy with 2-3 drugs. Clinical characteristics of patients are presented in Table. 1. Treatment of patients was complex and included angiotensin-converting enzyme inhibitors / antagonists of angiotensin II receptors, calcium antagonists, beta-blockers combined with diuretics. All formulations had adequate dosage, despite that the patients had an increased blood pressure for at least 3 months. The study showed the expressed disturbances of daily rhythm of of blood pressure in patients with resistant hypertension patients. The formed most unfavorable concentric hypertrophy of the left ventricle was noted.

Key words: resistant hypertension, daily blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy.

В настоящее время *артериальная гипертензия* (АГ) остается одной из наиболее значимых проблем в мире. Ее распространенность в Российской Федерации составляет около 40%, а контроль над АГ остается недостаточным, эффективную терапию получают не все, что связано с нерациональным выбором лекарственных средств, ошибками в режиме их применения и подборе их приоритетных комбинаций [1]. АГ создает много поводов для особого внимания вследствие развития тяжелых осложнений на фоне ремоделирования сердца, таких как инсульты, инфаркт миокарда, поражения почек.

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) определяется в случае превышения целевых уровней *артериального давления* (АД) несмотря на коррекцию факторов риска, изменения в образе жизни и применение трех антигипертензивных препаратов различных групп в оптимальных дозах, один из которых должен относиться к диуретикам [2,3].

Распространенность РАГ по данным разных авторов из разных стран составляет от 5 до 20%. В основном это пациенты с хроническими заболеваниями почек, ожирением, сахарным диабетом, гипертрофией миокарда левого желудочка, изолированной систолической гипертензией, это афроамериканская раса [4,6].

Цель исследования – оценить изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с РАГ.

Материалы и методы исследования. На фоне скрининга 1000 амбулаторных карт пяти поликлинических учреждений г. Москвы была выявлена группа больных с АГ. В исследование было включено 126 пациентов с артериальной гипертензией II-III степени (по классификации ВНОК, 2010), средний возраст которых составил $57,3 \pm 12,9$ лет, их них 67 женщин (53,6%) и 58 – мужчин (46,4%). Продолжительность гипертонии составляла $13 \pm 5,6$ лет. Основную группу (1 группа) составили 43 пациента с артериальной гипертензией (II-III степени), резистентной к тройной полнодозовой антигипертензивной терапии. Вторую группу составили 83 пациента с контролируемой АГ (II-III степени), получавших комбинированную терапию 2-3 препаратами. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Лечение пациентов с РАГ было комплексным и включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермен-

та/антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, бета-блокаторы в сочетании с диуретиками, все препараты принимались в адекватной дозировке, несмотря на что пациенты имели повышенный уровень артериального давления в течение не менее 3 месяцев.

Таблица 1

Характеристика пациентов, n=126

		Значение	
		РАГ (n=43)	АГ (n=83)
Мужчины		14 (32,6%)	43 (51,8%)
Женщины		29 (67,4%)	40 (48,2%)
Возраст		$59,1 \pm 1,3$	$55,2 \pm 1,4$
Длительность АГ, лет		$17,5 \pm 0,9$	$17,1 \pm 0,6$
Индекс массы тела, кг/м ²		$31,6 \pm 1,0$	$31,7 \pm 0,7$
Офисное АД при обращении	Систолическое АД	$165,8 \pm 1,48$	$150 \pm 1,27$
	Диастолическое АД	$99,3 \pm 1,20$	$91,5 \pm 0,8$
Избыточная масса тела (количество, %)		11 (25,6%)	20 (24,09%)
Ожирение	1 степени	10 (23,2%)	24 (29%)
	2 степени	11 (25,6%)	17 (20,5%)
	3 степени	4 (9,3%)	7 (8,4%)
Курение		18 (41%)	34 (41,0%)
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет	17 (39,5%)	21 (25,3%)
	Хронический пиелонефрит	13 (30%)	20 (24%)

Всем больным измеряли «офисное» АД ручным сфигмоманометром по методу Короткова Н.С., за конечное значение принимали среднее из трех последних измерений. По результатам «офисного» АД выявляли резистентную АГ согласно критериям Американской Ассоциации Сердца (2008). После чего всем больным было проведено *суточное мониторирование артериального давления* (СМАД), с помощью которого верифицировали диагноз РАГ. СМАД проводили с использованием приборов SCHILLER BR-102 PLUS (SCHILLER, Швейцария), КМкн- «Союз» - «ДМС» (ДМС, Россия). При исследовании СМАД оценивались среднесуточные показатели *систолического* (САД) и *диастолического* (ДАД) АД, среднедневные и средненочные САД и ДАД, *индекс времени гипертензии* (ИВГ) для САД и ДАД, *суточный индекс* (степень ночного снижения АД, СНС).

Всем больным рассчитывали индекс массы тела, учитывали сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хронические заболевания почек, метаболический синдром), статус курения.

Состояние миокарда оценивалось методом трансторакальной ЭхоКГ, которая проводилась на аппарате «General Electrics VIVID E 9» (США) в стандартных позициях. Оценивались следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), фракция выброса (ФВ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд) в диастолу, конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО, КДО), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительную толщину стенок (ОТС). ММЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux N. Reichek: $MMLJ = 1,04 \times [(TMJPP + TZSLJ + KDRJ)^3 - KDRJ^3] - 13,6$ [5]. ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

За нормальные значения ИММЛЖ принимали 95 г/м² у женщин и 115 г/м² у мужчин (рекомендации ЕОК, 2013г). Для оценки типа ремоделирования ЛЖ определяли ОТС по формуле $(TMJPP + TZSLJ) / KDRJ$. По значениям ИММЛЖ и ОТС выделяли типы геометрии ЛЖ: концентрическое ремоделирование – при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС меньше 0,45, эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) – увеличение ИММЛЖ и ОТС менее 0,45, концентрическая ГЛЖ – при увеличении ИММЛЖ и ОТС более 0,45. Внутримиокардиальное напряжение (ВМН) – показатель уровня нагрузки на миокард определяли по формуле С.Е. Racle (1976): $PCP \times KDR / 2(TZSLJd \times [1 - KDR / 8 \times (KDR - TMJPPd)])$. $PCP = (DAJ + (CAJ - DAJ)) / 3$.

Статистический анализ был проведен с помощью пакета программ Statistica 22. Рассчитывали среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего арифметического. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение. При оценке показателей СМАД у пациентов с РАГ и пациентов с АГ группы сравнения получены следующие результаты: у пациентов РАГ были достоверно повышены средние значения САД и ДАД по сравнению с пациентами группы сравнения. При этом средние значения САД в дневные часы

составили $147,63 \pm 2,6$ мм. рт. ст., ДАД – $87,02 \pm 1,8$ мм рт ст., а в группе с контролируемой АГ – $127,93 \pm 1,2$ мм рт. ст. САД и $79,80 \pm 1,9$ мм рт. ст. ДАД. Средние ночные значения САД у пациентов с РАГ – $140,06 \pm 2,4$ мм рт. ст., ДАД- $76,86 \pm 1,7$ мм рт ст., а у пациентов группы сравнения – $116,99 \pm 2,5$ мм рт ст для САД и $69,37 \pm 1,5$ мм рт. ст. для ДАД. Индекс времени гипертензии оказался достоверно повышенным у пациентов с РАГ, который достигал 72,87%, в то же время ИВГ у пациентов с контролируемой АГ составил 40,88% (табл. 2). Для больных с РАГ оказалось типичным недостаточное снижение ночного САД и ДАД по отношению к дневному. У 67,4% больных имелось недостаточное снижение ночного АД («non-dipper») и у 25,6% пациентов данной группы ночное АД превышает давление в дневные часы («night-peaker»), что свидетельствует об увеличении симпатических влияний на сердце у пациентов с РАГ.

Таблица 2

Оценка среднесуточных показателей СМАД у пациентов с резистентной и контролируемой гипертензией ($M \pm m$)

	РАГ, n=43	КонтрАГ, n=83
Сред. САД, мм.рт.ст.	146,32±2,2	128,11±1,1**
Сред. ДАД, мм.рт.ст.	83,80±1,7	77,16±0,9**
Сред.САДдень, мм.рт.ст.	147,63±2,6	127,93±1,2**
Сред.ДАД день, мм.рт.ст	87,02±1,8	79,80±1,9**
Сред.САД ночь, мм.рт.ст	140,06±2,4	116,99±2,5**
Сред.ДАД ночь, мм.рт.ст.	76,86±1,7	69,37±1,5*
ИВСАД, %	72,87±3,9	40,88±2,9**
ИВДАД, %	53,50±4,4	33,91±2,5**
Dipper (количество, %)	3 (7%)	25 (30,1%)
Non-dipper (количество, %)	29 (67,4 %)	45 (54,2%)
Night-peaker (количество, %)	11 (25,6 %)	13 (15,7%)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$

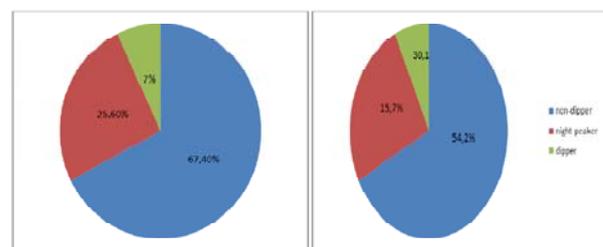


Рис. 1 Суточный ритм АД у пациентов с РАГ и контролируемой АГ

Таблица 3

Морфофункциональные параметры сердца у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по данным ЭХОКГ

Показатели, ед.	РАГ, n= 43	КонтрольРАГ, n=83
ЛП, мм	4,32±0,09	4,10±0,09
КДР ЛЖ, мм	4,71±0,09	4,54±0,06
КСО ЛЖ, мл	37,61±2,68*	32,21±2,67
КДО ЛЖ, мл	104,72±4,64*	93,11±3,88
ФВ ЛЖ, %	66,70±0,93	66,50±0,86
ТМЖПд, мм	1,42±0,05**	1,19±0,02
ТЗСЛЖд, мм	1,31±0,06**	1,06±0,02
ММЛЖ	266,41±14,56**	199,52±7,91
ИММЛЖ, г/м ²	134,30±7,18**	98,58±3,8
ОТС	0,58±0,02*	0,50±0,01
ВМН	271,35 ±18,3	222,2±5,3
ТЗСЛЖ/КДР	0,30±0,1*	0,26±0,06
ММЛЖ/КДО	2,13±0,1**	0,9±0,1

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$

Сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца (табл. 3) показал заметные отличия их между собой у пациентов двух групп. У пациентов с РАГ были достоверно выше значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ ($p < 0,05$). Так же у пациентов с РАГ ТЗСЛЖ достигает 1,31±0,06 мм, в то время как у пациентов группы сравнения она составляла 1,06±0,02 мм ($p < 0,001$). ТМЖПд у пациентов с РАГ составила 1,42±0,05 мм, у пациентов группы сравнения 1,19±0,02 мм ($p < 0,001$). При сравнении ММЛЖ и его индексированного показателя получены данные, свидетельствующие о развитии у пациентов с РАГ выраженной *гипертрофии миокарда ЛЖ* (ГЛЖ), которая по ИММЛЖ достигала 134,30±7,18 г/м², при этом его значения второй группы составили 98,58±3,8 г/м² ($p < 0,001$). При оценке изменений геометрии ЛЖ и использования параметра ОТС были получены следующие средние значения: у пациентов с РАГ ОТС достигала 0,58, в то время как у пациентов группы сравнения 0,50 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о развитии у пациентов с РАГ концентрического типа гипертрофии, в то время как у пациентов с контролируемой АГ формируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ. Изменение внутримиокардиального напряжения в систолу ЛЖ косвенно свидетельствовало о значимой перегрузке ЛЖ давлением.

Обсуждение результатов. Резистентная артериальная гипертензия значительно ослож-

няет течение и качество жизни пациентов и сопровождается развитием большого числа сердечно-сосудистых осложнений. Проведенное исследование показало, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, по сравнению с группой сравнения, отмечаются более выраженные нарушения суточного ритма АД в целом за сутки и в ночные часы. В частности, чаще отмечается недостаточное или отсутствие снижения цифр АД в ночное время. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией отмечается сформировавшаяся, прогностически наиболее неблагоприятная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, что является наиболее значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе со смертельным исходом [7]. Отмечается так же сформировавшаяся диастолическая дисфункция левого желудочка по первому типу. Это требует раннего начала агрессивной комбинированной медикаментозной терапии.

Выводы:

1. Суточное мониторирование АД имеет преимущества в диагностике резистентной артериальной гипертензии перед «офисным» измерением АД. По данным суточного мониторирования артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией формируется неблагоприятный ритм АД (нон-диппер, найт-пикер). Высокие цифры АД в ночное время, патологические типы суточного ритма АД, гипертонические кризы, прогрессирование заболевания с вовлечением органов-мишеней, раннее развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, высокий риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, внезапной смерти требуют пристального внимания к этой категории пациентов.

2. Неблагоприятный прогноз, характерный для пациентов с резистентной артериальной гипертензией, отсутствие адекватного ночного снижения АД свидетельствует об увеличении риска поражения органов-мишеней: с более частыми структурными изменениями резистивных сосудов, увеличением частоты атеросклеротических поражений сонных артерий, диастолической дисфункцией левого желудочка, развитием и степенью гипертрофии миокарда левого желудочка.

Литература

References

1. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
 2. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory / blood pressure monitoring / De la Sierra A. [et al.] // Hypertension. 2011. 57(5). P. 898–902.
 3. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment / David A. [et al.] // Hypertens. 2008. 51. 1403–1419.
 4. Devereux R.B., Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. 1977, № 55. P. 613–618.
 5. Fagard R.H. Resistant hypertension // Heart. 2012. Vol. 98. P. 254–261.
 6. McAlister F.A., Lewanczuk R.Z., Teo K.K. Resistant hypertension: an overview // Can J Cardiol. 1996. Vol. 12. P. 822–828.
 7. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension / Wang D., Strandgaard S., Iversen J. [et al.] // Am J Physiol. 2009. Vol. 296. P. 195–200.
- Shal'nova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial'naya gipertenziya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2006;4:45-50. Russian.
 - De la Sierra A, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory / blood pressure monitoring. Hypertension. 2011;57(5):898-902.
 - David A, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. Hypertens. 2008;51:1403-19.
 - Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation. 1977;55:613-8.
 - Fagard RH. Resistant hypertension. Heart. 2012;98:254-61.
 - McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. Can J Cardiol. 1996;12:822-28.
 - Wang D, Strandgaard S, Iversen J, et al. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. Am J Physiol. 2009;296:195-200.

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЛИБДЕНА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО
КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА**В.Б. БРИН^{*,**}, К.Г. МИТЦИЕВ^{*}, А.К. МИТЦИЕВ^{**}, О.Т. КАБИСОВ^{*}

**ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-Алания, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ,
Республика Северная Осетия-Алания, 362019, Россия, e-mail: vncran@yandex.ru*

*** ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ,
Республика Северная Осетия-Алания, 362019, Россия, e-mail: sogma.rso@gmail.com*

Аннотация. Молибден относится к группе эссенциальных микроэлементов и необходим для обеспечения процессов жизнедеятельности, однако его чрезмерное поступление в организм может привести к развитию ряда токсических эффектов. Система кровообращения, ввиду выполняемых ею функций, одной из первых подвергается токсическому влиянию ксенобиотиков, однако работ посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов молибдена в современной литературе не имеется. Целью исследования было изучение сердечно-сосудистых эффектов молибдена в условиях экспериментальной гипокальциемии. Определение показателей системной гемодинамики (среднее артериальное давление, удельное периферическое сосудистое сопротивление, сердечный индекс, ударный индекс), наряду с изучением реактивности ренин-ангиотензиновой системы и адренореактивности сердечно-сосудистой системы проводилось с целью исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Результаты исследований позволили установить, что чрезмерное поступление молибдена в организм приводит к развитию артериальной гипертензии гипокинетического типа, характеризующейся значительным ростом сосудистого сопротивления в одновременным снижением насосной функции сердца, сочетающейся с падением компенсаторной способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных гемодинамических показателей. Состояние искусственной гипокальциемии, вызванной экспериментальной паратиреоидэктомией, не оказывает достоверно значимого влияния на кардиотоксические эффекты молибдата аммония.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гипопаратиреоз, гипокальциемия, молибден.

CARDIOVASCULAR MOLYBDENUM EFFECTS AT THE CHANGING CALCIUM HOMEOSTASISV.B. BRIN^{*,**}, K.G. MITTSIEV^{*}, A.K. MITTSIEV^{**}, O.T. KABISOV^{*}

**IBMI VSC RAS & RNO – Alania, Vladikavkaz, Russia, e-mail: vncran@yandex.ru*

***Medical University of Ministry of Health SOGMA Russia, Vladikavkaz, Russia, e-mail: sogma.rso@gmail.com*

Abstract. Molybdenum belongs to the group of essential micronutrients, and it is necessary for the processes of life, but its excessive delivery into the body can lead to a number of toxic effects. Circulatory system, in view of its functions, one of the first exposed to the toxic effects of xenobiotics, but works devoted to the study of cardiovascular effects of molybdenum doesn't available in the current literature. The aim was to study the cardiovascular effects of molybdenum in experimental hypocalcemia. Defining indicators of systemic hemodynamics (mean arterial pressure, specific peripheral vascular resistance, cardiac index, stroke index), along with the study of the reactivity of the renin-angiotensin system and adrenoreactivity cardiovascular system was conducted to study the functional state of the cardiovascular system. The research results revealed that the excessive intake of molybdenum in the body leads to the development of hypertension hypokinetic type, it is characterized by a significant increase in vascular resistance while reducing the pumping function of the heart, combined with the fall of the compensatory ability of the cardiovascular system to restore the initial hemodynamic parameters. Status artificial hypocalcemia induced experimental parathyroidectomy, it has no significant effect on significantly cardiotoxic effects of ammonium molybdate.

Key words: cardiovascular system, hypoparathyroidism, hypocalcemia, molybdenum.

Молибден, являясь компонентом некоторых флавопротеинов, относится к важнейшим микроэлементам, которые необходимы для нормального функционирования многих биологических процессов у животных и людей. Концентрация молибдена в городском воздухе минимальна, но он присутствует в более чем одной трети пресной воды по всему миру [8]. Однако в районах с промышленной добычей и переработкой молибденовой руды, отмечается значительное загрязнение данным ксенобиотиком, что приводит к увеличению концентрации молибдена в питьевой воде.

Существует значительная вариабельность токсичности молибдена, напрямую зависящая от его химической формы [4]. Как правило, растворимые соединения молибдена являются более токсичными, чем нерастворимые соединения. Кумулятивные свойства молибдена выражены слабо, поскольку он очень быстро выводится из организма почками, однако при длительной экспозиции металл преимущественно накапливается в почках, печени и костях [7]. При высоких дозах поступления молибдена (8–50 мг/кг) отмечается развитие таких токсических эффектов, как тестикулярная дегенерация, мужское бесплодие, анорексия и потеря веса.

Токсическое влияние молибдена на организм, по сравнению с большинством тяжелых металлов, недостаточно изучено [3], а его кардиотоксические эффекты и вовсе не описаны в современной литературе.

Обладая выраженными ионообменными свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству ксенобиотиков, а в условиях повышенных концентраций способен значительно снижать токсические эффекты тяжелых металлов [5]. Однако работ, посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов молибдена в условиях гипокальциемии, в современной литературе не имеется.

Цель исследования: изучение эффектов молибдена на параметры системной гемодинамики в условиях экспериментальной гипокальциемии.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 45 крысах-самцах линии Вистар массой 200–300 г. При проведении экспе-

риментов руководствовались Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964) и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985). Эксперименты проводились в 3 группах животных: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – животные с внутрижелудочным введением молибдата аммония; 3-я группа – животные с внутрижелудочным введением молибдата аммония в условиях экспериментального гипопаратиреоза. Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Экспериментальная модель гипокальциемии создавалась оперативным удалением паращитовидных желез у животных. Через 1,5 месяца после паратиреоидэктомии определяли уровень кальция в плазме крови (фон – $2,33 \pm 0,054$ ммоль/л; 2-я группа – $2,24 \pm 0,042$; 3-я группа – $1,22 \pm 0,047$, $p < 0,001$) и отбирали животных с наиболее выраженной гипокальциемией для дальнейших экспериментов.

Модель хронической молибденовой интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора молибдата аммония в дозировке 50 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней, ежедневно, 1 раз в сутки.

Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялось артериальное давление (АД) – инвазивно (кровоавым способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10%-ным раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА». Регистрация данных проводилась на мониторе МХ-04 с распечаткой данных на принтере Epson LX – 1050+.

Для измерения минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дуру аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термо-

дилюции регистрировались на самописце ЭПП-5. В ходе эксперимента животным с целью изучения реактивности сердечно-сосудистой системы в бедренную вену через катетер вводились ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл в дозе 30 мг/кг и α_1 -адреноблокатор доксазозин в дозе 20 мг/кг. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04, распечатка данных велась на принтер «Epson-1050+». Рассчитывались среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление; частота сердечных сокращений (ЧСС) – с помощью монитора МХ-04; по специальным формулам [1] рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Результаты обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента на ПЭВМ «Pentium-4» по программе «Prizma 4.0».

Результаты и их обсуждение. Определение гемодинамических показателей у крыс, позволило установить наличие ярко выраженной гипертензивной реакции сердечно-сосудистой системы у животных, в ответ на месячное введение молибдена, что характеризовалось достоверно значимым ростом САД относительно показателей интактного контроля (табл. 1). Следует указать, что увеличение АД было следствием значительного роста удельного периферического сосудистого сопротивления в условиях введения молибдата аммония (табл. 1). Из литературных данных известно, что поступление в организм тяжелых металлов, приводит к развитию выраженной сосудистой дисфункции. Одним из механизмов ангиотоксического действия ксенобиотиков, является активация сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы, которая запускает каскад реакций синтеза провоспалительных белков, приводящих к увеличению сосудистого сопротивления и росту АД [6]. Помимо данного действия, тяжелые металлы увеличивают активность НАДФ-оксидазы, которая снижает биодоступность оксида азота, что приводит к системной вазоконстрикции [2].

Как и все тяжелые металлы, молибден в условиях длительного поступления в организм оказывает негативное влияние на функциональное состояние сердечной мышцы, приводя к достоверному снижению показателей насосной функции сердца, относительно интактного кон-

троля (табл. 1). Необходимо указать, что нарушения функционального состояния сосудистого русла превалировали над изменениями насосной функции сердца, что в свою очередь и явилось причиной развития артериальной гипертензии в условиях действия молибдена. Изучение α_1 -адренореактивности и реактивности ренин-ангиотензиновой системы у животных, получавших внутрижелудочное введение молибдена, не выявило достоверно значимых изменений показателей системной гемодинамики спустя 1 минуту после введения доксазозина и каптоприла животным, относительно значений интактного контроля. Однако спустя 60 минут после внутривенного введения препаратов, степень снижения удельного периферического сосудистого сопротивления и САД была достоверна выше аналогичных показателей интактного контроля, что свидетельствовало о снижении способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных значений (табл. 2).

Таблица 1

Влияние молибдата аммония на основные гемодинамические показатели у крыс в условиях экспериментальной гипокальциемии

Условия опыта	Стат. показатель	Среднее артериальное давление (мм.рт.ст.)	Удельное периферическое сосудистое сопротивление (усл.ед.)	Сердечный индекс (мл/кг)	Ударный индекс (мл/кг)
Фон	<i>M</i> ± <i>m</i>	108,4±1,3	1,63±0,09	57,23±1,44	0,158±0,004
Группа № 2	<i>M</i> ± <i>m</i>	134,3±3,1	2,48±0,11	44,28±1,32	0,108±0,003
	<i>p</i>	*)	*)	*)	*)
Группа № 3	<i>M</i> ± <i>m</i>	130,7±2,8	2,42±0,18	43,43±1,60	0,103±0,006
	<i>p</i>	*)	*)	*)	*)

Примечание: (*) – достоверное ($p=0,001$) изменение по сравнению с фоном; *M* – среднее арифметическое, *m* – ошибка среднего, *p* – вероятность ошибки

Гемодинамические эффекты молибдена (табл. 1), а также реактивность ренин-ангиотензиновой системы и α_1 -адренореактивность в условиях искусственно измененного кальциевого гомеостаза (табл. 2), имели аналогичную направленность, и достоверно не отличались от показателей животных получавших только молибдат аммония.

Таблица 2

Относительные сдвиги показателей системной гемодинамики у экспериментальных животных после введения доксазозина и каптоприла по сравнению с исходными данными

Условия опыта	САД (каптоприл)		УПСС (каптоприл)		САД (доксазозин)		УПСС (доксазозин)	
	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин
	Фон	-38%	-22%	-45%	-23%	-39%	-10%	-39%
Группа № 2	-41%	-40%	-49%	-37%	-40%	-32%	-41%	-30%
	-	*)	-	*)	-	*)	-	*)
Группа № 3	-40%	-38%	-48%	-36%	-41%	-35%	-42%	-34%
	-	*)	-	*)	-	*)	-	*)

Примечание: (*) – достоверное ($p=0,001$) изменение по сравнению с фоном

Литература

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1984. С. 1–80.
2. Angeli J.K., Cruz Pereira C.A., De Oliveira F.T., Stefanon I., Padilha A.S., Vassallo D.V. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2 // Free Radical Biology and Medicine. 2013. Vol. 65. P. 838–848. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.167.
3. Diamantino T.C., Guilhermino L., Almeida E., Soares A.M. Toxicity of sodium molybdate and sodium dichromate to *Daphnia magna* straus evaluated in acute, chronic, and acetylcholinesterase inhibition tests // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2000. Vol. 45, № 3. P. 253–259.
4. Gretarsdóttir J.M., Bobersky S., Metzler-Nolte N., Suman S.G. Cytotoxicity studies of water soluble coordination compounds with a $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ core // Journal of Inorganic Biochemistry, 2016. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020.
5. Mata Y.N., Blazquez M.L., Ballester A. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus* // Journal of Hazardous Materials. 2009. Vol. 163, № 2–3. P. 555–562. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.07.015.
6. Simoes M.R., Aguado A., Fiorim J. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/ cyclooxygenase-2-dependent pathways // Toxicology and Applied Pharmacology. 2015. Vol. 283, № 2. P. 127–138. doi: 10.1016/j.taap.2015.01.005.
7. Stafford J.M., Lambert C.E., Zyskowski J.A., Engfehr C.L., Fletcher O.J., Clark S.L., Tiwary A., Gulde C.M., Sample B.E. Dietary toxicity of soluble and insoluble molybdenum to northern bobwhite quail (*Colinus virginianus*) // Ecotoxicology. 2016. Vol. 25, №2. P. 291–301. DOI: 10.1007/s10646-015-1587-5.
8. Wang C.W., Liang C., Yeh H.J. Aquatic acute toxicity assessments of molybdenum (+VI) to *Daphnia magna* // Chemosphere. 2016. Vol. 147. P. 82–87. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.052.

Закключение. Из выше изложенного следует, что молибден в условиях длительного поступления в организм экспериментальных животных способствует развитию выраженной так же гипокинетического типа, которая сочетается со снижением компенсаторной способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных значений. Экспериментальная гипокальциемия, не усиливает и не ослабляет патогенное влияние молибдена, следовательно снижение концентрации кальция в организме не оказывает какого-либо влияния на токсикокинетические эффекты молибдена.

References

1. Brin VB, Zonis BYa. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashcheniya. Rostov n/D: Izd-vo Rostovskogo universiteta; 1984. Russian.
2. Angeli JK, Cruz Pereira CA, De Oliveira FT, Stefanon I, Padilha AS, Vassallo DV. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. Free Radical Biology and Medicine. 2013;65:838-48. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.167.
3. Diamantino TC, Guilhermino L, Almeida E, Soares AM. Toxicity of sodium molybdate and sodium dichromate to *Daphnia magna* straus evaluated in acute, chronic, and acetylcholinesterase inhibition tests. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2000;45(3):253-9.
4. Gretarsdóttir JM, Bobersky S, Metzler-Nolte N, Suman SG. Cytotoxicity studies of water soluble coordination compounds with a $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ core. Journal of Inorganic Biochemistry, 2016. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020.
5. Mata YN, Blazquez ML, Ballester A. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus*. Journal of Hazardous Materials. 2009;163(2–3):555-62. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.07.015.
6. Simoes MR, Aguado A, Fiorim J. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways. Toxicology and Applied Pharmacology. 2015;283(2):127-38. DOI: 10.1016/j.taap.2015.01.005.
7. Stafford JM, Lambert CE, Zyskowski JA, Engfehr CL, Fletcher OJ, Clark SL, Tiwary A, Gulde CM, Sample BE. Dietary toxicity of soluble and insoluble molybdenum to northern bobwhite quail (*Colinus virginianus*). Ecotoxicology. 2016;25(2):291-301. DOI: 10.1007/s10646-015-1587-5.
8. Wang CW, Liang C, Yeh HJ. Aquatic acute toxicity assessments of molybdenum (+VI) to *Daphnia magna*. Chemosphere. 2016;147:82-7. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.052.

УДК: 612.46+572.7:616-003.821.001.6

DOI: 10.12737/20442

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГИОНАРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
АМИЛОИДНЫХ ВИСЦЕРОПАТИЙ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ
ЗА 2012-2014гг.**

З. И. УРУСОВА, К. М. КОЗЫРЕВ

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: urusovaz79@mail.ru. или E-mail: kmkozyrev@mail.ru*

Аннотация. Для выявления характера и степени распространенности амилоидоза в Республике Северная Осетия-Алания за 2012-2014 гг., патоморфологическому изучению подверглись 840 секционных случаев лиц обоего пола с различными заболеваниями из районов с разным климатическим режимом, плотностью населения и степенью загрязненности среды обитания. По возрастному признаку секционный материал был распределен на 8 групп, среди которых амилоидоз был выявлен в 294 случаях. Установлено, что чаще всего патологический процесс отмечался в группе возрастного диапазона 56-65 лет преимущественно у лиц, страдающих сердечнососудистыми заболеваниями. Полученные данные достоверно отражают преимущественную распространенность амилоидоза в равнинных районах Республики, характеризующиеся значительной промышленной загрязненностью окружающей среды и высокой плотностью населения. Указанные полиэтиологические патогенные факторы в совокупности могут способствовать развитию чрезмерной стресс-реакции, при которой уровень психоэмоциональной напряженности людей может стать критическим. Все это может приводить к нарушению механизмов адаптации и иммунного реагирования, коррелирующие с силой воздействия патогенных факторов среды обитания на организм, способствовать возникновению органной полипатии, в том числе формированию фибриллярного белка амилоида и его более раннему развитию. Результаты исследования имеют теоретическое и прикладное значение, которые могут способствовать повышению качества и продолжительности жизни населения одной из самых густонаселенных и многонациональных Республик Российской Федерации.

Ключевые слова: регионарный амилоидоз, патоморфология, статистика, особенности.

**PATOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT of REGIONAL FEATURES OF AMYLOID
VISCEROPATHIES IN THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA-ALANIA FOR 2012-2014**

Z.I. URUSOVA, K. M. KOZYREV

*State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "North Ossetian state medical Academy" of
Ministry of health of Russia, Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia, E-mail: urusovaz792@mail.ru. или
E-mail: kmkozyrev@mail.ru.*

Abstract. To identify the nature and prevalence of amyloidosis in the Republic of North Ossetia-Alania for 2012-2014, the pathomorphological study of 840 cases section both sexes with various diseases from areas with different climate regime, population density and the degree of contamination of the environment was conducted. On the basis of age sectional material was distributed into 8 groups, the amyloidosis was detected in 294 cases. It was found that the pathological process is most often observed in the age group of 56-65 years, mainly in patients suffering from cardiovascular diseases. The data reliably reflect the predominant prevalence of amyloidosis in the plains of areas, characterized by considerable industrial pollution and high population density. These poly-etiological pathogenic factors in combinaison may contribute to excessive stress reactions, in which the level of psycho-emotional tension of people can become critical. This can lead to a breach and adaptation mechanisms of immune response correlated with the impact force pathogenic environmental factors on the organism, contribute to organ polypathies, including the formation of fibrillar amyloid protein and its earlier development. The findings have theoretical and practical significance and can

contribute to improving the quality and length of life of the population of one of the most densely populated and multiethnic republic of the Russian Federation.

Key words: regional amyloidosis, pathomorphology, statistics, features.

Амилоидоз – тяжелый стромально-сосудистый диспротеиноз, оказывающий свое необратимое воздействие на организм в результате нарушения метаболических процессов. При этом в клетках и тканях откладывается нерастворимый фибриллярный белок, предшественник амилоида, обладающий химической инертностью и иммунологической толерантностью, способствующий развитию поливисцеропатии и инвалидизации больных [4,8].

Вопросы этиологии, патогенеза и морфогенеза амилоидоза остаются весьма сложными и дискуссионными, так как не все звенья динамики процесса изучены в достаточной мере [6,7,13]. Имеющиеся представления о механизмах развития процесса крайне разноречивы и в основном сводятся к концепции мутационных изменений генетического аппарата клеток, безудержно синтезирующих фибриллярные белки амилоида [2,10,11]. В развитии заболевания возраст и наследственность приводятся в качестве главных патогенетических факторов [3,12], однако в генезе болезни нигде не упоминается роль антропогенных факторов окружающей среды.

Следует отметить, что с нарастанием в обществе негативных явлений экономического и социально-драматического толка, стало отмечаться заметное увеличение частоты и степени выраженности амилоидоза в различных регионах Российской Федерации, что придает ему значимость несомненной актуальности. Значимость проблемы подчеркивается еще и тем, что мало сведений относительно распространенности амилоидоза среди различных этнических групп, населяющих разные регионы Российской Федерации, за исключением отдельных исследований секционного материала лиц пожилого и старческого возраста [5,9].

Изучение роли патогенетических факторов среды обитания в возникновении и распространении амилоидоза могут быть использованы в плане расширения базы научных знаний о данной патологии для разработки методов ее диагностики, профилактики и комплексной терапии, способствующие увеличению продолжительности и качества жизни больных.

Цель исследования – изучить патоморфологические особенности и характер распространенности амилоидоза в различных районах Республики Северная Осетия-Алания по материалам анализа секционных случаев обоого пола за 2012-2014 гг.

Материалы и методы исследования. Патоморфологическому исследованию подверглись 840 секционных случаев обоого пола (570 мужчин и 270 женщин), длительное время (от 10 до 20 и более лет) проживавших в густонаселенных равнинных и малонаселенных предгорно-горных районах Республики Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) и умерших от разных причин. Сбор секционного материала производился в городских (гг. Владикавказ, Беслан, Алагир, Ардон, Дигора, Моздок) и районных прозектурах Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РСО-Алания.

По характеру нозологической патологии секционный материал был распределен в достоверно равных количествах на 8 групп:

- 1) болезни сердечно-сосудистой системы (105 случаев);
- 2) цереброваскулярная патология (105);
- 3) болезни дыхательной системы, в том числе фиброзно-кавернозный туберкулез (105);
- 4) заболевания желудочно-кишечного тракта (105);
- 5) патология эндокринной системы (105);
- 6) заболевания мочевыделительной системы (105);
- 7) злокачественные опухоли (105 случаев);
- 8) контрольная группа, которая была представлена 105 случаями практически здоровых лиц, погибших случайно в результате травматических воздействий различной этиологии (насильственная смерть).

Следует пояснить, что насильственная смерть нами не рассматривается как патогенетический фактор амилоидоза, а процесс обнаруживался преимущественно у алкоголиков и наркозависимых молодых людей в качестве случайной находки.

Территориально в РСО-Алания секционный материал был распределен на 7 районов по 120 исследуемых случаев в каждом районе:

1. Моздокский.
2. Правобережный.
3. Пригородный.
4. Ардонский.
5. Дигорский.
6. Алагирский.
7. г. Владикавказ.

По возрастному признаку секционный материал был разделен на 8 групп по 105 случаев (табл.).

Таблица

Случаи выявленного амилоидоза по возрасту

Возраст	16-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	76-85	86 лет и старше
Количество случаев	5 (1,7%) ±0,7	25 (8,5%) ±1,6	41 (13,9%) ±2,01	57 (19,4%) ± 2,3	65 (22,1%) ± 2,4	42 (14,3%) ±2,04	41 (13,9%) ±2,01	18 (6,1%) ±1,4

Методически все аутопсии проводились по Шору. С применением общегистологических и селективных окрасок на амилоид проводилось микроскопическое исследование головного мозга, легких, сердца, аорты, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, толстой кишки, десны. Всего исследовано 8400 тканевых срезов.

Для микроскопического исследования предварительно секционный материал фиксировался в 10% растворе нейтрального и кислого формалина и после дегидратирования заливался в парафин с получением тканевых срезов толщиной 5-6 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином, а на предмет получения амилоида – красным конго. При этом амилоид окрашивался в кирпично-красный цвет. Изучение и фотографирование микропрепаратов проводили на микроскопе «Микмед-1» при увеличении 150, 300, 600 и дополнительно в поляризационном микроскопе FM-200-B. Гистоморфометрический анализ соответствовал рекомендациям Автандилова Г.Г. [1]. Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ *Statistica for Windows EP*, статистического пакета *SPSS for Windows*. Для определения различий показателей в группах использовали *t*-критерий Стьюдента.

Данные, вытекающие из анализа секционного материала на предмет выявленного амилоидоза в районах г. Владикавказ, густонаселенных равнинных и малонаселенных предгор-

но-горных районах РСО-Алания, были подвергнуты сравнительной статистической обработке по частоте возникновения, степени распространенности и органоспецифическому доминированию процесса.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований были получены следующие результаты. Из 840 исследованных аутопсий, амилоидоз выявлен в 294 случаях, что составляет 35±1,6% от общего числа исследований, в 546 случаях (65%) амилоидоз, как процесс не выявлен, хотя конгофилия различной интенсивности наблюдалась в печени, почках и селезенке, и еще в 100 случаях в сердце, чаще в уше правого предсердия и миокарде. Из 294 случаев выявленного амилоидоза, 208 представляли мужчины (70,7%) и 86 случаев – женщины (29,3%). Возраст секционных случаев лиц с установленным амилоидозом, длительное время проживавших в различных климатических районах РСО-Алания колебался от 17 до 91 года.

Среди выявленных 294 случаев амилоидоза, наибольший процент приходится на 5-ю возрастную группу (56-65 лет) и 4-ю возрастную группу (46-55 лет). В меньшей степени амилоидоз выявлен в 8-ой (86 лет и старше) и 1-ой (16-25 лет) возрастных группах (таблица).

Установлено, что у большинства жителей малонаселенных горных и предгорных районов РСО-Алания, амилоидоз встречался реже жителей равнинных районов Республики, представляющих в основном городское население, по-видимому, из-за благоприятного влияния на организм горного климата и отдаленности горно-предгорных районов от техногенных загрязнений окружающей среды. Высокая частота встречаемости амилоидоза в РСО-Алания приходится на возрастные группы 46-55 и 56-65 лет среди жителей, проживавших длительное время преимущественно в равнинных, более загрязненных районах (табл.).

В ходе проведенного исследования, нами получены патоморфологические доказательства районных климато-географических различий амилоидоза в РСО-Алания, основанных на особенностях патогенетического воздействия на организм в каждом районе. Экологическая обстановка, сложившаяся на территории республики определяется с одной стороны, специфи-

кой местных природно-климатических условий, а с другой – характером и масштабами воздействия промышленности, транспорта, сельского и коммунального хозяйства на окружающую природную среду. По данным Комитета окружающей среды и природных ресурсов РСО-Алания, наибольшее количество промышленных источников загрязнения сосредоточено в черте г. Владикавказ, основными из которых являются ОАО «Электроцинк», «Победит», «Иристонстекло», «Кристалл», Владикавказское предприятие тепловых сетей и некоторые другие предприятия.

Одним из основных экологоформирующих факторов г. Владикавказа остается ОАО «Электроцинк»: сложное многопрофильное предприятие с многочисленными источниками загрязнения литосферы, водного бассейна, воздушной среды в десятки и сотни раз превышающих предельно допустимые нормы. Практически вся часть территории города Владикавказа, площадью 291 км² находится в «плену» у завода ОАО «Электроцинк», в результате чего здоровье городского населения, составляющего 307,310 человек, 40% жителей республики находится под постоянной угрозой продолжающегося влияния неблагоприятной экологической обстановки.

Тяжелые металлы, выбрасываемые в атмосферу вместе с осадками попадают в почву, загрязняя ее пахотный слой свинцом, цинком и кадмием по розе ветров от ОАО «Электроцинк» преимущественно в направлении Пригородного района Республики. Не менее серьезные проблемы отмечены и в Моздокском районе, где вот уже многие годы размещены военные авиабазы, загрязняющие грунтовые воды авиационным керосином и другими нефтепродуктами.

Таким образом, воздействуя на естественные ресурсы жизнедеятельности организма, обвальным выброс в атмосферу загрязняющих веществ, в ближайшее время, а именно – не более чем через 20-30 лет, может фатальным образом сказаться на здоровье будущих поколений. Указанные полиэтиологические патогенные факторы в совокупности могут способствовать развитию чрезмерной стресс-реакции, при которой уровень психоэмоциональной напряженности людей может стать критическим. Все это может приводить к нарушению механизмов адаптации и иммунного реагирования, коррелирующие с

силой воздействия патогенных факторов среды обитания на организм, способствовать возникновению органной полипатии, в том числе формированию фибриллярного белка амилоида и его более раннему развитию. В этом контексте, определенный интерес вызывает выявленный нами амилоидоз в 5-и секционных случаях в возрасте от 16 до 25 лет ($1,7 \pm 0,7\%$) и в 25 случаях в возрасте от 26 до 35 лет ($8,5 \pm 1,6\%$).

По данным настоящего исследования, амилоидоз у молодых людей патогенетически может быть связан с систематическим злоупотреблением алкоголя и наркотических веществ. Доказательством тому служат 23 секционных наблюдения с выявленным амилоидозом различных органов в возрасте от 17 до 40 лет, что из 294 случаев выявленного амилоидоза составляет $7,8 \pm 1,6\%$. В этих случаях органная патология преимущественно была представлена амилоидозом головного мозга и почек у лиц, систематически употреблявших алкоголь (12 случаев) и наркотические вещества (11 случаев), что подтверждено химическими, биохимическими и гистологическими исследованиями секционного материала в отделениях лаборатории Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы РСО-Алания.

При химическом исследовании амилоидных случаев указанной наркозависимой категории лиц, в крови и моче трупов обнаруживался этиловый спирт, либо наркотические вещества в токсических концентрациях. Биохимическое исследование крови, печени, скелетной и сердечной мышцы показало значительное увеличение мочевины, креатинина, метгемоглобина, активности холинэстеразы, что характерно для терминальной стадии хронической экзогенной интоксикации организма. Гистологически во всех органах с выявленным амилоидозом, наряду с дистрофическими изменениями наблюдались хронические дисциркуляторные нарушения с токсическими признаками: геморрагии, стазы, отек, внутрисосудистый гемолиз, в части сосудов микроциркуляторного русла красные и гиалиновые тромбы. При этом фоновые заболевания были представлены вторичной кардиомиопатией, энцефалопатией, жировой дистрофией и циррозом печени.

На основании полученных данных можно утверждать, что патогенез амилоидоза в раннем и репродуктивном возрасте может быть связан

с этанолом и наркотическими веществами, относящиеся к группе функциональных ядов, оказывающие токсическое действие преимущественно на сердечно-сосудистую систему и ЦНС, вызывая дегенеративные изменения клеток коры головного мозга и подкорковых структур, действуя на ключевые механизмы синтеза и метаболизма. Влияние наркотиков и алкоголя на организм не ограничивается изменениями психики, а приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, иммунной защиты.

Наиболее часто амилоидоз наблюдался у лиц, страдающих сердечно-сосудистой патологией (63 случая – 60±4,8%), онкологическими заболеваниями (30 случаев – 28,6±4,4%), заболеваниями пищеварительной (20 случаев – 19±3,8%) и дыхательной системы (11 случаев – 10,5±3%), особенно при фиброзно-кавернозным туберкулезе легких (10 – 9,5±2,9%). При цереброваскулярной патологии, заболеваниях мочевыделительной и эндокринной системы амилоидоз встречался в равных процентных соотношениях – по 6 случаев (5,7±2,3%). Полиорганный амилоидоз в полном (амилоидоз мозга, сердца, аорты и поджелудочной железы – тетрада Шварца) и неполном органном сочетании наблюдался в 60 секционных наблюдениях из 294 случаев амилоидоза, что составило 20,4±2,3% (рис. 1).

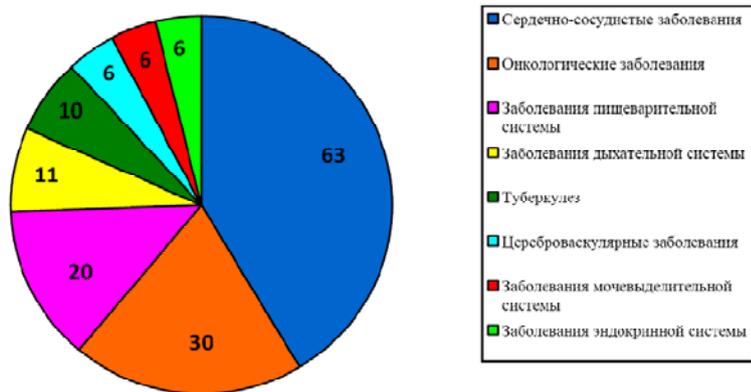


Рис. 1. Патогенетические факторы развития амилоидоза

В контрольной группе из 105 исследуемых случаев амилоидоз выявлен в 82 секционных случаях (78±4,04%) – у лиц, погибших в результате насильственной смерти, а также у алкоголиков и наркозависимых молодых людей.

Из выявленной амилоидной органной па-

тологии, амилоидоз головного мозга установлен в 80 случаях (27,2±2,6%), почек – в 144 (48,9±2,9%), селезенки – в 7 (2,4±0,9%), легких – в 6 (2±0,8%), поджелудочной железы – в 6 (2±0,8%) и толстой кишки – в 3 случаях (1±0,6%). В отдельных случаях обнаруживалось полиорганный сочетание процесса (тетрада Шварца). К примеру, сочетание амилоидоза головного мозга и почек наблюдалось в 45 случаях (15,3±2,09%), амилоидоз сердца, аорты и поджелудочной железы – в 15 случаях (5,1±1,3%).

При микроскопическом исследовании отложения амилоида в основном наблюдалось под базальной мембраной сосудов, вызывая их сужение и деформацию (амилоидная конгофильная ангиопатия). В полушариях большого мозга, стволовом отделе и в мягких мозговых оболочках, периваскулярные скопления амилоида отмечались в основном по краю молекулярного и зернистого слоев серого вещества в виде конгофильных структур. В легких амилоидные фибриллы выявлялись в межуточной ткани, в селезенке – в лимфоидных фолликулах и стенках центральных артериол в виде очаговых скоплений (саговая селезенка) или по всему органу (сальная селезенка).

В почке амилоид обнаруживался в базальной мембране внутреннего и наружного листка клубочковой капсулы, капилляров клубочков, сосудов коркового и мозгового слоя, прямых и извитых канальцев, а также в соединительнотканной строме по ходу ретикулярных волокон (периретикулярный амилоидоз). При диффузном расположении амилоида в большинстве клубочков, макроскопическая картина соответствовала «большой сальной почке». В строме отмечались явления склероза, за счет гипоксии и ишемии, в эпителии проксимальных и дистальных извитых канальцев – явления жировой и гиалиново-капельной дистрофии. В терминальной стадии амилоидоза почек, отмечалось их сморщивание с развитием почечной недостаточности, которая нередко являлась причиной смерти.

В печени амилоид обнаруживался в синусоидах между купферовскими клетками, по ходу ретикулярной стромы долек, сдавливая печеночные клетки и вызывая их атрофию и гибель.

В кишечнике амилоид обнаруживался в основном в толстой кишке (признанном анатомическом объекте прижизненной диагностики амилоидоза), по ходу ретикулярной стромы слизистой оболочки, под базальной мембраной мелких сосудов. Поражения кишечника амилоидозом сопровождались нарушением всасывания, истощением, атрофией, изъязвлением слизистой, перфорациями.

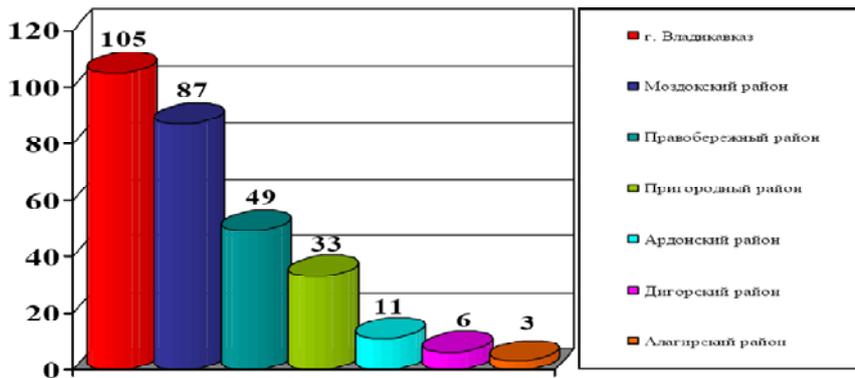


Рис. 2. Сравнительные статистические сведения амилоидоза в районах РСО-Алания с различным климатическим режимом

При сравнительном статистическом анализе секционного материала из 294 случаев выявленного амилоидоза за 2012-2014 гг. в густонаселенных равнинных и малонаселенных предгорно-горных районах РСО-Алания получены данные, являющиеся отражением динамики частоты и степени выраженности различных форм амилоидоза в районах РСО-Алания с разным климатическим режимом. В этом контексте, наиболее неблагоприятными оказались равнинные густонаселенные районы республики. Это г. Владикавказ и Моздокский район, где изучаемая патология выявлена соответственно в 105 секционных случаях из 120 исследуемых ($87,5 \pm 3,02\%$) и в 87 случаях ($72,5 \pm 4,08\%$). Относительно неблагоприятным районом оказался Правобережный, где частота выявленного амилоидоза составила 49 случаев ($40,8 \pm 4,5\%$). В Пригородном районе – в 33 случаях ($27,5 \pm 4,08\%$), в Ардонском районе – в 11 случаях ($9,2 \pm 2,6\%$), в Дигорском районе – в 6 случаях

($5 \pm 2\%$). Наименьшее количество случаев амилоидоза пришлось на Алагирский район ($2,5 \pm 1,4\%$) – 3 случая из 120 исследуемых (рис. 2).

При анализе секционного материала в муниципальных округах г. Владикавказа установлено, что в Северо-Западном округе города амилоидоз встречался в 32 случаях ($30,4 \pm 4,5\%$), в Иристонском – в 28 случаях ($26,7 \pm 4,3\%$), в Промышленном – в 25 ($23,8 \pm 4,2\%$) случаях, в Затеречном – в 20 случаях ($19 \pm 3,8\%$). Таким образом,

самым неблагоприятным округом г. Владикавказа оказался Северо-Западный, как самый большой по плотности населения города.

Выводы:

1. По результатам патоморфологических исследований секционного материала из различных районов Республики Северная Осетия-Алания установлено, что наиболее неблагоприятными по степени распространенности амилоидоза оказались г. Владикавказ и Моздокский район, как наиболее густонаселенные и экологически неблагоприятные равнинные ареалы.

2. Более благоприятными районами в плане меньшей распространенности амилоидоза оказались малонаселенные предгорно-горные поселения Дигорского и Алагирского районов, как относительно экологически благополучные территории.

3. Среди выявленных 294 случаев амилоидоза наибольший процент приходится на 5-ю возрастную группу (56–65 лет), в которой амилоидоз установлен в 65 случаях, что составляет $22,1\%$ и 4-ю возрастную группу (46–55 лет) – 57 случаев амилоидоза ($19,4\%$). Чаще амилоидоз встречался у лиц, страдающих сердечно - сосудистыми заболеваниями (63 случая – 60%).

4. Установленная нами амилоидная висцеропатия в молодом и среднем возрасте (от 17 до 40 лет), патогенетически, возможно, связана с систематическим злоупотреблением алкоголя и наркотиков.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.

References

1. Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.

2. Захарова Е.В., Хрыкина А.В., Проскурнева Е.П., Варшавский В.А. Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения // Нефрология и диализ. 2002. №1. С. 54–61.
Zakharova EV, Khrykina AV, Proskurneva EP, Varshavskiy VA. Sluchay pervichnogo amiloidoza: trudnosti diagnostiki i lecheniya [The case of primary amyloidosis: the difficulty of diagnosis and treatment]. *Nefrologiya i dializ*. 2002;1:54-61. Russian.
3. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых // Клиническая медицина. 2005. №6. С. 12–20.
Kozlovskaya LV, Rameev VV, Sarkisova IA. Amiloidoz u pozhilykh [Amyloidosis in elderly]. *Klinicheskaya meditsina*. 2005;6:12-20. Russian.
4. Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Морфобиохимические особенности β амилоидозов мозга у долгожителей // Вестник РАМН. 2002. №7. С. 3–9.
Kozyrev KM, Syatkin SP, Berезov TT. Morfobiokhimicheskie osobennosti β amiloidozov mozga u dolgozhiteley [Morfobiokhimicheskie particular β amyloidosis in the brain of centenarians]. *Vestnik RAMN*. 2002;7:3-9. Russian.
5. Козырев К.М., Тутаяева З.Р. Патогенез и клико-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа // Вестник новых медицинских технологий. 2005. №3. С. 120–124.
Kozyrev KM, Tutaeva ZR. Patogenez i kliniko-morfologicheskie osobennosti neyrodegenerativnykh zabolovaniy u dolgozhiteley razlichnykh klimaticheskikh rayonov Severnogo Kavkaza [Pathogenesis and clinico-morphologic peculiarities of neurodegenerative diseases in long-lived persons of different climatic regions of north caucasus]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2005;3:120-4. Russian.
6. Михалева Л.М., Гюева З.В., Рекен К. Оптимизация иммуногистохимической диагностики AL амилоидоза при помощи новых антител // Архив патологии. 2015. №15. С.58–63.
Mikhaleva LM, Goeva ZV, Reken K. Optimizatsiya immunogistokhimicheskoy diagnostiki AL amiloidoza pri pomoshchi novykh antitel [Optimization of immunohistochemical diagnostic AL amyloidosis with new antibodies]. *Arkhiv patologii*. 2015;15:58-63. Russian.
7. Михалева Л.М., Гюева З.В., Рекен К. Гистологические и иммуногистохимические исследования в диагностике амилоидоза печени // Архив патологии. 2015. № 4. С. 11–16.
Mikhaleva LM, Goeva ZV, Reken K. Gistologicheskie i immunogistokhimicheskie issledovaniya v diagnostike amiloidoza pecheni [Histological and immunohistochemical studies in the diagnosis of amyloidosis of the liver]. *Arkhiv patologii*. 2015;4:11-6. Russian.
8. Урусова З.И., Козырев К.М. Статистический анализ случаев амилоидоза в Республике Северная Осетия-Алания за 2012-2013 годы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2014. №20. С. 94–96.
Urusova ZI, Kozyrev KM. Statisticheskii analiz sluchaev amiloidoza v Respublike Severnaya Osetiya-Alaniya za 2012-2013 gody [Statistical analysis of cases of amyloidosis in the Republic of North Ossetia-Alania for 2012-2013]. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2014;20:94-6. Russian.
9. Урусова З.И., Козырев К.М. К вопросу частоты и степени распространенности амилоидоза в густонаселенных равнинных и малонаселенных предгорно-горных районах Республики Северная Осетия-Алания // Кубанский медицинский вестник. 2016. №1. С. 143–147.
Urusova ZI, Kozyrev KM. K voprosu chastoty i stepeni rasprostranennosti amiloidoza v gustonaselennykh ravninnykh i malonaselennykh predgorno-gornyykh rayonakh Respubliki Severnaya Osetiya-Alaniya [On the question of the frequency and extent of amyloidosis prevalence in densely populated plains and foothill-mountainous regions of the Republic of North Ossetia-Alania]. *Kubanskiy meditsinskiy vestnik*. 2016;1:143-7. Russian.
10. Cleavage of AL- amyloid proteins and AL- amyloid deposits by cathepsin B, K, and L. J. / Sletten K., Menard R. [et al.] // *Pathol*. 2004. 203. P. 528–537.
Sletten K, Menard R, et al. Cleavage of AL- amyloid proteins and AL- amyloid deposits by cathepsin B, K, and L. J. *Pathol*. 2004;203:528-37.
11. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis / Palladini G., Anesi E., Perfetti V. [et al.] // *British Journal of Haematology*. 2001. 113. P. 1044–1046.
Palladini G, Anesi E, Perfetti V, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *British Journal of Haematology*. 2001;113:1044-6.
12. Kezlya E., Kozirev K., Koudinova N., Koudinov A., Berезov T. Plaque beta amyloid contributes to synaptic dysfunction in aged mice overexpressing non-mutated human // 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, EFNS. 2010. Zeneva, Abstract: A-256-0005-02012.
Kezlya E, Kozirev K, Koudinova N, Koudinov A, Berезov T. Plaque beta amyloid contributes to synaptic dysfunction in aged mice overexpressing non-mutated human. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, EFNS. 2010. Zeneva, Abstract: A-256-0005-02012.
13. Sezer O., Eucker J., Jakob C., Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis // *Clin Nephrol*. 2000. V. 53, № 6. P. 417–423.
Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol*. 2000;53(6):417-23.

УДК: 616.314-084:615.327

DOI: 10.12737/20443

ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Ю.А. ИППОЛИТОВ*, Я.А. ПЛОТНИКОВА*, Е.О. АЛЁШИНА*, Т.В. МАРКИНА**

*ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия

**ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

Аннотация. Актуальность – одна из самых распространенных задач в современной профилактике кариеса является разработка методики повышения сопротивления зубов к воздействию кариесогенных факторов. Поэтому необходимы исследования по изучению химического состава как тканей зуба, так и биологических жидкостей, омывающих зуб, с целью предупреждения процессов деминерализации. Цель работы – определение эффективности экзогенных и эндогенных методов реминерализации зубной эмали *in vivo*, а также изучение механизмов для повышения качества профилактики первичной деминерализации твёрдой ткани зуба. Материал и методы. У 100 пациентов проанализирован химический состав и строение ротовой жидкости методом ИК-спектроскопии. Для сбора ИК-спектров использовали спектрометр *Vertex-70 (Bruker, Германия)* и приставка нарушенного полного внутреннего отражения *PLATINUMATR* с алмазной призмой. Результаты и их обсуждение. Обнаружены корреляции между использованием эндо и экзогенных методов профилактики кариеса, в пользу первых, а также изменения в минерал-органическом и фосфат-углеродном соотношении в сухих остатках ротовой жидкости.

Ключевые слова: ротовая жидкость, ИК-спектры, глицерофосфат кальция, деминерализация.

THE USE OF MINERAL COMPLEXES IN ENDOGENOUS AND EXOGENOUS METHODS TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF PRIMARY DEMINERALIZATION OF DENTAL HARD TISSUES

Y.A. IPPOLITOV*, J.A. PLOTNIKOVA*, E.O. ALĚSHINA*, T.V. MARKINA**

* *Voronezh State N.N. Burdenko Medical University of the Russian Ministry of Health
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia*

** *Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia*

Abstract. One of the most common problems in modern caries prevention is the development of techniques increase tooth resistance to the effects cariogenic factors. Therefore, research is required to study the chemical composition of tissues like teeth and body fluids surrounding the tooth to prevent demineralization process. The purpose of the work is to determine the effectiveness of exo- and endogenous methods of remineralization of tooth enamel *in vivo*, as well as to explore mechanisms to improve the quality of primary prevention of demineralization of hard dental tissues. Material and methods. The authors analyzed the chemical composition and structure of the oral fluid in 100 patients by IR spectroscopy. To collect IR spectra, *Vertex-70 spectrometer (Bruker, Germany)* and the prefix of frustrated total internal reflection *PLATINUMATR* diamond prism are used. Results and discussion. It is found a correlation between the use of endo- and exogenous methods of caries prevention, in favor of the former, as well as changes in the mineral-organic and carbon-phosphate ratio in dry residues of oral fluid.

Key words: oral fluid, IR spectra, calcium glycerophosphate, demineralization.

Актуальность. Предупреждение кариеса зубов является одним из основных научных направлений в профилактической стоматологии. Несмотря на широкий круг исследований, факторы, приводящие к условиям возникновения и развития кариеса зубов, имеют различную природу и требуют длительного изучения [1]. В тоже время, известно, что восприимчивость к кариесу связана со структурой и свойствами твердой ткани зуба, строением зубных рядов и челюстей, диетой, составом ротовой жидкости, уровнем проводимой профилактики и состоянием всего организма в целом [1-4]. Поэтому возникновение кариеса зубов целесообразно изучать на различных уровнях: молекулярном, тканевом, органном, системном и организменном [12].

В повседневной практике обнаружение кариеса эмали происходит лишь в тот момент, когда он наблюдается визуально в стадии белого пятна [4]. Данная форма заболевания наступает при накоплении многочисленных циклов, включающих процессы деминерализации и реминерализации, когда в результате жизнедеятельности бактерий, удаления части биопленки с поверхности эмали, повышенной кислотности, нарушенного органо-минерального обмена в слюне и отсутствия необходимой профилактики, баланс в циклах сдвинут в сторону первого процесса [1,7,8]. Единовременные, обратные к деминерализации процессы восстановления зубной эмали, в целом называются реминерализацией и осуществляются за счет ротовой жидкости, перенасыщенной по отношению к зубной эмали ионами (Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , F^- , OH^- и т.д.). Суть реминерализации состоит в насыщении данными ионами и комплексами поверхностных слоев эмали, последующей их кристаллизации, и формировании в пораженных областях утраченных минеральных форм [6,11].

Разработка методики повышения кариесрезистентности т.е. сопротивления твердых тканей зубов к воздействию кариесогенных факторов, является одной из самых актуальных задач в современной профилактике кариеса [1]. В настоящее время наиболее действенным из способов предотвращения развития кариозного процесса на начальных стадиях является реминерализующая терапия. Она базируется, во-первых, на способности ряда различных веществ проникать

в эмаль зуба и образовывать химически стабильные соединения, а во-вторых на возможности целенаправленного изменения и поддержания состояния ротовой жидкости (ее кислотности, минерального и органического состава) на таком уровне, при котором организм сам может восполнять все минеральные потери [4].

Создание условий, при которых организм человека смог бы самостоятельно препятствовать развитию кариеса, требует рассмотрения процесса реминерализации эмали как разнородного, включающего ионообменные реакции, которые протекают в эмали после прорезывания зубов. Условия данных физико-химических процессов зависят от состава и свойств ротовой жидкости, взаимодействующих с поверхностным слоем эмали, через сформировавшуюся на нем сложную многослойную структуру т.е. биопленку, которая включает в себя различные органические вещества и минеральные ионы, бактерии и воду [10].

Оптимальная реминерализация начального кариеса эмали и искусственно вызванных кариесоподобных поражений эмали осуществляется при малых концентрациях кальция и фосфата (1-2 миллимоля на литр) в ротовой жидкости. В то время как в деминерализованной области в подповерхностном слое эмали эти значения достигают 0.1 миллимоль на литр [11]. Движущей силой реминерализации является градиент по концентрации для кальция и фосфата, содержание которых в перенасыщенной биопленке в 30 раз превосходит содержание данных элементов в подповерхностных деминерализованных областях эмали [1,5]

На наш взгляд восстановление уровня естественной реминерализации до необходимого зависит от длительного воздействия на поверхность эмали оптимальными концентрациями кальция, фосфатов и фторидов. Эндогенный, биологически доступный кальций, производные фосфора и фтора могут повысить кариесрезистентность и будут способствовать активной минерализации поверхностной эмали в областях подвергшихся деминерализации [1].

К сожалению, в огромной совокупности возможных ситуаций, приводящих к возникновению кариеса, детальные механизмы процессов реминерализации либо не рассматриваются, либо несут теоретический характер. Поэтому востребованы и необходимы исследования

по изучению химического состава тканей зуба, особенно эмали, с целью эффективного управления процессами ее развития и реминерализации, позволяющими успешно проводить лечение и профилактику кариеса [4].

Цель исследования – определение эффективности и корреляционных взаимоотношений между эндогенными и экзогенными методами насыщения ротовой жидкости минеральными комплексами.

Материалы и методы исследования. Исследования, описанные в данной работе, были проведены нами в пять этапов, при этом в них приняли участие 95 человек (33 мужчины и 62 женщины), в возрасте 22-30 лет, физически здоровые, без вредных привычек, предоставившие для исследования свою ротовую жидкость, а также информированное согласие на участие в исследованиях.

За неделю до начала исследований и во время их проведения пациенты находились в обычном для них режиме питания, вели стандартный водный режим, не принимали лекарственные препараты, не употребляли алкоголь и не курили.

Регламент проведения забора ротовой жидкости был следующий. На восьмой день после начала наблюдений, без изменения условий гигиены ротовой полости, в утреннее время до приема пищи, пациенты в первый раз собрали ротовую жидкость методом сплевывания в пробирку без стимуляции. Данная ротовая жидкость являлась контрольным образцом сравнения. В этом заключался первый этап исследования. Для определения характера эффективности экзогенных методов профилактики нами была выбрана зубная паста с мультиминеральным комплексом «Рокс активный кальций» ООО «Артлайф», включающим глицерофосфат кальция, глицерофосфат натрия, кремний, магний. В тот же день, после сбора контрольной порции ротовой жидкости, пациенты использовали для чистки зубов предложенную зубную пасту. После гигиены полости рта ротовую жидкость собирали в пробирку повторно через 5 минут после использования пасты. В этом заключался второй этап исследования. На третьем этапе спустя 30 мин, ротовая жидкость собиралась в пробирку у пациентов в третий раз. На следующий день после приема пищи пациенты стали принимать таблетки «РоксМедикал» ООО «Артлайф» (минеральный комплекс, в составе которого глицерофосфат кальция, магния сульфат, ламинария, витами-

ны B1, B6). Пациенты принимали по одной таблетке 3 раза в день в течение трех суток.

На четвертом этапе после трех дневного приема жевательных таблеток на четвертый день утром до приема пищи методом сплевывания была собрана в пробирки ротовая жидкость. В течение двух недель всем пациентам было предложено не чистить зубы, находиться в обычном режиме питания и вести тот же образ жизни, как и в начале исследования. После истечения двух недель на пятом этапе исследования у всех пациентов также утром натощак методом сплевывания в пробирки был произведен забор ротовой жидкости. Ротовая жидкость, собранная в пробирки на всех этапах исследования центрифугировалась на скорости 3000 оборотов в минуту, для получения осадка. Надосадочная жидкость удалялась с помощью микропипетки, а осадок высушивали в термостате при температуре 36°C.

Исследования особенностей строения и химического состава осадка ротовой жидкости, после указанной пробоподготовки образцов, в нашей работе были проведены методом *инфракрасной* (ИК) спектроскопии). Для сбора ИК-спектров мы использовали спектрометр *Vertex-70 (Bruker, Германия)* и приставку нарушенного полного внутреннего отражения *PLATINUM ATR* с алмазной призмой. Статистический анализ материалов, полученных в результате выполнения статьи, проводился с использованием математического пакета программ «*STATISTICA 6.X*», «*BIOSTAT*», которые являются интегрированной средой статистического анализа и обработки данных. Спектры были записаны в диапазоне 4000-500 см⁻¹. Интегральные площади характерных полос колебания, а также расчет их отношений был произведен с использованием программного обеспечения *OPUS (Bruker)*, включающий в себя широкий спектр функциональных возможностей для различных типов измерений, обработки и оценки данных, полученных методами ИК-спектроскопии. Анализ полученных спектров мы провели на основе данных целого ряда литературных источников, в которых методом ИК-спектроскопии исследовались ротовая жидкость, твердые ткани человеческого зуба, а также фосфаты, имеющие отношение к образованию эмали и дентина [8,9]. Список активных колебаний в полученных спектрах проведенных исследований, области и частоты, в которых расположены максимумы колебательных полос, а также их принадлежности к группам ко-

лебаний приведены в табл. 1.

Таблица 1

друга в интенсивностях тех или иных колебаний (рис. 1,2).

Активные колебания в ИК-спектрах ротовой жидкости в соответствии с Международными стандартами

Substance	Vibration modes	Wavenumberes, cm ⁻¹
Phosphates	P-O band of P ₂ O ₇	730-770
	Oligo, polysaccharides, glycosilated proteins and phosphorus derivatives	1025-1078
	Monoandoligosaccharides	1029
	Derivative of phosphate, glycerophosphate and phosphatase. Phospholipids, C-O-P-O-C	1054
- Proteins (α-Amylase; Albumin; Cystatins; Mucins; Proline-rich proteins; sIgA) -Hormones (Cortisol; Testosterone)	P=O str (asym) of >PO ₂ - phosphodiesteres	1240-1244
	Stretching vibrations of C=O groups (Amide I)	1316
	Amide III (CN stretching, NH bending) band components of proteins	1378
	Amide II (CN stretching, NH bending)	1401
	C=O str (sym) of COO ⁻	1397-1410, 1452
	CH ₂ /CH ₃	1548 -1553
	Amide II (CN stretching, NH bending) (HNH)(NH ₂)	1570
	Amide II (CN stretching, NH bending vibrations) (aminoacids, peptides, protein)	1645-1650
	Amide I (C=O stretching) of β-pleated sheet structures	2852
	Amide I (C=O stretching) and (COO ⁻) stretching vibration	2137-2140
	Stretching vibrations of SCN, unique to saliva, converted by salivary peroxidases to hypothiocyanate, a local antibacterial age	2925
	C-H str (sym) of > CH ₂ in fatty acids	2964
- Proteins (α-Amylase; Albumin; Cystatins; Mucins; Proline-rich proteins; sIgA) -Hormones (Cortisol; Testosterone)	Primary and secondary amines (H ₂ and NHR)	3067
	N-H str (Amide A) of proteins	3130
	N-H str (amide A) of proteins	3204
	N-H str (amide A) of proteins	3290-3293

Результаты и их обсуждение. Первичный анализ всех данных показал, что все полученные спектры, независимо от способа их регистрации, содержат абсолютно один и тот же набор колебательных мод и незначительно отличаются друг от

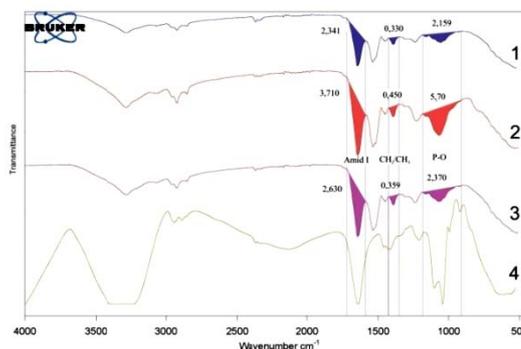


Рис. 1. ИК-спектры пропускания электромагнитного излучения через исследуемый образец ротовой жидкости: 1 – ИК-спектр ротовой жидкости, забранной до использования зубной пасты (спектр контрольного образца), 2 – спектр ротовой жидкости, забранной у пациентов через пять минут после использования зубной пасты, 3 – спектр ротовой жидкости, забранной спустя 30 мин после использования зубной пасты, 4 – спектр использованной зубной пасты

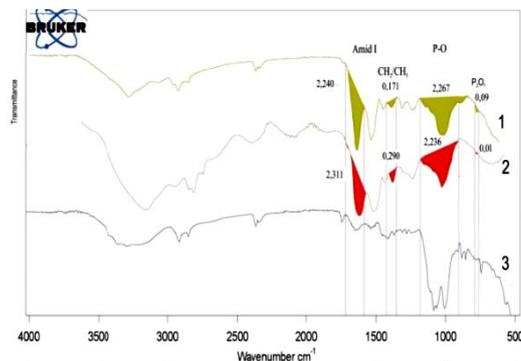


Рис. 2. ИК-спектры пропускания электромагнитного излучения через исследуемый образец ротовой жидкости: 1 – ИК-спектр от ротовой жидкости, забранной на четвертый день, после трехдневного приема таблеток, 2 – ИК-спектр ротовой жидкости, забранной на 15 день после трехдневного приема таблеток, 3 – спектр таблетки на основе глицерофосфата кальция

Из полученных нами данных (рис. 1,2), (табл. 1) следует, что основные колебательные полосы в ИК-спектрах пропускания всех образцов сухих остатков ротовой жидкости, полученных в ходе выполнения этапов исследования, принадлежат следующим группам и комплексам. Первая и наиболее наглядная группа высокоинтенсивных колебаний, расположенная во всех спектрах в области 900-1200 см⁻¹ принадлежит модам, появление кото-

рых связано с присутствием в образцах производных фосфора, таких как фосфаты, глицерофосфаты и фосфолипиды. Необходимо отметить, что основываясь на полученных результатах и анализе литературных данных можно утверждать, что обнаруживаемая схожесть спектров крови и слюны в отношении мод с максимумом в области 1050 см^{-1} позволяет отнести данные колебания к органическим производным фосфатов, глицерофосфатам и фосфотазы, а именно комплекса $C-O-P-O-C$.

Следующая большая группа колебательных полос, локализованных в области $1240-1700\text{ см}^{-1}$ может быть соотнесена с вторичными амидами: *Amide I* (80% $C=O\ stretch/vibr.$ в области $1615-1675\text{ см}^{-1}$), *Amid II* (60% $N-H\ bend$ и 40% $C-N\ stretch$ в области $1520-1575\text{ см}^{-1}$) и *Amid III* (40% $C-N\ stretch$, 30% $N-H\ bend$ в области $1270-1315\text{ см}^{-1}$). Моды, расположенные в спектрах в области $1400-1430\text{ см}^{-1}$ принадлежат $C=O\ str\ (sym)$ колебаниям COO и CH_2/CH_3 групп.

Группа полос в ИК-спектрах, локализованные в области $2750-2950\text{ см}^{-1}$ соответствует колебаниям $C-H$ связей. Широкая колебательная полоса в области $3250-3450\text{ см}^{-1}$ соотносится с $N-H$ связями протеинов, гормонов, а также может быть связана с присутствием в образцах $O-H$ гидроксильных групп (т.е. воды).

Следует отметить, что в ИК-спектрах ротовой жидкости, собранной на четвертый день, после трехдневного приема таблеток на основе глицерофосфата кальция и спектре таблетки на основе глицерофосфата кальция, присутствует еще одна дополнительная группа колебаний, с максимумами в области $730-770\text{ см}^{-1}$, которая может быть соотнесена с производной фосфатной группы P_2O_7 (рис. 2).

На рис. 1 вместе с образцами ротовой жидкости также приведены ИК-спектры пропускания зубной пасты с мультиминеральным комплексом на основе глицерофосфата кальция и таблетки на основе минерально-витаминного комплекса и глицерофосфата кальция на рис. 2. Анализ данных и их сопоставление со спектрами сухих остатков ротовой жидкости показывает, что в ИК-спектрах профилактических средств присутствуют группы колебаний, идентичные тем, что мы наблюдаем в спектрах ротовой жидкости. Это связано с наличием в составе профилактических средств аналогичных органо-минеральных групп и комплексов, то есть применение выбранных

профилактических средств должно отразиться на изменении органо-минерального баланса ротовой жидкости и найти свое проявление в ИК-спектрах образцов.

Таблица 2

Результаты расчета изменений минерал-органического и фосфат-углеродного соотношений в ротовой жидкости на различных стадиях исследования

До проведения профилактики	Минерал-органическое соотношение	Фосфат-углеродное соотношение
Контрольный образец	0,922	6,54
Через пять минут после использования зубной пасты с мультиминеральным комплексом комплекс (экзогенная профилактика)	1,53	12,66
30 мин после использования зубной пасты с мультиминеральным комплексом комплекс (экзогенная профилактика)	0,91	6,60
После трехдневного приема таблетированного минерального комплекса на основе глицерофосфата кальция (экзогенная профилактика)	1,01	13,25
Спустя 2 недели после приема последней таблетки	0,967	7,71

Основываясь на высказанных предположениях, а также используя данные ИК-спектроскопии, упомянутые выше изменения органо-минерального баланса могут быть изучены путем расчета и анализа минерал-органического и фосфат-углеродного соотношений между минеральной и органической составляющими в сухом остатке ротовой жидкости. Для расчета первого из них, достаточно взять отношение интегральной площади фосфатных полос в ИК спектре (области спектра $900-1200\text{ см}^{-1}$ и $730-770\text{ см}^{-1}$), к интегральной площади полосы колебаний $1615-1775\text{ см}^{-1}$, соотносимой с *Amid I*. Фосфат-углеродное отношение может быть рассчитано из отношения интенсивности полосы колебаний $C=O$ и CH_2/CH_3 связей, локализованных в области $1430-1400\text{ см}^{-1}$ к интенсивности фосфатных полос в ИК спектре ($900-1200\text{ см}^{-1}$ и $730-770\text{ см}^{-1}$). Результаты расчетов приведены в табл. 2.

В табл. 2 приведены относительные изменения минерал-органического и фосфат-

углеродного соотношений (относительно усредненных показателей до использования зубной пасты и жевательных таблеток). Как видно из полученных данных на первом этапе исследования (табл. 2), использование зубной пасты приводит к значительному увеличению минерал-органического соотношения (в среднем практически в 1,7 раза), а также двукратному увеличению фосфат-углеродного соотношения. Это свидетельствует о том, что после гигиены полости рта с применением зубной пасты на основе глицерофосфата кальция в ротовой жидкости значительно увеличивается содержание фосфатов, полученных из экзогенного источника. Однако, как следует из полученных данных, уже через 30 минут величины этих соотношений приходят к уровню, который они имели до применения зубной пасты, что свидетельствует о краткосрочном эффекте такого способа реминерализации эмали.

Анализируя результаты изменения минерал-органического и фосфат-углеродного соотношений после применения таблеток на основе глицерофосфата кальция можно сделать вывод о том, что на четвертые сутки после трехдневного употребления таблеток отмечалось в среднем 9% увеличение минерал-органического соотношения по сравнению с исходным (контрольным) образцом ротовой жидкости. Что касается фосфат-углеродного соотношения, то, после употребления таблеток на основе глицерофосфата кальция, оно увеличивается в среднем практически в два раза, за счет повышения в ротовой жидкости фосфатных групп.

Через две недели после трехдневного приема таблеток минерал-органическое и фосфат-углеродные соотношения в ротовой жидкости практически вернулись к исходным значениям, но при этом отмечалось в среднем на 4% увеличение минерал-органического соотношения по сравнению с исходным (контрольным) образцом ротовой жидкости. Что касается фосфат-углеродного соотношения, то после

употребления таблеток на основе глицерофосфата кальция оно превышает исходные значения в среднем на 17%, при констатации наличия следов фосфатных групп.

Все вышеописанные факты свидетельствуют о том, что органо-минеральный баланс ротовой жидкости после употребления таблеток минерально-витаминного комплекса с глицерофосфатом кальция сдвигается в сторону увеличения содержания в ней минеральных групп и комплексов.

Подводя итоги, мы можем говорить о том, что нами обнаружены корреляции между использованием эндогенных и экзогенных методов насыщения минеральными комплексами ротовой жидкости и изменениями в минерал-органическом и фосфат-углеродном соотношениях в сухих остатках ротовой жидкости у испытуемых лиц. Данные изменения позволяют предположить, что экзогенные методы профилактики дают краткосрочный эффект поддержания баланса необходимых для реминерализации в ротовой жидкости, в то время как эндогенные приводят к долговременному присутствию необходимых для условий реминерализации групп и комплексов.

Заключение. Эндогенные методы профилактики создают условия для повышенного и долговременного содержания минеральных групп и комплексов в ротовой жидкости для активации процессов реминерализации, являясь предпосылкой для их концентрации в биопленке на долгосрочной основе. При этом условия активного насыщения ротовой жидкости в оптимальных концентрациях, а также увеличение сроков приема эндоминеральных комплексов с целью увеличения сроков реминерализующей функции ротовой жидкости являются темой наших последующих исследований.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00003).

Литература

1. Ипполитов Ю.А. Разработка и оценка эффективности методов нормализации обменных процессов твердой ткани зуба в условиях развития кариозного процесса: автореф. дис. ...д-ра мед. Наук. Воронеж, 2012.

References

- Ippolitov YuA. Razrabotka i otsenka effektivnosti metodov normalizatsii obmennykh protsessov tverдой tkani zuba v usloviyakh razvitiya karioznogo protsessa [Development and evaluation of methods for normalization of metabolic processes hard tooth tissue under caries process development] [dissertation]. Voronezh

2. Бавыкина Т.В., Павлова Т.Ю. Сравнительная оценка минерального состава и ультрамикроструктуры тканей зуба в норме и при кариесе // Современные наукоемкие технологии. 2009. №12. P. 15–18.
Bavykina TV, Pavlova TYu. Sravnitel'naya otsenka mineral'nogo sostava i ul'tramikrostruktury tkaney zuba v norme i pri kariесе [Comparative evaluation of mineral composition and structure ultramikro tooth tissues under normal and caries]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009;12:15-8 Russian.
3. Гордещев А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей // Современные технологии в медицине. 2010. №1. P. 84–89.
Gordetsov AS. Infrakrasnaya spektroskopiya biologicheskikh zhidkostey i tkaney [Infrared spectroscopy of biological fluids and tissues]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2010;1:84-9 Russian.
4. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: КМК-ИНВЕСТ, 2006. 450 с.
Leont'ev VK, Pakhomov GN. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy [Prevention of dental diseases]. Moscow: KMK-INVEST; 2006. Russian.
5. Maske T.T., Isolan C.P., Sande F.H. van de, Peixoto A.C., Faria-e-Silva A.L., Cenci M.S. A biofilm cariogenic challenge model for dentin demineralization and dentin bonding analysis // *Clin. Oral Investig.* 2014. Vol.19. P. 1047–1053. DOI: 10.1007/s00784-014-1331-1.
Maske TT, Isolan CP, Sande FH van de, Peixoto AC, Faria-e-Silva AL, Cenci MS. A biofilm cariogenic challenge model for dentin demineralization and dentin bonding analysis. *Clin. Oral Investig.* 2014;19:1047-53. DOI: 10.1007/s00784-014-1331-1.
6. Jenson L., Budens A.W, Featherstone J.D.B, Ramos-Gomes FJ, Spolsky VW, Young D.A. Clinical protocols for caries management by risk assessment // *J. Calif. Dent. Assoc.* 2007. Vol. 35. P. 714–723.
Jenson L, Budens AW, Featherstone JDB, Ramos-Gomes FJ, Spolsky VW, Young DA. Clinical protocols for caries management by risk assessment. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2007;35:714-23.
7. Featherstone J.D.B. Caries prevention and reversal based on the caries balance // *Pediatr. Dent.* 2006. Vol. 28. P. 128–132.
Featherstone JDB. Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr. Dent.* 2006;28:128-32.
8. Garcia-Godoy F., Hicks M.J. Maintaining the integrity of the enamel surface: The role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization // *J.Am.Dent.Assoc.* 2008. Vol. 139, Supplement 2. P. 25S–34S.
Garcia-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: The role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J.Am.Dent.Assoc.* 2008;139(2):25S-34S.
9. Kutsch V.K., Prosthet J. Dental caries: An updated medical model of risk assessment // *Dent.* 2014. Vol. 111. P. 280–285. DOI:10.1016/j.prosdent.2013.07.014
Kutsch VK, Prosthet J. Dental caries: An updated medical model of risk assessment. *Dent.* 2014;111:280-5. DOI: 10.1016/j.prosdent.2013.07.014
10. Seredin P.V., Goloshapov D., Prutskij T., Ippolitov Yu.A. Phase Transformations in a Human Tooth Tissue at the Initial Stage of Caries // *PLoS ONE.* 2015. Vol.10. P. e0124008. DOI:10.1371/journal.pone.0124008
Seredin PV, Goloshapov D, Prutskij T, Ippolitov YuA. Phase Transformations in a Human Tooth Tissue at the Initial Stage of Caries. *PLoS ONE.* 2015;10:e0124008. DOI: 10.1371/journal.pone.0124008
11. Pretty I.A., Ellwood R.P. The caries continuum: Opportunities to detect, treat and monitor the remineralization of early caries lesions // *J. Dent.* 2013. Vol. 41, Suppl. 2. P. S12-S21. DOI: 10.1016/j.jdent.2010.04.003.
Pretty IA, Ellwood RP. The caries continuum: Opportunities to detect, treat and monitor the remineralization of early caries lesions. *J. Dent.* 2013;41(2):S12-S21. DOI:10.1016/j.jdent.2010.04.003.
12. West N.X., Joiner A. Enamel mineral loss // *J. Dent.* 2014. Vol. 42. P. S2-S11. DOI:10.1016/S0300-5712(14)50002-4
West NX, Joiner A. Enamel mineral loss. *J. Dent.* 2014;42:S2-S11. DOI:10.1016/S0300-5712(14)50002-4

УДК: 159.9

DOI: 10.12737/20444

ЭМПАТИЧЕСКАЯ КОММУНИКАЦИЯ КАК СРЕДСТВО РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИГРОКА И ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЕГО САМОПОЗНАНИЯ И САМОСУЩЕСТВОВАНИЯ В ПРОЕКЦИИ ИГРЫ ПИТЕРБАКЕТ

TADEUSZ HUCIŃSKI, KAROLINA WILCZEWSKA, TOMASZ WILCZEWSKI

Кошалинский Технологический университет, Educatum, ul. Wroclawska 49D/38, 15-644, Białystok, Poland

Аннотация. В данной статье представлено обоснование действий тренера, который посредством эмпатической коммуникации «создает» игрока в проекции игры питербакет. Множество действий и механизмов тренера нацелены на расширение прав и возможностей как социальных ценностей игрока-обучающегося, которые будут ему необходимы и полезны во взрослой жизни, а также способствуют самопознанию и раскрытию его собственных возможностей. Следовательно, человек (индивид) становясь частью понятия игры питербакет, сам определяет свои задачи, цели и мечты.

Ключевые слова: питербакет, расширение прав и возможностей игрока, эмпатическая коммуникация, самопознание, существование, тренер.

EMPATHIC COMMUNICATION AS A MEANS TO PLAYER EMPOWERMENT AND BRINGING ABOUT HIS SELF-DISCOVERY AND PROPER EXISTENCE IN THE PERSPECTIVE OF THE NOTION OF THE PITERBASKET GAME

TADEUSZ HUCIŃSKI, KAROLINA WILCZEWSKA, TOMASZ WILCZEWSKI

Koszalin University of Technology, Educatum, ul. Wroclawska 49D / 38, 15-644, Białystok, Poland

Abstract. The following article explores a coach's actions, who creates the player by means of applying the empathic communication, taking advantage of the notion of the Piterbasket game. A host of the coach's actions and mechanisms is aimed at empowering the trainee, that is endowing him with social values that will be helpful in acting effectively in adult life as well as leading to self-discovery and getting to know his predispositions. Consequently, the person who becomes part of the notion of the Piterbasket game determines his tasks, goals and dreams himself.

Key words: Piterbasket, trainee empowerment, empathic communication, self-discovery, existence, the Coach.

Introduction. Piterbasket is becoming increasingly popular domestically, in Europe and around the world. Its values social-wise encourage more and more scientists to explore the subject. The possibilities of delving into empathic values must be examined because they may have significance in other areas of life. The specification of the game itself, which imposes limits on dribbling the ball, eliminates egotistical behaviour and shapes empathic values. The player passes the ball many times in Piterbasket, thanks to which everything he does requires evaluation of his team mate's readiness for joint action.

On top of this, if we add the coach's proper approach to it, his knowledge and skills regarding empathic communication and the player's empow-

erment, Piterbasket becomes a perfect tool for shaping a young man's personality.

The purpose of the article. The main purpose of the authors of the article is to present the means and significance of empathic communication thanks to participating in Piterbasket. Conducting proper communication is supposed to let the player have an inner dialogue with himself and enable him to discover himself, and in consequence: self-realization in everyday existence. The knowledge contained in the following article constitutes the basic tool for shaping proper conduct in life, thanks to which a Piterbasket player will achieve fulfilment, satisfaction and self-realization throughout his entire life.

Empathic communication. One of the basic competence of a Piterbasket coach is managing the interaction with the other person, which is supposed to bring about an inner dialogue, perceived as an ability and propensity to conscious reflection on one's own, inner world of impressions, needs and emotions. In communication inner dialogue plays a key role because it is the basis of effective management of every interaction [4].

In order to bring about an inner dialogue in our interlocutor, it is essential that we speak with him using empathic communication, which is understood as a process of information exchange aimed at empowering them, getting to know them, discovering them and accepting mutual needs and feelings. It comes down to reaching inner states and fathoming their true nature. The aim of empathic communication is to bring about an inner dialogue, and the coach's task is to conduct the communication with the player in such a way that he is put (and left) in a situation in which he analyses his own experiences and emotional states [5].

Children and youth have a propensity to carry out an inner dialogue directed at the past, which results in blaming oneself or others for the situations that already happened. We know from experience that Piterbasket may be the tool which takes advantage of instantaneous changes on the court in order to eliminate such behaviour. Such an inner dialogue most frequently results in negative reactions which lead to lowering self-confidence and bringing on anxiety disorders. It must be kept in mind that the basis of an effective inner dialogue is the ability to direct one's thoughts on the right track. Appropriate conditions for an effective inner dialogue can exist only when one is focused on the present moment ("right here, right now") as well as goals which had been set and tasks which result from them [4].

The basic principles of effective inner dialogue:

1. Eliminating the sense of self-blame for situations from the past;
2. Eliminating the sense of blaming others for situations from the past;
3. Focusing on the present moment ("right here, right now");
4. Introducing goal-oriented motivation;
5. Introducing motivation and concentration directed at tasks resulting from the set goals (autonomous positive ego).

Three steps to effective empathic communication from the perspective of inner dialogue.

Step 1 – empowering the partner. The basis of effective communication is for the Coach to create circumstances of the partner empowerment during a match, training session or everyday conversation. It is essential to strive to create a situation in which the partner is the subject which is the centre of communication and further course of action.

This stage requires questions:

- 1). "Why?",
- 2). "How?", "How do you think you did?", "How do you want to change that?"
- 3). "How do you think you did in it?"
- 4). "Which solution do you choose?" (A question to the team).

After asking the questions, the coach expects the answers but doesn't comment on them. The partner must be left with his answers in the inner dialogue, e.g. after an unsuccessful play. At this stage, offering answers, reciprocating remarks (commenting on them) or trying to compromise leads to the subjugation of the partner, which is counter-productive to empowering him.

An empowered player (or team) on the other hand takes responsibility, decision-making and risk, achieves self-realization and self-assessment. The development of self-realization of an empowered player and/or team constitutes the main psychopedagogical and educational role in sport. [4].

Step 2 – Patient awaiting and acceptance for inner dialogue.

The goal of the first step is empowering the partner and letting him be with his inner dialogue. Being left alone with one's answers and emotions provokes the confrontation of the player with his experiences and emotional state. The empowered individual experiences his answers emotionally and when he feels the need, he strives to have a conversation with the coach. Achieving the sense of need for further conversation is crucial for effective empathic communication from the perspective of inner dialogue.

In the second step the player strives for conversation, and the coach's job is to be ready to listen to him. Then the coach must not refuse to hear him out or reject him in any other way. It is important that the coach make use of his gestures and mimics (without words) to express acceptance for the effort that the player puts in his own inner dialogue.

Step 3 – conversation and setting goals. The coach should have a conversation with the player in a place free of external stimuli and only when the player expects it because he expressed a need for conversation before. During the conversation the coach makes use of key words and phrases which are supposed to stimulate the player's inner dialogue and channel him into tasks and cooperation. The tasks and goals must come from the player (and not the coach); the player must feel that the tasks stem from his needs and goals. As a result of communication conducted in this way, the coach should expect progress from the player regarding his inner dialogue. The progress achieved in this way results in eliminating the player's inner fears as well as building up on his self-esteem and self-confidence.

It must be borne in mind that empathic communication from the perspective of inner dialogue is a process and as such requires great patience and acceptance. Immediate effects are not to be expected; it's a long-term operation. In the event of non-existent or insufficient progress and persistent emotional instability as well as vacillation in terms of tasks and goals (fearing changes and decreased self-motivation), further measures must be implemented.

Additional measures in empathic communication from the perspective of inner dialogue. The coach continues to endeavour to have a conversation with the player and applies communication in step 1, except now he adds 1-2 sentences which were prepared beforehand and are introduced into the player's inner dialogue. The sentences should inform the player what is in the way to his self-realization (they should never be judgemental or refer to the past). Subsequently the coach follows steps 2 & 3. In professional sport, compromise and dialogue are possible only if both parties have the impression that they are right after the encounter. Far-reaching psychopedagogical effects of empathic communication from the perspective of inner dialogue. Sport – even on the top-class level – should always have pedagogical ambitions, and its ultimate goal (apart from the strictly sports ones) should include comprehensive development of the individual and endeavour to be “somebody” in the process of self-realization. Apart from actual effectiveness, empathic communication from the perspective of inner dialogue carries with itself enormous addition-

al values. It makes you sensitive to others, brings happiness at coping with difficult situations (e.g. in the team), and allows one to create interpersonal (inner) awareness. Moreover, it provides knowledge about oneself which constitutes the base to further development of interpersonal skills. Great competence in them allows one to spark off a positive reaction in dealing with other people, enables to control oneself and people around you, and makes one feel that other people see you “the way you would like to be seen”. It opens the door to mature humanity and being rid of anxieties as well as puts faith in oneself which is indispensable to following your own life path (the path of self-realization) [4].

The hazards of non-empathic communication. Experience suggests that degeneration of creativity is the biggest mistake of non-empathic communication. Individuals deprived of the possibility to act based on their own truth and needs become degraded to the primal need of consumption and in effect play the reconstructive (servile) role in the social context (the players effect the coach's vision, not theirs.) A mechanism of seeking acceptance for one's own actions in other people's eyes is formed. Players play for the coach's and other people's praise and admiration, in fact not being themselves (they don't act based on their own needs and feelings). They gradually become addicted to flattery and admiration of others through which they lose the genuine capacity to decide about themselves and they become “slaves / hostages” of other people's impressions and needs. They develop their own identity against the nature, a feeling of shame appears while the feeling of self-esteem and dignity disappears. In difficult (extreme) situations they're not able to distinguish themselves. Consequently they turn away from others and go around like “mad dogs” [3,4].

The coach's challenge. The moment of offering an answer in empathic communication from the perspective of inner dialogue is specific because it creates the temptation to impose one's own views and opinions on the partner. It is paramount that the coach should not yield to this temptation and while offering the answer to the player he should not enrich his own plan (goals, tasks), but the player's. The coach must decide first in his own inner dialogue whether he's capable of enriching the player's plan. If he's not, he should refrain from offering the answer (strong empathy concerning task

and goal attainment), otherwise he will be feeding his own ego at the expense of the player's ego.

While carrying out empathic communication from the perspective of inner dialogue, different questions about the essence of the coach's particular conduct can be raised.

The simplest answer to: Why is the "Why?" question posed is contained in the following statement: "Because the coach wants you to think about it the way you want to, not the way you are supposed to think about it" [4].

With that being said, it must be emphasized that in the game of Piterbasket any scheme imposition perceived as the coach's suggestion is futile for several reasons. Firstly, no measurable results in the effectiveness of the game are present; any play in this sport is based on a situation in which the player is playing one on one in the offence and gains advantage over the defender, is one step ahead and finishes the play scoring a basket. Secondly, the fact that the scheme is imposed causes the player not to realize his full potential and his entire value may be screened by actions he is not the author of. Furthermore, technical aspects such as the game's variables also play a role here. The specification of the game brings about a situation in which the player can – at any time – change his mind, alter the course of the action and throw the ball from a different position. As we can see, it's erroneous for the coach to impose schemes and its ramifications may cause an inner conflict in players.

The role of the coach in Piterbasket takes on a huge value because through a process of training and participation in sports competition, a player develops his empathy and cooperation skills to a greater extent than in the case of standard basketball, at the same time limiting his egotistical propensities.

Self-discovery. Self-discovery must be perceived as one's own identity which should be evoked on one's own. Owing to such a conduct we discover our talents, we seek our disposition, we recognize our possibilities in order to realize our full potential in life. These values constitute fragments of the entity that was created for you by someone you believe in. Self-discovery is aimed at finding one's own plan and enforcing it [2].

The problem of the contemporary world regarding personal development is the fact that our thinking and goals – oft-times even dreams – are shaped by others (family, friends, bosses,

coaches) and don't take roots in ourselves. The outcome of such approach is as follows [4]:

1. We accept someone's standpoint in reference to ourselves – we become a victim of opinion, flattery and comparison, our actions cease to be creative and become imitative.

2. We execute the conceptions of others and we make their dreams come true – not ours. Our existence consist in satisfying other people's needs. A coach that behaves like a tamer and manages his team without empathic communication uses the players for his purposes.

3. We are faced with an illusion about ourselves (we do not live according to our own true values) – it's quite possible that the coach puts a player on a position he is not psychologically predisposed for at all. In this way the imposed value becomes his own even though he never knowingly gave his consent to it.

4. We take part in a rat race (subjugation by means of external factors) which is caused by the constant desire for reward and acclaim. A player led in this way is deprived of the impression of his own progress, the only things he must account for are victories and medals.

Having said that, it must be concluded that in the game of Piterbasket the coach's actions should have a value-building quality for players. The specification of the game should always make the player come to his own decisions and take responsibility for them. In order for the player to show his full potential, the coach shouldn't judge or compare. Instead he ought to talk with him emphatically, take his perspective into account, put himself in his shoes and create situations for the player, not for himself. The method to lead a player in this way is to let him make mistakes, as exemplified by the old Polish saying: "Let's learn from mistakes". Owing to that, the player reaches an inner dialogue and settles everything himself. The coach merely predicts situations and acts indirectly. This state can be described as: the less the coach, the more of him.

A person without self-discovery becomes a slave, his full potential is blocked because he doesn't know his destiny and thus he is doomed to life in mediocrity, that is life without taking the trouble on one's own accord which leads to happiness [2]. Taking part in Piterbasket helps every participant build self-esteem.

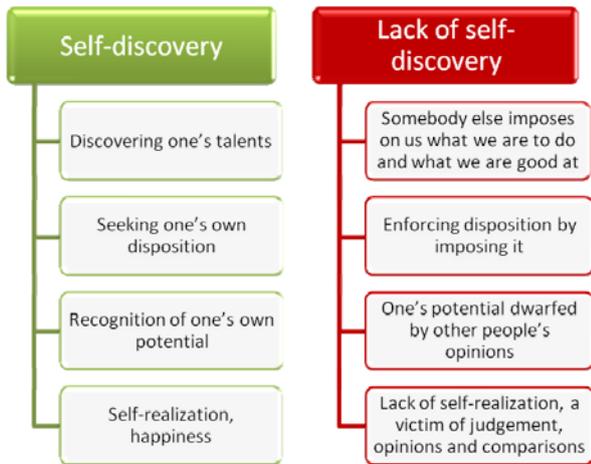


Chart 1. The differences in self-realization based on self-discovery

Every coach imposes tactical schemes during the game, imposes the course of action. If they are not suited to the player, it will only lead to building negative feelings in him, and in the long run to shaping him into someone he truly is not. Therefore the coach doesn't pass opinions about the player, he leads him so that he can be aware of his own actions by means of setting an inner dialogue in motion. A host of variables in the game of Piterbasket allows the player – at any time – to change the course of action, the pace of the game and make an attempt to throw the ball from a different position, hence imposing schemes on the team is erroneous and its consequence can lead to the inner conflict in the players [4].

Existence. If self-discovery is the essence of life, it is preceded by existence, that is living on the level of basic human needs (eating, sleeping, basic activities). The process of forming identity begins during existence, thus we have the choice of remaining on the level of existence and being a victim of judgement, opinions and comparison or realizing one's own identity, that is **being closer to who we are** [5,7].

Self-discovery has two dimensions. The first is reflecting on oneself: what we would do in a particular situation. It is facilitated by various psychological tests which include questions such as: am I good?, do they like me?, what can I do? At this stage, however, we are merely an element of illusory world. The second dimension directs us at real actions in real life while taking various steps. The way to achieve this is an attempt at different

activities and commitments, which is possible thanks to taking part in Piterbasket.



Chart 2. Two ways to self-discovery

Taking the path to self-discovery, we give ourselves a choice. Two questions are important: What is good, and what is bad, but only when you are faced with a real situation. When it's time to make the choice, our propensities, flaws, blemishes, and habits come into play. The basic mistake is taking the easy way out. Faced with a choice, we should always take the hard way out in order to understand ourselves, take a step forward, make headway, know what we are capable of in a difficult situation as well as achieve emotional flow [1]. "You must often sacrifice too much in order to discover yourself" T. Huciński.

A practical example of building social values in children and youth is dribbling which must be limited every now and again. Even though it's allowed in every form it must only be used in the event of impossibility of passing the ball to a team mate. At this point, it's important to mark the advantage in the psycho-social aspect because every pass makes for development of mutual relationship between team mates, getting to know each other and that is the "hard way out". Dribbling, on the other hand, satisfies the player's egotistical needs, he doesn't need to take into account his partner's needs, thus deriving satisfaction on the lowest level and doesn't go deeper.

Greater effort and sacrifice is directly proportional to the level of satisfaction we can gain. For this reason passing plays a crucial role in building social values in children and youth; because it's more difficult than dribbling. In order for the pass to be carried out properly, the player must weigh up many variables and have the necessary

technical skills to succeed in passing. These are, among others: team mate's readiness to catch the ball, weighing up one's own readiness, observation of the whole court, getting the rhythm and pace of the play. Many years of empathic approach, which Piterbasket requires, turn into a greater competence of managing oneself, the partner, a group and extreme situations [4].

Social effects of participation in Piterbasket from the perspective of self-discovery and existence:

1. The player is capable of adapting to the surrounding world,
2. The player is able to find a place for himself in this world,
3. By means of self-management, the player has time to confront his own ego (inner dialogue),
4. The player is capable of coping with his weaknesses and taking the hard way out.

The coach's role in Piterbasket is managing the players in such a way that they don't match their own reality to what others want. Throughout a long-standing training the player acquires social skills and ability to have control over people around him; he discovers himself through his own actions. Such approach makes it possible to have a genuine influence on what is happening around you, and what you want to say will be said for you by others.

All this requires a huge amount of self-development, handling one's emotions and weaknesses. It also involves suffering and anxiety, but mastering oneself gives independence from the world (autonomy). Conducting an inner dialogue, you are independent from the world even though you live in it [9].

Methods of self-management:

1. Emotional instability stands for seeking one's own potential, the ability to manage in real situations, connected with our passions and interests, aimed at developing self-confidence and self-control and achieving independence and autonomy.
2. Acting according to yourself means taking steps which are true to yourself, and not to some imposed patterns which others put forward to us. Withstanding pressure.
3. The foundation to everything is getting to know oneself in a real situation, and not thinking

about it. Owing to this, we understand and accept ourselves. Consequently, all situations we come across determine our progress or lack of it [6].

Participation in Piterbasket may spark off self-development, it discovers and evokes one's full potential as well as enables self-discovery but only when the coach doesn't deprive the player of his experiences and doesn't impose his willpower and sets free what's best in the player (his empowerment). Through such approach sport becomes a tool to the development of personality and enables leading life in real world. This way of thinking and conduct does not lead to stressful situations, and the child becomes creative, readily seeks undertakings which can give him satisfaction.

Another goal of participation in Piterbasket is self-realization. Owing to many years of experience the player will achieve a high level of satisfaction from life in which he will never be a victim of judgement and comparisons with others. If this aspect is not developed, an adult person is frequently dissatisfied with himself. He worries he hasn't achieved as much as others and forgets that he was bestowed with a different potential that he must set free in himself [4,8].

Piterbasket enjoys the status of a social category because participation in it is rid of rivalry prompted by external factors. It is for this reason that players can feel they are making headway through setting tasks and goals themselves, which leads to making dreams come true [4].

To sum up, we contend that the above-mentioned justifications contained in the article should encourage many people of different ages and walks of life to participate in this sport. Participation in it, joint activities, matches and tournaments allow one to develop one's own values, which translates to success in every sphere of our actions. Thus, we spare no effort and we count on a sustainable development of Piterbasket in Europe and worldwide. So far we have carried out a number of workshops and tournaments in which we aim at training a cadre of coaches who will readily and understandingly disseminate the conception and advantages coming from the game of Piterbasket without failing to apply the aforementioned psycho-pedagogical aspects.

Литература

References

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Csikszentmihalyi M., <i>Przeptyw</i>, Biblioteka Moderato-ra: Taszów, 2005. 2. Csikszentmihalyi M. <i>Urok codzienności. Psychologia emocjonalnego przepływu</i>. Warszawa, 1998. 3. Gut R., Piegowska M., Wójcik B. <i>Zarządzanie sobą. Książka o działaniu, myśleniu i odczuwaniu</i>. Wydawnictwo Difin. Warszawa, 2008. 4. Huciński T. <i>IMOPEKSIS Psychopedagogiczna metoda zarządzania sobą, grupą i sytuacją stresową</i>. Koszalin: Wydawnictwo Uczelniane Politechniki Koszalińskiej, 2015. 5. Jarymowicz M. <i>Psychologiczne podstawy podmiotowości</i>. PWN Katowice, 2009. 6. Kołakowski L. <i>2006 rok za Waldemarem Łysiakiem art. Względem prawdy, Uważam Rze</i>, 2006. 7. Krawczyński M. <i>Spójność grupowa a dojrzałość społeczna. Studia z psychologii sportu</i>. Gdańsk, 1995. 8. McGrath H., Edwards H. <i>Trudne osobowości. Jak radzić sobie ze szkodliwymi zachowaniami innych oraz własnymi</i>. Poznań, 2010. 9. Riley P., <i>Zwycięzca w każdym z nas, Centrum Kreowania Liderów</i>, 1993. | <ol style="list-style-type: none"> Csikszentmihalyi M, <i>Przeptyw</i>, Biblioteka Modera-tora: Taszów; 2005. Csikszentmihalyi M, <i>Urok codzienności. Psychologia emocjonalnego przepływu</i>. Warszawa; 1998. Gut R., Piegowska M., Wójcik B. <i>Zarządzanie sobą. Książka o działaniu, myśleniu i odczuwaniu</i>. Wydawnictwo Difin. Warszawa; 2008. Huciński T. <i>IMOPEKSIS Psychopedagogiczna metoda zarządzania sobą, grupą i sytuacją stresową</i>. Koszalin: Wydawnictwo Uczelniane Politechniki Koszalińskiej; 2015. Jarymowicz M. <i>Psychologiczne podstawy podmiotowości</i>. PWN Katowice; 2009. Kołakowski L. <i>2006 rok za Waldemarem Łysiakiem art. Względem prawdy, Uważam Rze</i>; 2006. Krawczyński M. <i>Spójność grupowa a dojrzałość społeczna. Studia z psychologii sportu</i>. Gdańsk; 1995. McGrath H, Edwards H. <i>Trudne osobowości. Jak radzić sobie ze szkodliwymi zachowaniami innych oraz własnymi</i>. Poznań; 2010. Riley P. <i>Zwycięzca w każdym z nas, Centrum Kreowania Liderów</i>; 1993. |
|--|--|

Раздел III

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА
И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ**

УДК: 612.014.421

DOI: 10.12737/20445

**УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛАЗЕРОФОРЕЗА И
ЭЛЕКТРОИОНОФОРЕЗА**

А.С. САЗОНОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, Е.А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300012

Аннотация. В работе изучены глубина и скорость проведения красящего вещества (метиленовой сини) через плотную органическую оболочку (яблочную кожуру) в глубжележащие слои. Используются методы электроионофореза (анафореза, катафореза), лазерофореза (красным, зеленым светом), измерялось электрическое сопротивление биоматериала омметром. Используются различные комбинации способов введения. Экспериментальная работа актуальна для разработки технологии транскутанного проведения лекарственных и биологически активных веществ в организм человека. Константирована различная глубина проведения красящего вещества через плотную органическую оболочку, что зависело от типа используемых устройств – *электроионофореза (катафореза, анафореза)*, или лазерного воздействия (красным или зеленым светом), и от их сочетания между собой. Свободная диффузия красителя без использования технических устройств активации проведения – обеспечивает в 10 раз меньшую проницаемость красителя вглубь.

Ключевые слова: электроионофорез, катафорез, анафорез, лазерофорез.

DEVICES FOR EXPERIMENTAL RESEARCH OF LASER- AND ELECTROIONOPHORESIS

A.S. SAZONOV, A.A. KHADARTSEV, E.A. BELYAEVA

Tula State University, Medical Institute

Abstract. The research studied the depth and speed of the coloring substance (methylene blue) through the dense organic shell (apple peel) in the deeply lying layers. The used methods were electroionophoresis (anaphoresis, cataphoresis), laser phoresis (red, green), as well as the electrical resistance of the biomaterial ohmmeter and the different combinations of administration ways. Experimental work is relevant to the development of the technology of transcutaneous administration of drugs and biologically active substances in the human body. The authors noted the different depths of the coloring material through the dense organic shell, which depended on the type of devices - *electroionophoresis (cataphoresis, anaphoresis)*, or laser treatment (red or green), and their combination with each other. Free diffusion of the dye without the use of technical activation of devices delivers 10 times less dye penetration depth.

Key words: electroionophoresis, cataphoresis, anaphoresis, laser phoresis.

Введение. В зависимости от способа транспортировки частиц дисперсной фазы коллоидных или белковых растворов различают *электроионофорез, лазерофорез, фонофорез* и введение через кожу и слизистые лекарственных ионов электростатическим методом [1-5].

Электрическое сопротивление сухого неповрежденного участка кожных покровов явля-

ется величиной переменной зависящей от многих неконтролируемых факторов (толщина эпидермиса, потливость и др.) и находится в диапазоне от десятков Ом (Ω) до сотен килоом ($k\Omega$). При *электрофорезе* лечебное вещество наносится на прокладку электродов и под действием электрического поля проникает в организм через кожные покровы. Повышение на-

пряжения на электродах вызывает пропорциональный рост протекающего тока. Наступает момент, когда пропорциональность нарушается, и незначительное приращение напряжения вызывает лавинообразное увеличение тока многократно превышающий ток деструкции. В тканях образуется ионный канал с сопротивлением несколько десятков Ω и временем рекомбинации канала несколько миллисекунд.

Стабилизация тока в фазе ионного пробоя довольно проблематична. Перспективным является предварительное формирование ионного канала с последующим дозированным переносом заряженных частиц лекарственного вещества. Это возможно импульсным лазерным излучением красного (ближнего) инфракрасного диапазона, или короткими, но мощными электрическими импульсами.

Проблемы трансдермального ввода лекарственных веществ, смесей и гелей методом классического электроионофореза постоянным током общеизвестны. Это низкий болевой порог, возникающий при определённой плотности тока. Просматриваются несколько путей существенного подъёма болевой порога.

Одним из таких путей является изменение характеристик тока. Ток ионофореза должен характеризоваться постоянной составляющей, величина которой не должна превышать рекомендованные значения для электрофореза. Ток должен быть импульсным, длительностью меньше минимального времени реакции рецепторов на внешнее раздражение. Временной интервал между импульсами должен быть достаточным для релаксации клеток. Амплитудное значение импульсного тока ограничивается только порогом, при котором наступает разрушение клеток.

Другой путь – увеличить плотность тока охлаждением тканей (*криофорез*), или предварительно ввести методом *электрофореза* анестезирующие вещества.

Для проведения экспериментов на биологических объектах и набора статистических данных с целью определения оптимальных режимов диффузии испытуемого вещества были разработаны несколько макетных аппаратов серий «LF» (*лазерный ионофорез*) и «JF» (*электроимпульсный ионофорез*) с широким набором функций и режимов ионофореза.

LF-01 – аппарат с программным управлением частотой лазерных импульсов (0.4-2 кГц) и плотностью мощности излучения (10-100%). Излучатели ЛТИ-120: длина волны излучения 890-920 нм, P имп. – 10 Вт, T имп. – 100 нс; По-

лярность импульсов: – положительная на канале *анафореза* и отрицательная на канале *катафореза*. Диапазон изменения импульсного напряжения 30-64 В.

LF-02 – многофункциональный аппарат, способный выполнять следующие функции: лазерный ионофорез; амплипульсотерапию; нейро- и миостимуляцию; ионизацию лекарственных веществ, смесей и гелей аэроионами.

JF-01 – аппарат *анафореза* с программно-управляемой частотой следования импульсов ионизации и стабилизации постоянного тока при *электрофорезе*. Установка комфортной величины тока – по субъективным ощущениям.

JF-02 – аппарат *катафореза* с программно-управляемой частотой следования импульсов ионизации и стабилизации постоянного тока *электрофореза*. Установка комфортной величины тока – по субъективным ощущениям.

JF-03 – обеспечивает широтно-импульсную модуляцию импульсов ионофореза и возможностью переключения режимов работы с «*анафореза*» на «*катафорез*».

JF-04 – аппарат с возможностью изменения в широком диапазоне длительности импульсов ионофореза и регулировки тока балластным сопротивлением на ручке излучателя.

JF-05 – аппарат с отдельным управлением амплитудного значения импульсного тока и постоянной составляющей *электрофореза*.

JF-06 – аппарат с возможностью регулировки амплитудного значения биполярных импульсов ионофореза. Предназначен для ионофореза веществ со свободными ионами как положительной так и отрицательной полярности (например – бишофита).

Цель работы – установить глубину проникновения (при свободной диффузии, *лазерофорезе* и *ионофорезе*) метиленовой сини $C_{16}H_{24}ClN_3O_3S$ в растительную органическую среду.

Объекты и методы исследования. Эксперименты проводились с применением аппаратов LF-02 и JF-03. Для изучения глубины проникновения красителя (метиленовой сини $C_{16}H_{24}ClN_3O_3S$ при свободной диффузии, *лазерофорезе* и *электроионофорезе*) – использовалась органическая растительная среда (зимние сорта яблок). Осуществлялся фото- и видеоконтроль результатов, измерение электрического сопротивления органической среды омметром.

Результаты и их обсуждение. При диффузии через поверхность, плотность которой превышает плотность сердцевинки в 30-40 раз, электрическом сопротивлении переходного барьера

1,0-1,6 мОм – средняя глубина проникновения составила 0,2-0,3 мм за 20 минут (рис. 1).

При диффузии в рыхлой сердцевине, электрическом сопротивлении участка 25-30 кОм – средняя глубина проникновения увеличилась до 1,5-1,8 мм за 20 минут.

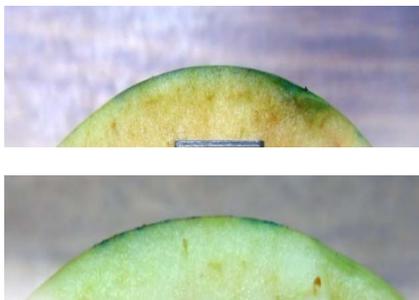


Рис. 1. Диффузия через поверхность, плотность которой превышает плотность сердцевины в 30-40 раз, с электрическим сопротивлением переходного барьера 1.0-1.6 мОм

При электрофорезе (катафорезе) через поверхность с электрическим сопротивлением переходного барьера 25-30 кОм (рис. 2), – средняя глубина проникновения составила 2,0-2.5 мм за 20 минут.



Рис. 2. Катафорез через поверхность с электрическим сопротивлением переходного барьера 25-30 кОм

При проведении электрофореза (анафореза) в среде с электрическим сопротивлением переходного барьера 20-25 кОм (рис. 3) – средняя глубина проникновения равнялась 5,0-6,5 мм за 20 минут.

При импульсном анафорезе, без постоянной составляющей, электрическом сопротивлении переходного барьера 3-5 кОм (рис. 4) – средняя глубина проникновения составила 3-4,5 мм за 20 минут.

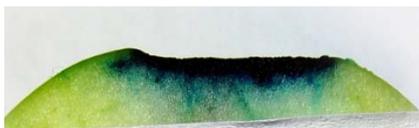


Рис. 3. Анафорез в среде с электрическим сопротивлением переходного барьера 20-25 кОм

При импульсном катафорезе, вводе без постоянной составляющей, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3-5 кОм –

средняя глубина проникновения равнялась 10-12 мм за 20 минут.



Рис. 4. Импульсный анафорез, без постоянной составляющей, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3-5 кОм

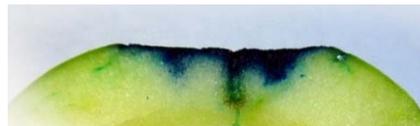


Рис. 5. Импульсный катафорез, ввод без постоянной составляющей, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3-5 кОм

При проведении электроионофореза с постоянной составляющей и ионизацией зеленым полупроводниковым лазером 535 нм, электрическом сопротивлении переходного барьера 4-5 кОм – средняя глубина проникновения 15-16 мм за 20 минут.



Рис. 6. Электроионофорез с постоянной составляющей и ионизацией зеленым полупроводниковым лазером 535 нм, при электрическом сопротивлении переходного барьера 4-5 кОм

При электроионофорезе с постоянной составляющей и ионизацией красным полупроводниковым лазером 535 нм, электрическом сопротивлении переходного барьера 3,5-4 кОм – средняя глубина проникновения 18-20 мм за 20 минут.



Рис. 7. Электроионофорез с постоянной составляющей и ионизацией красным полупроводниковым лазером 535 нм, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3,5-4 кОм

Электроионофорез с постоянной составляющей и одновременной ионизацией красным полупроводниковым лазером 890 нм и электрическими импульсами при электрическом сопро-

тивлении переходного барьера 3,5-4 кОм – средняя глубина проникновения составила 18-20 мм за 20 минут.



Рис. 8. Электроионофорез с постоянной составляющей и одновременной ионизацией красным полупроводниковым лазером 890 нм и электрическими импульсами при электрическом сопротивлении переходного барьера 3,5-4 кОм

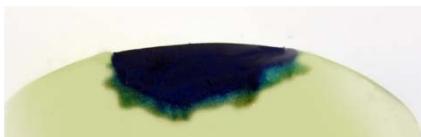


Рис.9. Электроионофорез с постоянной составляющей и одновременной ионизацией зелёным полупроводниковым лазером 535 нм и электрическими импульсами, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3,5-4 кОм

Электроионофорез с постоянной составляющей и одновременной ионизацией зелёным полупроводниковым лазером 535 нм и электрическими импульсами, при электрическом сопротивлении переходного барьера 3,5-4 кОм – средняя глубина проникновения достигала до

20-25 мм за 20 минут.

Величина тока электроионофореза в биологических тканях зависит от многих неконтролируемых факторов и, следовательно, является непредсказуемой величиной. Закон изменения тока от приложенного напряжения до определенного значения имеет линейный характер, но с приближением к порогу ионизации биологических тканей приобретает стохастический нелинейный характер, что делает невозможным предсказание величины тока при изменении напряжения. Субкороткие импульсные токи с плотностью на порядок превышающие плотность тока возникновения ионизации решают проблему образования стабильного канала транспортировки лекарственных веществ в глубину тканей.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различной глубине проникновения красящего вещества (метиленовой сини) через плотную органическую оболочку, что зависит от типа используемых устройств – для электроионофореза (катафореза, анафореза) и для лазерного воздействия (красным или зеленым светом), от их сочетания между собой. Свободная диффузия красителя без использования технических устройств проведения – обеспечивает в 10 раз меньшую проницаемость красителя вглубь.

Литература

1. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Изменения гемодинамики у больных сахарным диабетом II типа при лазерофорезе янтарной кислотой // Терапевт. 2012. № 6. С. 18–21.
2. Григорьев А.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Виноградова О.Л. Электrolазерная миостимуляция и лазеро-форез биологически активных веществ в спорте: методическое пособие. 2-е изд. Испр. и доп. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2006. 16 с.
3. Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова И.В., Хадарцев А.А., Митрофанов И.В. Лазерофорез биологически активных веществ и электромиостимуляция в восстановительной медицине при спортивных травмах // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2005. № 1. С. 24–27.
4. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тулский полиграфист», 2001. 120 с.
5. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 92–95.

References

- Andreeva YuV, Khadartsev AA. Izmeneniya gemodinamiki u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy. *Terapevt.* 2012;6:18–21. Russian.
- Grigor'ev AI, Khadartsev AA, Fudin NA, Vinogradova OL. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i lazero-forez biologicheskii aktivnykh veshchestv v sporte: metodicheskoe posobie. 2-e izd. Ispr. i dop. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2006. Russian.
- Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova IV, Khadartsev AA, Mitrofanov IV. Lazeroforez biologicheskii aktivnykh veshchestv i elektromiostimulyatsiya v vosstanovitel'noy meditsine pri sportivnykh travmakh. *Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noy meditsiny.* 2005;1:24-7. Russian.
- Kupeev VG, Khadartsev AA, Troitskaya EA. Tekhnologiya fitolazeroforeza. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2001. Russian.
- Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012;1:92-5. Russian.

УДК: 612.821

DOI: 10.12737/20446

**БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ
ХАОСА-САМООРГАНИЗАЦИИ**

В.М. ЕСЬКОВ*, Ю.П. ЗИНЧЕНКО**, О.Е. ФИЛАТОВА*, А.Н. ВЕРАКСА**

* *Сургутский государственный университет, Институт естественных и технических наук,
пр. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия*

** *МГУ имени М. В. Ломоносова, Ленинские горы, ГСП-1, Москва, 119991, Россия*

Аннотация. Отмечая 120-летие со дня рождения Н.А. Бернштейна, авторы сформировали пять основных направлений развития идей Бернштейна (в виде «повторение без повторений») в области психологии и психофизиологии. К этим пяти направлениям относятся: проблема в организации произвольных и непроизвольных движений, проблема оценки холодового стресса, проблема психофизиологии анализаторов, проблема влияния экофакторов среды на психические функции и проблема моделирования движений (в частности, болезнь Паркинсона). Все эти пять проблем имеют фундаментальное значение для психологии и биофизики движений, т.к. переводят эти науки в область точных (в количественном отношении) наук. Подчеркивается ошибочность представлений трёх нобелевских лауреатов (J.A. Wheeler, I.R. Prigogine и M.Gell-Mann) в их попытках описывать сложные биосистемы в рамках динамического хаоса. Системы третьего типа не объект традиционной науки.

Ключевые слова: хаос, психофизиология, эффект Еськова-Зинченко.

**BIOPHYSICAL PROBLEMS OF MOVEMENTS ORGANIZATION ACCORDING TO THEORY OF
CHAOS-SELF-ORGANIZATION**

V.M. ESKOV*, Y.P. ZINCHENKO**, O.E. FILATOVA*, A.N. VERAKSA**

* *Surgut State University, Institute of natural and technical Sciences,
Department of Biophysics and neural Cybernetics. Lenina, 1, Surgut, 628400, Russia*

** *Moscow state University named after M. V. Lomonosov, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia*

Abstract. In honor of the 120th anniversary of the birth of N.A. Bernstein, the authors have formed five main directions of development of the Bernstein's ideas of (as "repetition without repetition") in the field of psychology and psychophysiology. These five areas include: difficulties in the organization of voluntary and involuntary movements, the problem of estimation of cold stress, the problem of psychophysiology of analyzers, the influence of ecofactors environment on mental functions and the problem of modeling movements (in particular, Parkinson's disease). All five of these issues are of fundamental importance for psychology and Biophysics of the movements, because translating these Sciences into the region of exact (quantitative) Sciences. The authors highlight the fallacy of the views of three Nobel laureates (J.A. Wheeler, I.R. Prigogine and M. Gell-Mann) in their attempts to describe complex biological systems in the framework of dynamical chaos. Systems of the third type are not the object of traditional science.

Key words: chaos, psychophysiology, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. В физиологии движений, психофизиологии и психологии *высшей нервной деятельности* (ВНД) до настоящего времени существует ряд проблем, весьма сложных и поэтому мало изученных в рамках традиционных *детерминистского и стохастического подходов* (ДСП). Наши исследования посвящены изучению целого ряда таких проблем, среди которых особым образом выделяются пять: 1) понятие

произвольных и непроизвольных движений (их идентификация и моделирование); 2) оценка стресса и эффективности закаливания по параметрам тремора или теппинга; 3) индификация эмоционального статуса испытуемого по параметрам ТМГ; 4) стохастика и хаос в изучении сенсомоторных реакций (оценка сенсорных систем); 5) доказательство возможности математического моделирования произвольных и

непроизвольных движений, а также различных патологических режимов в организации движений. Именно эти пять проблем (или направлений развития психологии) составляют основу понимания сложности организации любых биосистем – *complexity*, сложности организации и функционирования *центральной нервной системы* (ЦНС) в организации движений ВНД в жизнедеятельности человека [4-7,10-14].

Мы понимаем, что каждая из этих пяти проблем уже является весьма значимой и в определенном смысле лидирующей, если мы ставим задачи изучения особенностей ВНД в организации движений. Но все эти проблемы кратко усложняются, если мы будем пытаться их изучать с позиций регистрации каких-либо параметров тремора или теппинга с позиций традиционной науки, основанной на ДСП. В современной физиологии и психофизиологии укрепилось твердое мнение, что тремор весьма сложно описывать в рамках детерминистского или стохастического подходов, которые доминируют сейчас в биологии и медицине. В этой связи современная психология и физиология дистанцируются от изучения тремора и тем более в аспекте его практического использования (как индикаторных тестов) в различных разделах психологии и физиологии. Объяснение этому очень простое – невозможно в рамках ДСП выделять какие-либо параметры, которые бы не изменялись непрерывно и могли бы служить индикатором особенностей психики испытуемых или их физиологических состояний гомеостаза [8-13].

Для усиления этого тезиса достаточно напомнить, что прошло почти 70 лет с момента написания Н.А. Бернштейном его выдающейся монографии (об организации движений), но и до настоящего времени никто в мире практически к решению им поднятых проблем так и не подошел. Его феномен «повторение без повторений» так и был оставлен без внимания в физиологии и психологии, а попытка активировать проблему со стороны В.П. Зинченко в 1996 г. [3] (по случаю 100-летия со дня рождения Н.А. Бернштейна) так и осталась без развития. Ситуация ещё более усугубляется из-за осознания, что Бернштейн – это наш соотечественник. Сейчас, после создания третьей парадигмы естествознания и развития *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) становится понятным и

объяснимым, почему мы все (в нашей стране и в мире!) замалчиваем работы Н.А. Бернштейна и не занимаемся развитием его идей. Секрет этой ситуации очень прост – невозможно в рамках ДСП описывать системы, у которых даже начальное состояние $x(t_0)$ невозможно произвольно стационарировать. Вся биомеханика и психофизиология движений сейчас базируется на повторении любого состояния системы $x(t)$. Однако, произвольно задания любой координаты конечности $x_1=x_1(t_0)$ в любой момент времени t – невозможно, эпоха детерминизма и стохастики в медицине, биологии и психологии завершается. Мы вынуждены будем переходить к неопределённости $x(t)$ и к неповторяемости.

1. Психофизиология и биофизика движений – новая наука. Вопросы организации и управления движением в рамках изучения общей и глобальной проблемы физиологии центральной нервной системы и ВНД сразу выходят за пределы современного ДСП. Если учитывать реальность глобальной ДСП – неопределённости (и неповторяемости) любых процессов, то мы будем вынуждены сразу перейти к изучению особых *систем третьего типа* (СТТ) – *complexity*, о которых впервые в 1948 г. заговорил W.Weaver [16]. Однако, вся сложность и необычность в динамике СТТ раскрывается уже после осознания бесполезности и бесперспективности применения ДСП в изучении хаоса СТТ. Одновременно, падают и бастионы динамического хаоса в отношении описания биосистем в рамках интервалов Лоренца. До настоящего времени считалось, что детерминированный хаос Лоренца – Арнольда является вполне адекватным механизмом для моделирования (описания) необычных свойств СТТ, в частности эффектов управления со стороны ВНД различными видами движений. Действительность оказалась иной. Хаос сложных биосистем (у нас это тремор, теппинг, сенсомоторные реакции) не являются динамическим хаосом Лоренца, мы не имеем всех характерных признаков странных аттракторов Лоренца для динамики поведения биомеханических систем, впрочем, и любых других биосистем, начиная с *функциональных систем организма* (ФСО) П.К. Анохина [2].

Три нобелевских лауреата (J.A. Wheeler, I.R. Prigogine и M.Gell-Mann) ошибались в своих публикациях, когда пытались описывать *complexity*, эмерджентные биосистемы (у нас это

СТТ) в рамках динамического хаоса Лоренца – Арнольда. Хаос СТТ, биосистем – *complexity*, это другой хаос, который лежит в основе эффекта Еськова-Зинченко. Этот эффект является дальнейшим развитием идей Н.А. Бернштейна о хаотической организации движений. Однако Бернштейн скорее высказывал гипотезу (и пытался её обосновать) о сложности в организации движений в виде явления «повторения без повторений». Он ввёл понятие совместной организации к разной модальности участия (но и одновременной функциональной автономности) четырёх систем регуляции движений (A, B, C, D), которые в принципе не могут работать в режиме простых повторений. Однако, количественного описания (расшифровки) самого этого понятия (без повторений) ни сам Николай Александрович, ни другие учёные так и не представили. Нет трактовки самого «повторения» (повторения чего, каких характеристик) и нет трактовки понятия «без повторений» (не повторяется что?).

Только после создания третьей парадигмы в естествознании и её аналитической части ТХС мы смогли продвинуться в понимании сложности и невозможности изучения и описания СТТ-*complexity* в рамках традиционной науки, т.е. ДСП. Для понимания всей сложности решения проблемы организации движений пришлось перейти к новым понятиям «статика» (неизменность, тождественность) и «кинематика» (как основа каких либо изменений в биомеханике). В рамках ТХС мы были вынуждены поменять смысл «неизменность» или «стационарность», ввести относительность движений, сформулировать новое понятие «гомеостаза» и «эволюции», раскрыть смысл аналогов принципа неопределённости Гейзенберга (из квантовой механики), рассмотреть границы применимости *термодинамики неравновесных систем* (ТНС) И.Р. Пригожина применительно к СТТ-*complexity* и выполнить ещё целый ряд исследований, которые позволили нам сейчас говорить о другой (третьей) парадигме естествознания и о новой теории в описании особых СТТ-*complexity* в виде ТХС [9-14].

Безусловно, что для физиологии и психологии фундаментальными изменениями являются новые понятия (и понимания) «гомеостаза» и «эволюции» сложных систем – СТТ. Настоящая работа призвана раскрыть одну из важнейших граней ТХС применительно к пси-

хофизиологии и психологии в целом. Речь идёт о том, что гомеостаз *нервно-мышечной системы* (НМС), как важнейший функциональной системы организма человека (согласно теории ФСО П.К. Анохина [1]), невозможно описывать в рамках детерминистских моделей (в рамках функционального анализа) или статистическими функциями распределения $f(x)$. Все эти модели гомеостаза (якобы статического состояния) НМС имеют скорее исторический характер, описывающий разовые, уже совершённые процессы за время Δt_1 . В любой другой интервал времени Δt_2 мы будем иметь другие модели (в виде $y = y(x, t)$) и другие функции распределения $f(x)$. Все *complexity* (СТТ, эмерджентные системы) находятся в хаосе изменений их вектора состояния $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$. Движения этого вектора $x(t)$ в фазовом пространстве состояний всегда происходит хаотически и без повторений каких-либо статистических характеристик.

При этом речь идёт о любом состоянии вектора $x(t)$. В первую очередь, речь идёт о начальном состоянии вектора в виде $x(t_0)$, которое в принципе мы никогда произвольно повторить не можем. Мы не можем произвольно поместить свой палец в точки $x_1 = x_1(t_0)$, где x_1 – координата пальца по отношению к датчику регистрации положения $x_1(t_0)$. Нет повторяющихся начальных параметров $x(t_0)$, что означает отсутствие задачи Коши для дифференциальных уравнений (разностных, интегральных и т.д.). Более того, как пытался сказать Н.А. Бернштейн, нет и повторений любой траектории движения $x(t)$ во времени. Любое «повторение без повторений» он объяснял тем, что все 4-е системы регуляции движений работают уникально. И это действительно так, невозможно ВНД работать в детерминистском или даже стохастическом режиме. Вся психическая деятельность происходит без повторений, но регламент всё-таки имеется – это параметры квазиаттракторов в биомеханике и теории ФСО.

Об уникальных системах (незадолго до своей смерти) говорил и И.Р. Пригожин, обозначая их (уникальные системы) как объект не современной (детерминистской и стохастической) науки [15]. Но на высказывание Пригожина тоже никто не обратил внимание. Мы сейчас, в рамках ТХС, расшифровываем, что следует понимать под уникальными биосистемами, что следует понимать под *complexity* и эмерджент-

ными системами в биомеханике, и даём количественное описание явления Н.А. Бернштейна «повторение без повторений» на примере оценки произвольных и непроизвольных движений (тепшинга и тремора). Но этот эффект гораздо шире, он охватывает не только психику, ВНД, но и все ФСО работу организма человека и животных в целом.

Всё это должно перевести физиологию, психофизиологию и психологию в целом в область точных наук, в которых, однако, будут другие понятия гомеостаза и эволюции, статичности и неизменности, другие понятия хаоса и порядка. В рамках нами сейчас разрабатываемых новых подходов в психофизиологии движений возникают особые модели статики и кинематики в состоянии сложных регуляторных систем на уровне ВНД, которые уже невозможно описывать в рамках традиционной детерминистской и стохастической науки. Динамика поведения нейросетей мозга (из почти 150 млрд. нейронов) не укладывается в принципы современной детерминистской и стохастической науки, в рамках ДСП [4, 9-13].

2. Возможности ТХС в биомеханике. В ТХС резко возросла степень неопределённости в динамике поведения особых СТТ. То, что раньше в ДСП было динамикой (движением), в ТХС становится статикой (покоем, гомеостазом) и наоборот, изменения в ТХС могут оцениваться в рамках традиционной ДСП как неизменность. Возникает новое понимание определённости – неопределённости и вводится два принципиально новых понятия: неопределённость 1-го типа и неопределённость 2-го типа в ТХС при изучении организации движений в психофизиологии в целом.

Таким образом, развитие идей Н.А. Бернштейна приводит нас к другим моделям, к другим понятиям и к другой науке в целом, к ТХС. В рамках этой новой науки становится возможным теперь главное (в биомеханике и психофизиологии движений) – мы можем использовать новые параметры и новые модели в описании не только самих произвольных или непроизвольных движений, но мы можем использовать новые параметры для оценки, например, холодового стресса и изучения вопросов, адаптации к холодовым воздействиям в целом. С позиций ТХС мы сейчас можем использовать параметры тремора в оценке эмоционального статуса ис-

пытываемых, оценивать патологию движений (болезнь Паркинсона), изучать специфику работы анализаторов.

Более того, сейчас ТХС нам позволяет описывать различные психофизиологические параметры человека, находящегося, например, в разных экологических условиях. Наконец, мы сейчас уже можем в рамках ТХС описывать сложные модели возникновения и развития патологии. Например, мы можем, с использованием компартментно-кластерных моделей, описывать возникновение и развитие болезни Паркинсона, диагностику произвольных и непроизвольных движений. Всё это подводит к мысли, что с одной стороны, психология мало чем отличается от многих разделов физиологии, где изучается состояние основных ФСО (например, НМС и *кардио-респираторной системы* – КРС, как основных ФСО человека), с другой стороны, если мы докажем отсутствие различий между физиологией и психологией в плане глобальной неопределённости поведения параметров ФСО, то мы можем перевести психологию в разряд точных наук. Последняя задача не только почётная, но она и крайне прагматичная, без неё психология не сможет развиваться интенсивно и успешно. В этом нуждается и практическая психология, которая остро нуждается в точных, количественных оценках и измерениях, оценки ВНД и принципов организации ЦНС [11-14].

Последняя задача особенно важна, т.к. повышает статус психологии до условно (относительно) точных биологических наук (хотя большинство учёных, до настоящего времени, считают биологию и медицину точными науками). Это становится возможным из-за новых понятий в ТХС (особых понятий движения, гомеостаза и эволюции). Использование новых понятий и моделей в психологии должно привести к особым моделям динамики поведения различных регуляторных систем НМС. В рамках такого нового подхода становится возможным и оценка особенностей регуляторных внешних драйвов со стороны ВНД на параметры произвольных и непроизвольных движений. Именно это пытался выполнить 70 лет назад Н.А. Бернштейн.

Априори понятно, что миллиарды нейронов и триллионы их синаптических связей не могут произвольно повторять те или иные вол-

ны возбуждения, управляющие, выходные (от ЦНС) сигналы на различные мышцы (об этом и пытался сказать Н.А. Бернштейн). Более того, и сами двигательные единицы, группы мышц могут реагировать на эти управления весьма сложными движениями, но только без повторений. Все эти комплексы и сложные системы работают (и организуются) хаотически, что нами доказывается уже в виде хаоса биоэлектрической активности мышц при выполнении стандартных физических упражнений. Удерживать мышцы в одном (физическом) напряжении мы никак не можем одинаковым образом по параметрам их (мышц) биоэлектрической активности. Это показывает и тремор, и тест на удержание определённого мышечного напряжения любой группы мышц [11, 14].

Отсюда следует детерминистская и стохастическая неповторяемость любого статического или кинематического движения (напряжения) мышц. Вся НМС не может работать в режиме статистических повторений не только *треморграмм* (ТМГ), *тептинграмм* (ТПГ) или *электромиограмм* (ЭМГ), но и в режиме выполнения различных других видов движения, включая и сенсомоторные реакции.

Одновременно с выборками ТМГ, ТПГ и ЭМГ мы наблюдаем и изменения (хаотические) любых их характеристик в виде *автокорреляции* $A(t)$, их *амплитудно-частотных характеристик* (АЧХ) и т.д. В ТХС мы постулируем отсутствие произвольного повторения любой выборки, любых характеристик, а детерминистские модели имеют только ретроспективный характер. Только компартментно-кластерные модели НМС могут демонстрировать устойчивость параметров *квазиаттракторов* (КА), т.е. моделей в рамках ТХС. В этом смысле компартментно-кластерные модели перебрасывают мостик между традиционной, современной наукой и ТХС, новыми пониманиями хаоса и самоорганизации [1, 2, 4-11, 17].

Главным вопросом в понимании эффекта Еськова-Зинченко, идей Н.А. Бернштейна, является вопрос об интерпретации гомеостаза и эволюции сложных биосистем – *complexity*. В

рамках ТХС мы сейчас можем говорить о психологии гомеостаза, который проявляется в сохранении параметров квазиаттракторов НМС (о чём будет сказано ниже). Мы видим такой гомеостаз в сохранении характеристики квазиаттракторов тремора и других психофизиологических параметров для человека, у которого ВНД не претерпевает существенных перестроек и изменений. Одновременно, изменение эмоционального статуса, психологического состояния в целом, приводит и к изменению параметров КА для различных видов движений, НМС в целом.

Особая проблема – это математическое моделирование различных видов движения в рамках ТХС. До настоящего времени описание хаоса в НМС производилось в рамках динамического хаоса. Однако, это тупиковая ветвь развития современной науки. Хаос *СТТ-complexity* другой, он проявляется в хаосе (калейдоскопе) статистических функций $f(x)$, АЧХ и $A(t)$ для всех видов движения и это невозможно получить в рамках обычных моделей динамического хаоса. Использование компартментных моделей открывает определённые перспективы и по описанию различных патологических процессов в организации движений [11-14].

В целом, переход к новому пониманию гомеостаза и эволюции сложных регуляторных систем в НМС открывает новые перспективы в развитии психофизиологии движений и всей психологии в целом. Это служит основой и для более объективного описания реальных биомеханических систем, переходу к миру хаоса и самоорганизации в любых двигательных аспектах. Отметим, что движение составляет основу не только целенаправленной деятельности любого человека, но НМС обеспечивает и жизнедеятельность в целом. Высокая двигательная активность – залог долголетия и активной умственной деятельности в старости. Всё это и составляет значимость выполняемой нами работы, которая в первую очередь посвящена памяти Н.А. Бернштейна, 120 лет со дня рождения которого мы отмечаем в 2016 году.

Литература

References

1. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 2. С. 39–41.
 2. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 285 с.
 3. Бернштейн Н.А. Биомеханика и физиология движений / Под ред. В.П. Зинченко. Институт практической психологии, 1997, 607 с.
 4. 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.
 5. Гавриленко Т.В., Баженова А.Е., Балтикова А.А., Башкатова Ю.В., Майстренко Е.В. Метод многомерных фазовых пространств в оценке хаотической динамики тремора // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf> (Дата обращения: 15.04.2013).
 6. Еськов В.М., Филатов М.А., Добрынин Ю.В., Еськов В.В. Оценка эффективности лечебного воздействия на организм человека с помощью матриц расстояний // Информатика и системы управления. 2010. № 2. С. 105–108.
 7. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
 8. Еськов В.М., Карпин В.А., Хадарцев А.А., Бурмасова А.В., Еськов В.В. Хаотическая динамика параметров квазиаттракторов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, находящихся в условиях медикаментозного и физиотерапевтического воздействия // Терапевт. 2013. № 5. С. 63–71.
 9. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59-63.
 10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов
- Adaykin VI, Braginskiy MYa, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [New method of identification of chaotic and stochastic parameters of ecomedium]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):39-41. Russian.
 - Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
 - Bernshteyn NA. Biomekhanika i fiziologiya dvizheniy. Pod red. V.P. Zinchenko. Institut prakticheskoy psikhologii; 1997. Russian.
 - Vatamova SN, Vokhmina YuV, Dayanova DD, Filatov MA. Determinizm, stokhastika i teoriya khaosamoorganizatsii v opisani statsionarnykh rezhimov slozhnykh biosistem [Determinism, stochasticity and the chaos theory of self-in description stationary modes of complex biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;4:70-81. Russian.
 - Gavrilenko TV, Bazhenova AE, Baltikova AA, Bashkatova YuV, Maystrenko EV. Metod mnogomernykh fazovykh prostranstv v otsenke khaoticheskoy dinamiki tremora [Method of multidimensional phasespace in evaluation of chaotic dynamics of tremor]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Apr 15];1[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf>.
 - Es'kov VM, Filatov MA, Dobrynin YuV, Es'kov VV. Otsenka effektivnosti lechebnogo vozdeystviya na organizm cheloveka s pomoshch'yu matrits rasstoyaniy [Evaluation of therapeutic effects on the human body with the help of distance matrices]. Informatika i sistemy upravleniya. 2010;2:105-8. Russian.
 - Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradig [Synergetic paradigm at fractal description of man and human]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.
 - Es'kov VM, Karpin VA, Khadartsev AA, Burmasova AV, Es'kov VV. Khaoticheskaya dinamika parametrov kvaziattraktorov bol'nykh yazvennoy boleznyu dvenadtsatiperstnoy kishki, nakhodyashchikhsya v usloviyakh medikamentoznogo i fizioterapevticheskogo vozdeystviya [Chaotic dynamics of quasi-attractors parameters of patients with duodenal ulcer, in situations of medical and physical therapy effects]. Terapevt. 2013;5:63-71. Russian.
 - Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnososudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
 - Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmina YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrast-

трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.

11. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2016. № 2.
 Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivyykh system [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2016;2. Russian.
12. Филатова О.Е., Даниелян В.В., Сологуб Л.И., Филатов М.А., Ярмухаметова В.Н. Три типа систем в природе и новые методы изучения биосистем в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 21–23.
 Filatova OE, Danielyan VV, Sologub LI, Filatov MA, Yarmukhametova VN. Tri tipa sistem v prirode i novye metody izucheniy biosistem v ramkakh tret'ey paradigmy [Three types of systems in nature and three types of paradigm in systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):21-3. Russian.
13. Филатов М.А., Сорокина С.Ю., Филатова Д.Ю., Хисамова А.В. Системный анализ квазиаттракторов параметров вектора состояния психофизиологических функций человека на Севере // Информатика и системы управления. 2009. № 4. С. 15–17.
 Filatov MA, Sorokina SYu, Filatova DYu, Khisamova AV. Sistemnyy analiz kvaziatraktorov parametrov vektora sostoyaniya psikhofiziologicheskikh funktsiy cheloveka na Severe [System analysis of quasi-attractors parameters of the state vector of human psychophysiological functions in the North]. Informatika i sistemy upravleniya. 2009;4:15-7. Russian.
14. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Сидоркина Д.А., Нехайчик С.М. Идентификация параметров порядка в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 2. С. 4–13.
 Filatov MA, Filatova DYu, Sidorkina DA, Nekhaychik SM. Identifikatsiya parametrov poryadka v psikhofiziologii [Order parameter identification in psychophysiology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;2:4-13. Russian.
15. Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25, № 4. P. 17–19.
 Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000;25(4):17-9.
16. Weaver W. Science and Complexity. // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544.
 Weaver W. Science and Complexity. American Scientist. 1948;36:536-44.
17. Wheeler J.A. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed A.J.G. Hey. Cambridge, MA: Perseus Books, 1999. 309 p.
 Wheeler JA. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed A.J.G. Hey. Cambridge, MA: Perseus Books; 1999.

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

УДК: 113/119+141.2

DOI: 10.12737/20447

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ В.И. ВЕРНАДСКОГО О ПЕРЕХОДЕ БИОСФЕРЫ В НООСФЕРУ

А.А. ЯШИН

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Начиная с 1920-х годов, великий русский ученый – естествоиспытатель, академик Владимир Иванович Вернадский (1863-1945) разработал концепцию перехода биосферы Земли в ее новое биогеохимическое качество – ноосферу. Это наиболее гениальное предвидение XX века. Предвидение – ибо Вернадский дал только научный образ теории ноосферы в силу недостаточной на тот момент времени развитости научных дисциплин системного характера, без которых невозможно становление ноосферологи, или, по терминологии автора настоящей статьи, – феноменологии ноосферы. Во второй половине прошлого века, когда основным вектором научных изысканий стали технологии – от ядерных до информационных, интерес к ноосфере В.И. Вернадского в СССР, а потом в России, как-то затухал. На Западе, где не в части русские открытия и прозрения, слово «ноосфера» и вовсе неизвестно, а имя академика Вернадского напрочь забыто, хотя в 20-х годах прошлого века он читал лекции по биосфере-ноосфере в Сорбонне, и среди его европейских учеников всемирно известные имена Э. Леруа и П. Тейяра де Шардена. В нашей стране учение Вернадского активно развивал академик В.П. Казначеев, недавно ушедший из жизни. В последние два десятилетия в России интерес к ноосфере, продолжению исследований Вернадского резко возрос, образовывались научные школы в Москве, Санкт-Петербурге. В Туле и в Волгограде исследования координирует Ноосферная общественная академия наук (СПб, президент А.А. Субетто). Настоящая статья суммирует взгляды автора и Тульской научной школы на сущность биосферно-ноосферного перехода, а ее публикация в медицинском журнале неслучайна: человек – основной субъект медицины – во время этого перехода заметно изменяет свой психологический, отчасти и физиологический, тип.

Ключевые слова: биосфера, ноосфера, финализм, концепция циклических биосфер, эволюция, «перехват эволюции», фундаментальный код Вселенной.

DEVELOPMENT THE V.I. VERNADSKY CONCEPT ABOUT THE TRANSITION BIOSPHERE INTO THE NOOSPHERE

A.A YASHIN

Medical Institute, Tula State University, Boldin str., 128 Tula, 300012, Russia

Abstract. Since 1920, the great Russian scientist, academician Vladimir Ivanovich Vernadsky (1863-1945) has developed the concept the transition of the Earth's biosphere in biogeochemical its new quality - the noosphere. This is the most brilliant foresight of the XX century. Foresight, as Vernadsky gave only scientific theory of the noosphere image due to insufficient development of scientific disciplines systemic nature at that time. It would be impossible without these disciplines becoming the noospherology or the phenomenology of the noosphere (in the terminology of the author of this article). In the second half of the last century, the main vector of scientific research has become technologies - from nuclear to information. The interest in noosphere V.I. Vernadsky in the Soviet Union and then in Russia, once had died down. In the West, where the Russian discoveries and insights are not honored, a word "noosphere" is unknown, but the name of Aca-

demician Vernadsky completely forgotten. Although 20 years of the last century, he gave lectures on the biosphere-noosphere at the Sorbonne, and among his European students have become world-famous names E. Leroy and P. Teilhard de Chardin. In our country, Academician VP Treasurers, who died recently, actively developed the doctrine Vernadsky. In the past two decades in Russia, interest in the noosphere, Vernadsky continued research has increased dramatically, scientific schools in Moscow, St. Petersburg formed. In Tula and Volgograd, research coordinated by Noosphere Public Academy of Sciences (St. Petersburg, President Subetto AA). This article summarizes the author's views and the Tula Scientific School on the essence of the biosphere-noosphere transition, and its publication in a medical journal is not accidental: the person is the main subject of medicine. During this transition, the person significantly changes its psychological and physiological type.

Key words: biosphere, noosphere, finalism, the concept of biospheres cyclic evolution, "the interception of evolution", the fundamental code of the universe.

Концепция перехода биосферы в ноосферу – это для настоящего времени сродни заданию вопроса: «Что там, за горизонтом?» ...А за горизонтом «тучи ходят хмуро» – хмуро для биологической природы человека и всей живой материи. Опять же хмуро с нашей точки зрения – людей уже в потенции ноосферных, но еще заставших эволюцией созданную биосферу в слегка изуродованной, но достаточной полноте. Вымирают (с помощью человека) один за другим виды живых существ, атмосфера уже не справляется с гигантским выбросом, преимущественно из США и других стран «золотого миллиарда», углекислого газа, создающего «парниковый эффект»... Природа мстит индустриальным государствам торнадо, ураганами, наводнениями, «восстанием масс» (по Ортега-и-Гассету) – всего обездоленного мира против зажавшегося этого самого миллиарда. Только древние вирусы живы и здоровы и, непрерывно мутируясь, наступают на всех и вся.

...Впрочем, также точно готовилось к концу света человечество каждое новое тысячелетие, начиная с ветхозаветных времен. Ибо человек – существо, любящее коллективный уют в жизни, при этом начисто забывающий о непрерывности эволюционного движения живой материи. Тем не менее каждое последующее поколение (уже *homo noospheres*) полагает ситуацию вполне естественной. И так далее.

*«В борьбе стихий, в развитии постепенном
Все существа, все формы создались...
Под действие отрады и мучения
Явились проворные хотения,
Давая мощь руке, поднятой в бой,
Пытливый взор снабжая остротой...
Свирепый волк с кормящею волчат*

*Волчицею — гроза невинных стад;
Орел, стремясь из-под небес стрелою,
Грозит голубке слабой смертью злою;
Голубка ж, как овца, опять должна,
Кормясь, губить ростки и семена...
И меж растений царствует война,
Деревья, травы вверх растут задорно,
За счет и воздух борются упорно,
А корни их, в земле неся свой труд,
За почву и за влажность спор ведут...»*

(Из естественно-научной поэмы Эразма Дарвина «Храм природы», 1803) [1].

Внуки, как правило, рождаются в своих дедов; не удивительно поэтому – кто наставил Чарльза Дарвина в его эволюционной теории на презумпцию конкуренции и борьбы за существование, да еще Мальтус («О народонаселении») оказал на Дарвина неизгладимое впечатление, о чем он сам пишет в своей «Автобиографии». При всем при этом трудно переоценить научную значимость открытия Дарвина; это только сейчас нам кажется, что, дескать, все лежало на поверхности, только не поленись, подумай, попутешествуй на кошт Королевского научного общества (или на деньги разведывательной службы Адмиралтейства, как утверждают некоторые исследователи...) на корабле «Бигль», сядь за стол в девонширской тишине и напиши «Происхождение видов»... Если бы все так просто было! [2].

Но еще больше заслуга Дарвина в плане методологическом: именно его учение стимулировало развитие системных направлений биологии, заставило исследователей смотреть несколько дальше устройства пестиков и тычинок; понятно, при всей важности и последних.

Но Дарвин, дарвинисты, неodarвинисты, научные креационисты не ответили, да видимо и не ставили вопрос о ходе эволюции после появления *homo sapiens*.

Концепции циклических биосфер и финализма. На сегодняшний день имеем две основные концепции: циклическая смена биосфер В.И. Вернадского [3] и финализм П. Тейяра де Шардена [4]. Их можно проиллюстрировать рис. 1.

Согласно концепции циклической смены биосфер (рис. 1, а), в каждом i -ом цикле длительностью T_i эволюционная функция $\langle F_{\text{э}} \rangle$ в течение цикла достигает экспоненциального экстремума $\text{extr}\langle F_{\text{э}} \rangle_{\text{exp}}$ в отведенном природой коридоре $\Delta \mathcal{E}$ развития биосферы, далее наступают коллапс биосферы и сведение биосферы до *minimum minimorum* $\Delta \mathcal{E}_H^i$. Поскольку сложный и разветвленный живой мир до конца ни космосу, ни человеку уничтожить практически невозможно, то следующий цикл начинается не с нуля — с которого вообще начинается жизнь на планете (да и то она может быть комического происхождения...), — то последующий цикл уже короче по времени:

$$\dots > T_{i-1} > T_i > T_{i+1} > \dots \quad (1)$$

Последовательность (1), во-первых, иницируется допустимым условием

$$\dots < \Delta \mathcal{E}_H^{i-1} < \Delta \mathcal{E}_H^i < \Delta \mathcal{E}_H^{i+1} < \dots, \quad (2)$$

во-вторых, сам циклический ряд подчиняется фундаментальному экспоненциальному закону движения матери, то есть имеем дискретно-непрерывную функцию

$$\langle F_{\text{э}}^{oo} \rangle = \exp\{-k_{\text{эв}} T_i(t_{\text{эв}})\}, \quad (3)$$

где $\langle F_{\text{э}}^{oo} \rangle$ — обобщенная эволюционная функция; $k_{\text{эв}}$ — вековой коэффициент эволюционно-го движения.

Допущение условия (2) — и вытекающее из него условие (3) — вполне имеет место быть; обоснование следующее.

Во-первых, сама зависимость

$$T_i = \varphi\{\Delta \mathcal{E}_H^{i+1} / \Delta \mathcal{E}_H^i / \Delta \mathcal{E}_H^{i-1}\} \quad (4)$$

тоже есть экспоненциальная функция, а значит из (4) следует, что очень малое приращение $\Delta(\Delta \mathcal{E}_H) = [\Delta \mathcal{E}_H^i - \Delta \mathcal{E}_H^{i-1}]$ инициирует достаточно значимое изменение T_{j+1} / T_j .

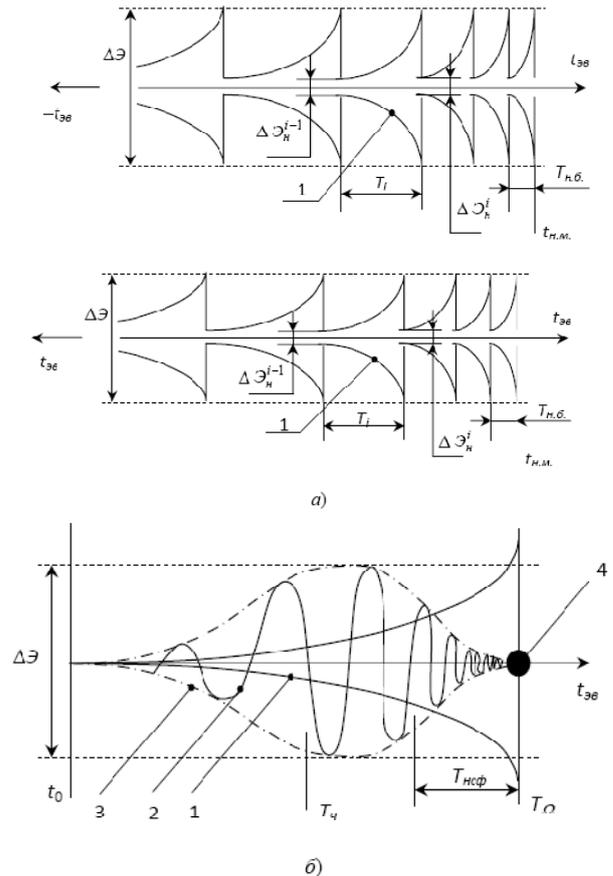


Рис. 1. Циклическая эволюция биосферы по В. И. Вернадскому (а) и эволюция биосферы с финалом в «точке Омега» по П. Тейяру де Шардену (б): 1 — функция эволюции; 2 — частота (нарастания) накопления информации и коллективного мышления; 3 — количественная функция парциального вклада в биосферу видов биообъектов; 4 — «точка Омега» ($T_{н.б.}$ — время развития «нашей» биосферы; $t_{н.м.}$ — «наше» время)

Во-вторых, в течение повторяющихся эволюций биосфер происходит «эндогенная тренировка» тех низших видов живого, повышающая (и расширяющая ареал видов), которые предположительно сохраняются во время коллапсов.

Возможны и действенны иные факторы реализации (4).

Наиболее уязвимое место, но оно же и выигрышное, с другой стороны, — это место ноосферы в данной концепции: либо ноосфера реализуется в каждом цикле T_i , или в некотором конечном цикле $T_{н.б.}$ (рис. 1, а)? Тогда первый вариант однозначно свидетельствует в (сомнительную) пользу самоуничтожения человеком биосферы-ноосферы, а второй более гибко

подготавливает в процессе $\langle F_{\Omega}^{об} \rangle$ (3) единичное проявление биосферой ноосферных качеств.

При всех названных уточняющих факторах данная модель оставляет открытым вопрос (как и в теории Дарвина) о дальнейшем движении живой материи – с момента $t_{н.м.}$.

По всей видимости, П. Тейяр де Шарден, в определенном смысле ученик (по прослушанным в Сорбонне лекциям) В. И. Вернадского и тем более – теолог (член Ордена иезуитов), четко осознавал определенную неувязку циклической эволюции с ноосферным этапом развития биосферы и предложил концепцию финализма. Как теологу, П. Тейяру де Шардену был естественен христианский догмат о конце мира, понятно – живого. Сам его термин «точка Омега» навеян библейской формулой: «Я есмь Альфа и Омега» (Евангелия писались на греческом языке), то есть начало и конец (мира) – α и Ω суть первая и последняя буквы греческого алфавита.

Для финализма цикличность исключается (рис. 1, б): наличествует экспоненциальная функция эволюции $\langle F_{\Omega} \rangle$, характеризующая эволюцию от точки начала t_0 и до «точки Омега» в момент $t_{\Omega} = T_{\Omega}$. В данной концепции функция $\langle F_{\Omega} \rangle$ ассоциируется, прежде всего, с категориями информации и ее обработки (мышления). А вот количественная функция $\langle F_{\Omega, в.} \rangle$ парциального вклада в биосферу видов биообъектов имеет более сложный характер. От начала возникновения t_0 живой материи функция $\langle F_{\Omega, в.} \rangle$ носит экспоненциальный характер – примерно до третичного периода, то есть появления *homo sapiens* – время $T_{ч}$. Однако в окрестности $\pm \Delta T_{ч}$ она приобретает характер параболической функции с экстремумом в момент $T_{ч}$. От времени $T_{ч}$ до перехода биосферы в ноосферу параболическая функция плавно переходит в отрицательную экспоненту, которая меняет знак кривизны в момент перехода биосферы в ноосферу, а в период $T_{НСФ}$ существования и развития ноосферы функция $\langle F_{\Omega, в.} \rangle$ экспоненциально стягивается в «точку Омега».

Спадающий характер $\langle F_{\Omega, в.} \rangle|_{t_{\Omega} > T_{ч}}$ означает уменьшение видового, а для большинства видов и количественного, разнообразия биосферы – человек съедает биосферу и губит ее техногенным загрязнением; это особо пояснить не тре-

буется. По всей видимости, именно ближе к «точке Омега» и возникнет ситуация глобальной (планетарной) автотрофности человечества. Именно поэтому В. П. Казначеев в рамках своей теории космической антропоэкологии и ставит вопрос о неизбежности этапа авторофности [5]. Опять же ветхозаветное: и пожрали тощие коровы тучных... Итак:

Пожирание тучных коров тощими. Данная формула Ветхого Завета в нообиологии понимается как процесс уничтожения человеком биосферы в ее гармоническом равновесии, то есть естественной среды обитания *homo sapiens* как животного вида. Отсюда и известный символ каббалы, сатанизма и масонства – жалящая сама себя змея.



Рис. 2. Тенденции и прогноз изменения биосферы в структуре ноосферы

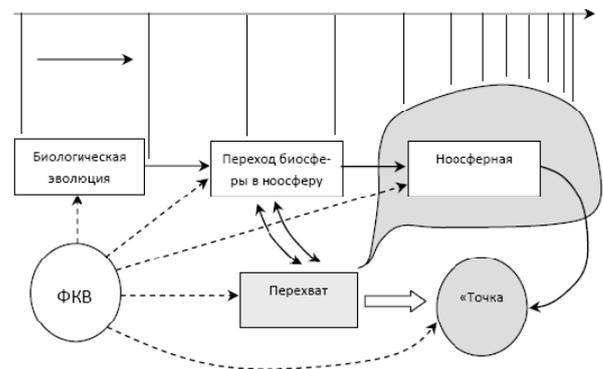


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая «перехват эволюции» на этапе ноосферы Земли

Отвлекаясь от образности религии и конспирологии, дадим соответствующие пояснения (рис. 2). Как нам представляется – не умозрительно, но на основе экстраполяции

известного знания, – нообиология есть наука о завершающем этапе эволюции живого – подчеркнем: на Земле. И одно пояснение к наглядной схеме на рис. 2: термин «золотой миллиард» не является популистским, ругательным, политизированным и т.п.; это устоявшееся *status quo* того факта, что, начиная с Великой Французской революции 1789-го года, в общемировом масштаба стала преобладать некая организующая сила, которую условно называют масонством, тайным мировым правительством *etc.*, которая целенаправленно осуществляет движение мировой истории в ведомом только ей направлении. То есть налицо на этапе перехода биосферы в ноосферу *перехват эволюции* от сделавшей свое природы в руки некоего *коллективного разума*, который, копируя приемы природы, также методом проб и ошибок, отсекая непродуктивных ходов и так далее выводит ноосферу на заданную *фундаментальным кодом Вселенной (ФКВ)* цель. А цель эта, как видно из схемы на рис. 2, заключается в свертывании (коллапсе) биологического этапа эволюции живой матери на Земле. Налицо ситуация, проиллюстрированная на рис. 3.

Эволюционная роль коллективного разума.

Этот раздел Заключения и книги в целом настолько мрачен (с точки зрения нашей действительности), что мы долго не решались включать его, но... наука исключает *comme il faut*, даже в своих прогнозах.

Как следует из изложенного выше (рис. 1-3), обе концепции – циклических биосфер и финализма – подразумевают неизбежность коллапса биосферы, то есть завершение биологической эволюции.

Отправным моментом для анализа эволюционной роли коллективного разума полагаем сегодняшнюю ситуацию:

- доставшаяся нам в «наследство» от биоэволюции гармоничная, устойчиво неравновесная биосфера;

- *homo sapiens* в момент активного перехода в *homo noospheres*;

- относительно стабильная геохимическая и геотектоническая обстановка на планете;

- не выходящая за пределы коридора нормы солнечная активность;

- умеренная социобиологическая, политэкономическая и социоэкономическая активность человечества.

На таком фоне, наиболее благоприятном для акта перехода биосферы в ноосферу, все активнее начинается сказывается асимметрия нообиологического характера:

- изменение парциального состава атмосферы, отчасти – гидросферы Земли, как следствие геохимической активности человечества, прежде всего – техногенного влияния на биосферу;

- начало тенденции к сокращению видового состава живого мира планеты;

- усиление темпов количественного сокращения биомассы биосферы, в части продовольственной неполностью и асимметрично по географическим зонам восполняемой агротехническими мероприятиями;

- усиление роли агрохимии и пищевой химии – потенциальных предшественников автотрофности человечества;

- снижение витальности человечества, о чем свидетельствует нарастание глобальных синдромов типа «синдрома всеобщей усталости» (см. у В. П. Казначеева);

- геополитическая нестабильность, обусловленная наличием «золотого миллиарда», то есть на смену устойчиво неравновесного двухполярного мира по линии политического противостояния пришло (пока что) устойчиво неравновесное противостояние «золотого миллиарда» и остального мира, но эта относительная устойчивость уже разрушается двумя тенденциями: однополярной мировой гегемонией и «восстанием масс» «третьего мира»;

- виртуализация социума.

Усиление названных тенденций – при априорной целеуказанию ФКВ действительности – в итоге сделает переход к «точке Омега» не радостной сказкой, но затянувшимся этапом потери человечеством всех нынешних (и уже относительных) радостей жизни; даже прерогатива человека – творческое мышление – будет невостребованной в полуживом, полувиртуальном информационном мире накануне «точки Омега». Единственное утешение, что каждое поколение, точнее совокупность исторически коррелирующих поколений, будет полагать *status quo* единственно возможным для него вариантом существования, даже виртуальный секс и еду – продукт чистой пищевой химии; человек – самое динамичное живое существо, инерционности и резистентности которого

хватает всего лишь на два-три поколения. Если поколения первой половины XX века сами — и из родительского дома — хоронили своих пращуров, то сейчас нарастает, в первую очередь на Западе, стремление отдавать стариков в дома престарелых и хосписы... Частный, но достаточно характерный пример.

Живая материя — это одновременно артефакт, настоящее и будущее Вселенной (или системы пульсирующих вселенных), существующая в ареалах витальности в биологической и виртуаль-

ной формах в последовательности их воплощения и циклического воспроизводства, что составляет сущность дискретно-непрерывного движения материи. Судя по времени существования Вселенной и возникновения жизни на Земле — одного порядка — наш жизненный цикл, скорее всего, находится в самом начале витальности Вселенной, что переводит гипотетических «братьев по разуму» в категорию разумных детей и внуков...

Исследования автора и его коллег представлены в работах [6-24].

Литература

References

1. Дарвин Э. Храм природы, или происхождение общества: Пер. с англ. М. Л., 1960. 192 с.
 2. Дарвин Ч. Происхождение видов: Пер. с англ. М.: Госиздат колхозной и совхозной литературы «Сельхозгиз», 1937. 630 с.
 3. Вернадский В. И. Биосфера и ноосфера. М.: Айрис-пресс, 2004. 576 с.
 4. Тейяр де Шарден П. Феномен человека: Пер. с фр. М.: Наука, 1987. 240 с.
 5. Казначеев В. П., Трофимов А. В. Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете Земля: Проблемы космопланетарной антропоэкологии. Новосибирск: Наука, 2004. 311 с.
 6. Савин Е., Субботина Т., Яшин А. Экспериментальная гипоплазия красного костного мозга: биоинформационный анализ и перенос физиологической информации. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 256 с.
 7. Яшин А.А. Информационная виртуальная реальность. Тула: Изд-во «Тулский полиграфист», 2003. 244 с.
 8. Яшин А.А. Живая материя: Онтогенез жизни и эволюционная биология; предисл. В. П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 240 с.
 9. Яшин А.А. Живая материя: Физика живого и эволюционных процессов; предисл. В. П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 264 с.
 10. Яшин А.А. Живая материя: Ноосферная биология(нообиология); предисл. В. П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 216 с.
 11. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Предтеча ноосферы. Ч. 1: Естественно-научный базис; предисл. В. Г. Зилова. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2010. 368 с.
- Darvin E. Khram prirody, ili proiskhozhdenie obshchestva [Temple of the nature or origin of the society]: Per. s angl. M. L.; 1960. Russian.
- Darvin Ch. Proiskhozhdenie vidov [The Origin of species]: Per. s angl. Moscow: Gosizdat kolkhoznoy i sovkhonoy literatury «Sel'khozgiz»; 1937. Russian.
- Vernadskiy VI. Biosfera i noosfera [Biosphere and the noosphere]. Moscow: Ayris-press; 2004. Russian.
- Teyyar de Sharden P. Fenomen cheloveka [The phenomenon of man]: Per. s fr. Moscow: Nauka; 1987. Russian.
- Kaznacheev VP, Trofimov AV. Ocherki o prirode zhivogo veshchestva i intellekta na planete Zemlya: Problemy kosmoplanetarnoy antropoekologii [Essays about the nature of living matter and of intelligence on Earth: Problems cosmoplanet anthropoecology]. Novosibirsk: Nauka; 2004. Russian.
- Savin E, Subbotina T, Yashin A. Eksperimental'naya gipoplaziya krasnogo kostnogo mozga: bioinformatsonnyy analiz i perenos fiziologicheskoy informatsii [Experimental hypoplasia of the bone marrow: bioinformatic analysis and transfer of physiological data]. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013. Russian.
- Yashin AA. Informatsionnaya virtual'naya real'nost' [Information Virtual Reality]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2003. Russian.
- Yashin AA. Living matter: The ontogeny of life and evolutionary biology [Living matter: The ontogeny of life and evolutionary biology]; foreword. VP Kaznacheeva. Moscow: Publishing House of the LCI / URSS; 2007. Russian.
- Yashin AA. Zhivaya materiya: Fizika zhivogo i evolyutsionnykh protsessov [Living Matter Physics live and evolutionary processes]; predisl. V.P. Kaznacheeva. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2007. Russian.
- Yashin AA. Zhivaya materiya: Noosfernaya biologiya(noobiologiya) [Living matter: Noospheric biology (neurobiology)]; predisl. V. P. Kaznacheeva. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2007. Russian.
- Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Predtecha noosfery. Ch. 1: Estestvenno-nauchnyy bazis [Phenomenology of the noosphere. Baptist noosphere. Part 1: Natural

12. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Предтеча ноосферы. Ч. 2: Мышление и виртуальная реальность; предисл. В. Г. Зилова. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2010. 280 с.
Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Predtecha noosfery. Ch. 2: Myshlenie i virtual'naya real'nost' [Phenomenology of the noosphere. Baptist noosphere. Part 2: Thinking and virtual reality]; predisl. V. G. Zilova. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2010. Russian.
13. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Развертывание ноосферы. Ч. 1: Теория и законы движения ноосферы; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2011. 312 с.
Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Razvertyvanie noosfery. Ch. 1: Teoriya i zakony dvizheniya noosfery [Phenomenology of the noosphere. The deployment of the noosphere. Part 1: Theory and the laws of motion of the noosphere]; predisl. V. G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2011. Russian.
14. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Развертывание ноосферы. Ч. 2: Информационная и мультиверсумная концепция ноосферы; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2011. 360 с.
Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Razvertyvanie noosfery. Ch. 2: Informatsionnaya i mul'tiversumnaya kontseptsiya noosfery [Phenomenology of the noosphere. The deployment of the noosphere. Part 2: Information and Multiverse concept of the noosphere]; predisl. V.G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2011. Russian.
15. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Заключительные главы – прогностика; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2012. 330 с.
Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Zaklyuchitel'nyye glavy – prognostika [Phenomenology of the noosphere. The final chapters - Prognostics]; predisl. V.G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2012. Russian.
16. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Структурный квартет, или аналоговое и цифровое мышление: Монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 10; предисл. В.П. Казначеева, В.Г. Зилова, А.И. Субетто. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2014. 513 с.
Yashin AA. Fenomenologiya noosfery: Strukturnyy kvartet, ili analogovoe i tsifrovoye myshlenie: Monografiya «Zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery». T. 10 [Phenomenology of the noosphere: the structure of the quartet, or analog and digital thinking: Monograph "Living matter and the phenomenology of the noosphere." T. 10]; predisl. V.P. Kaznacheeva, V.G. Zilova, A.I. Subetto. Moskva-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2014. Russian.
17. Яшин А.А., Герасимов И.Г. Феноменология ноосферы: Память, или воспоминание о будущем: Монография «живая материя и феноменология ноосферы». Т. 11. предисл. В.П. Казначеева, В. Г. Зилова, А.И. Субетто. Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 438 с.
Yashin AA, Gerasimov IG. Fenomenologiya noosfery: Pamyat', ili vospominanie o budushchem: Monografiya «zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery». T. 11. [Phenomenology of the noosphere: memory, or the memory of the future: The book "living matter and the phenomenology of the noosphere." T. 11.]; predisl. V.P. Kaznacheeva, V. G. Zilova, A.I. Subetto. Tula: Izd-vo TulGU; 2014. Russian.
18. Кванотово-биологическая теория / А.А. Яшина [и др.]; Под общ. Ред. В.В. Бойко и М.А. Красноголовца. Харьков: Изд-во «Факт», 2003. 968 с.
Yashina AA, et al. Kvanotovo-biologicheskaya teoriya [Quantum theory of biological]; Pod obshch. Red. V.V. Boyko i M.A. Krasnogolovtza. Khar'kov: Izd-vo «Fakt»; 2003. Russian.
19. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Электродинамическая концепция зеркальной асимметрии живого мира: Теория и медико-биологический эксперимент. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 196 с.
Яшин А, Субботина Т, Савин Е. Электродинамическая концепция зеркальной асимметрии живого мира: Теория и медико-биологический эксперимент [Kvanotovo-biological theory of electrodynamic concept of mirror asymmetry of the living world: Theory and biomedical experiments]. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014. Russian.
20. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Нарушение жизнедеятельности: Биофизикохимические основы. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 233 с.
Yashin A, Subbotina T, Savin E. Narushenie zhiznedeyatel'nosti: Biofizikokhimicheskie osnovy [Violation of life: bio-physical and chemical bases]. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic

21. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Информационная самоорганизация биосистем: Вирусная концепция. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 101 с.
Publishing; 2013. Russian.
Yashin A, Subbotina T, Savin E. Informatzionnaya samoorganizatsiya biosistem: Virusnaya kontseptsiya [Informational self-organization of biological systems: Virus concept]. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013. Russian.
22. Яшин А.А., Субботина Т.И., Савин Е.И. Очерки по электромагнитобиологии для практикующих врачей. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 60 с.
Yashin AA, Subbotina TI, Savin EI. Ocherki po elektromagnitobiologii dlya praktikuyushchikh vrachey [Essays on elektromagnitobiologii for practitioners]. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013. Russian.
23. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Reproductive function and postembryonic development: The effect of EMR. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 157 p.
Yashin A, Subbotina T, Savin E. Reproductive function and postembryonic development: The effect of EMR. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014.
24. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Evolutionary electrodynamics biophysics: Theory and experiment. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 81 p.
Yashin A, Subbotina T, Savin E. Evolutionary electrodynamics biophysics: Theory and experiment. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013.

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 611.127

DOI: 10.12737/20448

**ВЛИЯНИЕ РАЙОНА ПОСТОЯННОГО ПРОЖИВАНИЯ НА УРОВЕНЬ АДАПТАЦИИ
СТУДЕНТОВ: 30 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ**

Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, А.Х. МЕЛЬНИКОВ, И.В. ПЕРЕЛОМОВА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Целью исследования явилось сравнение данных функционального исследования студентов, проживающих в «чистых» и «загрязненных» районах Тульской области вследствие аварии на ЧАЭС. В 2014-2015 гг. было обследовано 425 студентов 4 и 6 курсов медицинского института ТулГУ (291 девушка и 134 юноши) в четырех несвязанных выборках. Психофизиологическое тестирование выполнено с использованием компьютерной программы «Валеоскан», вегетативный статус определяли путем анализа вариабельности сердечного ритма. Электропроводность биологически активных зон кожи изучалась с помощью диагностической системы «АМСАТ». Достоверные различия у юношей обнаружены у студентов, родившихся в 1991, 1992 и 1993 годах и у девушек, родившихся в 1993 году, а в остальных выборках они отсутствовали (у юношей, родившихся в 1994 году, девушек – в 1991, 1992 и 1994 году). Выявленные различия во всех выборках были однонаправленными и указывали на умеренное повышение тонуса симпатического отдела ВНС у студентов из чернобыльской зоны. Данные диагностической системы АМСАТ достоверно отличались только в двух выборках (у юношей 1991 и девушек 1993 года рождения). Отрицательного влияния на когнитивные функции (память, внимание) не отмечено.

Полученные данные подтверждают наличие умеренной стрессовой реакции у студентов, больше выраженной у юношей, проживающих на загрязненных территориях, что может быть опосредовано также влиянием комплекса других социальных и психологических факторов.

Ключевые слова: Авария на ЧАЭС, студенты, вариабельность сердечного ритма.

**INFLUENCE OF RESIDENCE ON ADAPTABILITY LEVEL IN UNIVERSITY
STUDENTS: 30 YEARS AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT**

YU.L.VENEVTSEVA, A.KH.MELNIKOV, I.V.PERELOMOVA

Medical Institute of the Tula State University, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The aim of the study was to compare the functional studies of university students, residing in the "clean" and "contaminated" areas of the Tula region as a result of the Chernobyl accident. In 2014-2015 the authors examined 425 participants – the 4th and 6th years medical students in 4 independent samples (291 females and 134 males). Psychological testing was realized by own computer program "Valeoscan", autonomic status was examined with heart rate variability (HRV). Skin conductivity in biological active zones was tested by "AMSAT". Significant differences have been obtained in males were born in 1991, 1992 and 1993, females born in 1993 and were lacking in another samples (in males born in 1994 and females born in 1991, 1992 and 1994). In all groups differences were the same suggesting moderate sympathetic predominance in HRV in radioactive contaminated sites residents. Diagnostic system "AMSAT" revealed significant differences only in two samples from 8 (in males born in 1991 and females born in 1993). There is no negative influence on cognitive functions (visual working memory, active attention).

These data confirm that students especially males contaminated areas residents show mild stress adaptive reaction. This fact may be due to other factors in social and psychological environments.

Key words: the Chernobyl accident, students, heart rate variability

Тульская область является одним из самых неблагоприятных с экологической точки зрения регионов России, 56,3% территории которого с населением 928,8 тыс. человек пострадало от аварии на ЧАЭС 26 апреля 1986 года [7]. Радионуклидами цезия-137 и стронция-90 оказались загрязнены территории 2036 населенных пунктов в 18 из 24 районов Тульской области [8].

Хотя в настоящее время основными объектами медицинских исследований продолжают оставаться лица, принимавшие участие в ликвидации аварии [1] или их дети [9], в «Отчёте о влиянии на здоровье связанных с чернобыльской аварией факторов», подготовленном ВОЗ в 2006 году, в качестве наиболее серьезной проблемы общественного здравоохранения, вызванной аварией, называются последствия для психического здоровья [7], при этом эффекты малых доз радиации должны быть пересмотрены [4-6]. Однако лишь немногочисленные работы посвящены изучению состояния здоровья лиц, проживающих на загрязненных территориях [1-3].

Цель исследования – анализ данных комплексного исследования студентов 4 и 6 курсов медицинского института в зависимости от места их постоянного проживания.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в 2014 и 2015 годах с участием 425 студентов 4 и 6 курсов медицинского института ТулГУ (291 девушка и 134 юноши) в четырех несвязанных выборках. Студенты 4 курса были обследованы в осеннем, а студенты 6 курса – в весеннем семестре. Психофизиологическое тестирование выполнено с использованием компьютерной программы «Валеоскан» (Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Антоненко С.В., 2013), вегетативный статус определяли путем анализа *вариабельности сердечного ритма* (BCP) – ВНС-Ритм, НейроСофт, Иваново; 3-минутная запись в положении сидя и в ортостазе. Электропроводность биологически активных зон (БАЗ) кожи изучалась с помощью диагностической системы «Амсат» (НПЦ «Коверт», Москва). Статистическая обработка проведена с использованием *Excel 7.0*. Результаты представлены как $M \pm m$. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в

данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В выборке студентов 6 курса, закончивших обучение в 2014 году, преобладали студенты 1991 года рождения, при этом 26 из 68 девушек и 10 из 34 юношей проживали в Чернобыльской зоне.

По данным АМСАТ, у юношей из Чернобыльской зоны наблюдалась гиперфункция сердечно-сосудистой системы ($p=0,048$). Повышение систолического АД ($128,7 \pm 2,4$ и $120,2 \pm 2,8$ мм рт.ст.; $p=0,018$) на фоне укорочения сердечного цикла ($693,9 \pm 42,2$ и $808,1 \pm 32,8$ мс; $p=0,026$) может свидетельствовать о симпатикотонии. Девушки из Чернобыльской зоны больше времени тратили на выполнение корректурной пробы ($224,4 \pm 7,8$ и $195,8 \pm 6,9$ с; $p=0,0043$).

Среди шестикурсников 2015 года преобладали студенты, родившиеся в 1992 году. 36 из 79 девушек и 6 из 28 юношей проживали в загрязненных районах. Время выполнения корректурной пробы у юношей из Чернобыльской зоны было достоверно короче, чем у остальных студентов. По данным АМСАТ, различий не было.

Однако, как и у студентов предыдущей выборки, у юношей был выше симпатический тонус ВНС: на фоне более короткого интервала RR ($711,5 \pm 40,4$ и $786,3 \pm 32,7$; $p=0,05$) были меньше $SDNN$, $RSMMD$, $pNN50\%$, а также общая *мощность спектра* (TP) за счет снижения мощности волн VLF (1295 ± 267 и 2102 ± 369 мс²; $p=0,045$) и HF (613 ± 143 и 1596 ± 433 ; $p=0,021$). Кроме того, у студентов из Чернобыльской зоны была выше AMo ($47,6 \pm 4,1$ и $36,6 \pm 3,0$; $p=0,027$).

Большинство студентов, обучавшихся на 4 курсе в 2014 году, родились в 1993 году, через 7 лет после аварии. В Чернобыльской зоне проживали 20 из 82 девушек, а также 11 из 35 юношей.

У девушек на фоне большей ЧСС ($87,9 \pm 2,1$ и $84,4 \pm 1,4$ уд/мин) были достоверно ниже показатели, характеризующие вариабельность сердечного ритма ($RMSSD$ – $31,9 \pm 5,0$ и $45,0 \pm 5,1$ мс; $p=0,028$ и $pNN50\%$ – $9,8 \pm 3,1$ и $18,5 \pm 2,4\%$; $p=0,016$), что является признаком симпатикотонии. У юношей из Чернобыльской зоны при одинаковой ЧСС была выше нормализованная мощность вазомоторных волн LF_{nu} ($68,7 \pm 2,7$ и $58,2 \pm 4,8$; $p=0,048$) и относительная мощность волн $LF\%$ ($46,1 \pm 3,2$ и $36,7 \pm 3,2$;

$p=0,027$), отражающая активацию симпатического звена ВНС.

По данным диагностической системы АМСАТ, различия выявлены только у девушек: у проживающих в Чернобыльской зоне электропроводность БАЗ кожи была достоверно ниже в области позвоночника и крупных суставов конечностей; кроме того, была большей вариабельность показателей по органам и системам.

По данным «Валеоскан», показатели, характеризующие когнитивные функции (внимание, зрительная память, логическое мышление) у девушек не отличались от данных студенток из «чистых» районов, однако у юношей наблюдалась тенденция к снижению кратковременной зрительной памяти ($6,3 \pm 1,1$ и $8,4 \pm 0,8$ воспроизведенных по памяти образов; $p=0,07$).

В выборке студентов 4 курса, обследованных в 2015 году, в Чернобыльской зоне проживали 23 из 65 девушек и 13 из 39 юношей, большинство из которых родились в 1994 году, через 8 лет после аварии. По данным АМСАТ и ВСР, различий между студентами из «чистых» и «загрязненных» территорий не было, при этом функция активного внимания была даже выше: юноши из Чернобыльской зоны сделали даже меньше ошибок в корректурной пробе при одинаковом времени ее выполнения.

Полученные нами данные совпадают с результатами эколого-образовательного социально-педагогического проекта «Мы за радиоэко-

логическую безопасность», реализованного в 2012-2014 гг. и позволившего оценить экологическую ситуацию в большинстве обследованных населенных пунктов Тульской области как слабо напряженную, что обусловлено измеренными уровнями радиационного гамма-фона, близкими к естественным значениям [6].

Выводы. У юношей, родившихся в 1991, 1992 и 1993 году и проживавших на загрязненных территориях Тульской области до 2014/15 года, выявлено умеренное повышение тонуса симпатического отдела ВНС, в то время как различий в функциональном состоянии студентов, родившихся в 1994 году (через 8 лет после аварии), не обнаружено.

В трех из четырех выборок девушек различий не было, и только в одной (родившихся в 1993 году) так же, как и у юношей, отмечены признаки активации симпатического звена ВНС.

Отсутствие влияния фактора проживания в загрязненных районах на когнитивные функции (память, внимание) во время обучения в вузе позволяют говорить о доброкачественном характере выявленных особенностей.

Вместе с тем, нельзя исключить, что признаки напряженности адаптации студентов из Чернобыльской зоны могут объясняться другими факторами (ежедневные поездки на учебу из близлежащих районов, проживание в общежитии, психоэмоциональная напряженность в социуме по месту жительства и др.).

Литература

1. Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Егоров В.Н., Чмиленко В.И. Влияние района постоянного проживания на уровень адаптации студентов-первокурсников. Материалы научно-практических конференций, посвященных 10-летию деятельности учебного центра послевузовского профессионального образования врачей Тульской области – филиала ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Москва-Тула, 2005. С. 108–111.
2. Мельницкая Т.Б., Хавыло А.В. Половозрастные особенности психологического реагирования населения радиактивно загрязненных территорий на последствия аварии на ЧАЭС: половозрастной аспект. Опыт ликвидации крупномасштабных чрезвычайных ситуаций в России и за рубежом. XIX Международная научно-практическая конференция по проблемам защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций: Тезисы докладов. Москва, 2014. С. 179–180.
3. Соколов Э.М. Специфика природных и техноген-

References

- Venevtseva YuL, Mel'nikov AKh, Egorov VN, Chmilenko VI. Vliyanie rayona postoyannogo prozhivaniya na uroven' adaptatsii studentov-pervokursnikov. Materialy nauchno-prakticheskikh konferentsiy, posvyashchennykh 10-letiyu deyatel'nosti uchebnogo tsentra poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey Tul'skoy oblasti – filiala FPPOV MMA im. I.M. Sechenova. Moscow-Tula; 2005. Russian.
- Mel'nitskaya TB, Khavylo AV. Polovozrastnye osobennosti psikhologicheskogo reagirovaniya naseleniya radiaktivno zagryaznennykh territoriy na posledstviya avarii na ChAES: polovozrastnoy aspekt. Opyt likvidatsii krupnomasshtabnykh chrezvychaynykh situatsiy v Rossii i za rubezhom. KhIKh Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya po problemam zashchity naseleniya i territoriy ot chrezvychaynykh situatsiy: Tezisy dokladov. Moskva; 2014. Russian.
- Sokolov EM. Spetsifika prirodnykh i tekhnogennykh

ных факторов и состояние здоровья населения Тульской области // Региональные проблемы биосферы: Материалы I Междунар. конф., Тула, 2000. С. 94–97.

faktorov i sostoyanie zdorov'ya naseleniya Tul'skoy oblasti. Regional'nye problemy biosfery: Materialy I Mezhdunar.konf.. Tula; 2000. Russian.

4. Справочник по населенным пунктам Тульской области, подвергшимся радиоактивному загрязнению вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС / Шилкин А.В. [и др.]. Тула, 1996. 115 с.
Shilkin A.V., et al. Spravochnik po naselennym punktam Tul'skoy oblasti, podvergshimsya radioaktivnomu zagryazneniyu vsledstvie katastrofy na Chernobyl'skoy AES. Tula; 1996.
5. Подсонная И.В., Шумахер Г.В., Ефремушкин Г.Г., Желобецкая Е.В. Формирование пароксизмальной активности головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, №10. С. 71–76
Podsonnaya IV, Shumakher GV, Efremushkin GG, Zhelobetskaya EV. Formirovanie paroksizmal'noy aktivnosti golovnogo mozga u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoy AES. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015;115(10):71-6. Russian.
6. Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Особенности нарушений соединительной ткани у детей, родившихся от родителей-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Проблемы остеологии. 2011. Т. 14, № 4. С. 68–69.
Nesterenko ZV, Ivanina EYu. Osobennosti narusheniy soedinitel'noy tkani u detey, rodivshikhsya ot roditeley-likvidatorov posledstviy avarii na ChAES. Problemi osteologii. 2011;14(4):68–9. Russian.
7. Отчёт о влиянии на здоровье связанных с чернобыльской аварией факторов. URL: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf, дата обращения 01.04.2016
Otchet o vliyaniy na zdorov'e svyazannykh s chernobyl'skoy avariey faktorov. URL: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf, data obrashcheniya 01.04.2016
8. Шиширина Н.Е., Ихер Т.П. Структура проекта «Мы за радиоэкологическую безопасность», Тула. 2012. URL: http://rb.mchs.gov.ru/about_radiation/Mi_zh_radiojekologicheskuyu_bezопасnost (дата обращения 24.04.16)
Shishirina NE, Ikher TP. Struktura proekta «My za radioekologicheskuyu bezопасnost'», Tula. URL: 2012. http://rb.mchs.gov.ru/about_radiation/Mi_zh_radiojekologicheskuyu_bezопасnost (data obrashcheniya 24.04.16) Russian.

УДК: 616.31:615.83

DOI: 10.12737/20449

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
РТА**

О.В. СЕРИКОВА*, А.Н. КОРДЕНКО**, С.В. КОШЕЛЕВА*, Р.М. ДУЕВ*

*ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, тел.: +7 (4732) 53 00 05, e-mail: mail@vsmaburdenko.ru

**ГБОУ ВО «Воронежский государственный педагогический университет»
Министерства образования и науки Российской Федерации,
ул. Ленина, д. 86, г. Воронеж, 394043, Россия, тел.: + 7 (4732) 54 56 43, e-mail: rectorat@vspu.ac.ru

Аннотация. Красный плоский лишай – одно из наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки рта, отличающееся неуточненным этиопатогенезом, упорным течением, наличием тяжело протекающих форм, многообразием триггерных факторов, возможностью озлокачествления и частой резистентностью к проводимой терапии. Ведущее место в терапии тяжелых перманентно-рецидивирующих форм заболевания отводят кортикостероидам. Однако, их массовое применение может вызывать различного рода осложнения и побочные эффекты. При включении в протокол лечения физических факторов, в частности газообразного озона отмечается эффективность, безболезненность процедур, отсутствие побочных эффектов, а также положительная эмоциональная реакция пациентов на проводимое лечение. Таким образом, применение газообразного озона в комплексном лечении способствует повышению эффективности лечения и позволяет снизить риск возможности осложнений кортикостероидной терапии.

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма, газообразный озон, озонотерапия, кортикостероиды, Prozone.

**THE USE OF THE OZONE GAS IN THE COMPLEX TREATMENT OF EROSIIVE AND
ULCERATIVE PLANUS FORMS OF THE ORAL MUCOSA**

O.V. SERIKOVA*, A.N. KORDENKO**, S.V. KOSHELEVA*, R.M. DUEV*

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia,
tel.: +7 (4732) 53 00 05, e-mail: Mail@vsmaburdenko.ru

**Voronezh State Pedagogical University, Lenin av., 86, Voronezh, 394043, Russia, tel.: +7 (4732) 54 56 43,
e-mail: Rectorat@vspu.ac.ru

Abstract. Lichen planus is one of the most common diseases of the oral mucosa, characterized by unspecified etiopathogenesis, persistent course, the presence of severe occurring forms, variety of trigger factors, the possibility of malignancy, it is often resistant to therapy. The leading role in the treatment of severe, permanent recurrent forms of the disease is removed corticosteroids. However, massive use of various kinds can cause side effects and complications. In the conditions of inclusion the physical factors in the treatment protocol, in particular the ozone gas, it is found efficiency, painless, no side effects, but also a positive emotional response of patients to treatment. Thus, the use of ozone gas in the combined treatment enhances the effectiveness of treatment and reduces the risk of possible complications of corticosteroid therapy.

Key words: Lichen planus, erosive and ulcerative forms, ozone gas, ozone therapy, corticosteroids, Prozone.

Красный плоский лишай (КПЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки рта (СОР), отличающееся не-

уточненным этиопатогенезом, упорным течением, наличием тяжело протекающих форм, многообразием триггерных факторов, возмож-

ностью озлокачествления и частой резистентностью к проводимой терапии, что определяет большую медико-социальную значимость проблемы. Решение вопроса эффективного лечения КПЛ СОР остается актуальной проблемой стоматологии [2,3,7].

В общей структуре заболеваний слизистой оболочки рта КПЛ составляет от 17 до 35%. Наиболее часто заболевание встречается у женщин в возрасте от 50 лет и старше причем, изолированные поражения слизистой полости рта при КПЛ выявляются у 78% пациентов [2,7]. Излюбленным местом локализации КПЛ в полости рта являются дистальные отделы слизистой щек, языка, слизистая десны, значительно реже поражается слизистая неба и красная кайма губ.

До настоящего времени этиология и патогенез заболевания остаются до конца не уточненными.

Существует множество теорий происхождения КПЛ СОР. Наиболее значимые из них: инфекционная (вирусная), неврогенная, наследственная, нейроэндокринная, теория метаболических нарушений, токсико-аллергических воздействий, аутоиммунная [3,6].

Выделяют шесть основных клинических форм КПЛ слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную, атипичную [2-4].

Особенно трудную задачу представляет разработка эффективных методов лечения наиболее тяжелой, перманентно-рецидивирующей *эрозивно-язвенной формы (ЭЯФ)* красного плоского лишая [3,7,14,15]. Сложности в лечении ЭЯФ КПЛ обусловлены отсутствием единого и четко представления о пусковых механизмах развития заболевания, что приводит к использованию в лечении разнообразных медикаментозных средств, назначение которых часто носит эмпирический или симптоматический характер. В комплексном лечении применяют различные лекарственные средства: нейротропные, кортикостероидные, аминокислотные препараты, антибиотики, ретиноиды, цитостатики, витамины и многие другие [3,6-8]. Ведущее место в терапии тяжелых перманентно-рецидивирующих форм заболевания отводят кортикостероидам, что объяснимо их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания. В соответствии с протоколами лечения, принятыми в

большинстве стоматологических школ (ЕАОМ, 2004; WAOM, 2003; стандарт оказания медицинской помощи больным КПЛ (L 43); приказ МЗ РФ № 850 от 15 декабря 2006) препараты этой группы обладают сочетанием мощных и быстропроявляющихся противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и, таким образом, оказывают разносторонний эффект на иммунопатологические процессы при тяжелых формах КПЛ. Однако, применение системных кортикостероидов, в основном, преднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, полькортолона, может вызывать различного рода осложнения и побочные эффекты.

В связи с возрастанием случаев проявления побочных эффектов и токсико-аллергических реакций при применении лекарственных препаратов, особенно актуальным является совершенствование немедикаментозных способов лечения КПЛ СОР.

Одним из способов воздействия на очаги поражения при заболевании слизистой оболочки рта является использование физических факторов.

Физические методы лечения, способны не только исключить или существенным образом сократить потребность в применении различных препаратов общего действия, но и, воздействуя на различные звенья патологического процесса, способствовать регуляции нарушенного гемостаза, активации защитных сил организма. Одним из таких методов является озонотерапия [1,4,10,11].

Озон – газ с резким характерным запахом, аллотропия формакислорода, которая является значительно более сильным окислителем, чем сам кислород. В литературных источниках имеются данные об антибактериальном, противирусном, фунгицидном, противовоспалительном, иммуномодулирующем, цитостатическом и анальгезирующем действии озона. Также при местном введении озон усиливает микрогемодинамику, повышает активность системы антиоксидантной защиты. Низкие концентрации озона способствуют эпителизации и заживлению раневых поверхностей. Антибактериальное действие озона заключается в избирательном разрушении клеточной мембраны бактерий одноатомным кислородом. Кроме того, за счет небольшого размера, молекула озона обладает лучшей проникающей способностью, по

сравнению с молекулами других антисептических препаратов, что, является большим преимуществом в воздействии на патогенные микроорганизмы в полости рта пациента, организованные в биопленках [4,11,13].

Озонотерапия успешно применяется практически во всех областях медицины: в неотложной и гнойной хирургии, общей и инфекционной терапии, гинекологии, урологии, дерматологии, гепатологии, гастроэнтерологии, стоматологии, косметологии и др. [1,9,11].

Материалы и методы исследования. В качестве источника газообразного озона применяли генератор, синтезирующий озон из чистого кислорода или воздуха. Используемый ультрафиолетовое излучение, а также электролиз в газовом разряде. Таким является портативный аппарат для озонотерапии *Prozone (W&H)*, предназначенный для применения в стоматологической практике при лечении заболеваний слизистой оболочки рта, воспалительных заболеваний пародонта, для применения в эндодонтии и кариесологии [5,12,13,15]. Принцип действия аппарата: с помощью специального насоса происходит забор воздуха в устройство, далее воздух подается в фильтр, предназначенный для очистки воздуха и удаления из него влаги, и, наконец, чистый сухой воздух направляется в генератор. Аппарат работает с использованием смеси озона и кислорода, которая подается с высокой точностью дозирования. Озон в аппарате *Prozone* образуется под действием высокого напряжения, приложенного к керамической пластине. Этот принцип называется «коронным разрядом». Озон генерируется в специальной камере, расположенной в базовом блоке.

Аппарат *Prozone* оснащен четырьмя программными кнопками для различных случаев применения озона. Для различных областей применения установлены соответствующие дозировки (6, 12, 18 и 24 с). Подача озона к месту обработки происходит через специальный наконечник с насадкой. После установки нужной насадки и выбора необходимой программы наконечник *Prozone* располагается как можно ближе к месту выполнения процедуры (на расстоянии 1-2 мм). Подача газа активируется нажатием на педаль.

В клинике кафедры стоматологии ИДПО Воронежского государственного медицинского

университета им. Н.Н. Бурденко аппарат *Prozone* использовали в комплексном лечении 14 пациентов с ЭЯФ КПЛ. Контрольную группу составили 11 пациентов, получавших традиционную терапию. 93% больных были женского пола. Возраст пациентов составлял от 52 до 75 лет. Давность заболевания составляла от одного года до пяти лет. У 75% больных пусковым моментом начала заболевания или обострения процесса являлся стрессовый фактор. Соматические заболевания выявлены у 96% больных.

Все пациенты были обследованы по специально разработанной программе, включающей стоматологические, лабораторные исследования, консультации смежных специалистов по показаниям.

Результаты и их обсуждение. При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР все пациенты жаловались на боли в полости рта, усиливающиеся при приеме горячей, острой и грубой пищи, чувство жжения. При осмотре на гиперемированной и отечной слизистой оболочке рта в местах типичной локализации имелись эрозии и язвы различных размеров и очертаний, вокруг которых располагался папулезный рисунок. Как правило, эрозии держались длительное время, от 1 до 6 месяцев, не эпителизируются. У ряда больных под влиянием лечения они частично или полностью эпителизировались, но вновь рецидивировали на том же или другом участке слизистой оболочки, иногда сразу же после прекращения лечения.

В программу традиционного комплексного лечения пациентов I группы было включено воздействие на очаги поражения ЭЯФ КПЛ газообразного озона аппаратом *Prozone*. Для обработки использовался режим 6 с на каждый очаг поражения. Процедуры в количестве 10 проводились ежедневно.

Применение озонотерапии с помощью аппарата *Prozone* в комплексном лечении ЭЯФ КПЛ СОР позволило сократить сроки ликвидации воспалительной реакции слизистой оболочки рта с 10 (группа сравнения) до 5-6 дней, а также снизить дозу кортикостероидов у пациентов с перманентно-рецидивирующей формой заболевания получающих гормональную терапию.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков подтвердило положительную динамику озонотерапии. В мазках пациентов, по-

лучавших процедуры озонотерапии до лечения, взятых с поверхности эрозии обнаруживались крупные пласты эпителия с мелкозернистой оксифильной цитоплазмой, много безъядерных эпителиоцитов. Строма в пределах пласта интенсивно инфильтрирована мелкоядерными клетками со значительной примесью лейкоцитов.

К 3-му дню после воздействия газообразным озоном отмечались признаки положительной динамики, о чем свидетельствовало уменьшение лейкоцитов. Среди эпителиоцитов почти все клетки с хорошо выраженными ядрами, инфильтрация стромы слабо выражена.

К 7-ому дню в мазках пациенток положительная динамика нарастала, что подтверждалось отсутствием пластов эпителия, дальнейшим увеличением эпителиоцитов с хорошо сохраненной структурой.

После 10-го сеанса лечения преимущественно определялись отдельно лежащие эпителиоциты с хорошо сохраненной структурой и небольшое количество скоплений рыхло рас-

положенных аналогичных клеток.

Следует отметить эффективность, безболезненность процедур, отсутствие побочных эффектов, а также хорошую переносимость лечения и положительную эмоциональную реакцию пациентов на проводимое лечение с использованием аппарата *Prozone*.

Заключение. Таким образом, применение газообразного озона в комплексном лечении ЭЯФ КПЛ СОР способствует повышению эффективности лечения и позволяет снизить риск возможности осложнений кортикостероидной терапии. Основные преимущества аппарата *Prozone*: озон обладает высокой скоростью воздействия – благодаря этому время обработки минимальное; озон проникает в любое место, подлежащее дезинфекции, и сводит к минимуму риск повторной инфекции; в аппарате предусмотрена точная дозировка – исключена возможность повреждающего действия газа; *Prozone* отличается удобством в обращении, простотой управления.

Литература

1. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Нижний Новгород: Литера, 2003. 220 с.
2. Анисимова И.В., Недосеко Б.В., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ (учебное пособие). М.: Мед. книга, 2008. 194 с.
3. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 2001. 320 с.
4. Механизмы действия и перспективы применения медицинского озона в клинической практике / Гульман М.И. [и др.] // Стоматология. 2002. № 11. С. 74.
5. Грачева Е.В., Гриценко Е.А. Лечение кариеса озоном на начальных стадиях развития в молочных и постоянных зубах // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. Т. 2, №11. С. 928–929.
6. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай. Саратов: Издательство СГУ, 1990. 176 с.

References

- Alekhina SP, Shcherbatyuk TG. Ozonoterapiya: klinicheskie i eksperimental'nye aspekty [Ozone therapy: clinical and experimental aspects]. Nizhniy Novgorod: Litera; 2003. Russian.
- Anisimova IV, Nedoseko BV, Lomiashvili LM. Klinika, diagnostika i lechenie zabolevaniy sli-zistoy obolochki polosti rta i gub (uchebnoe poso-bie) [The clinic, diagnosis and treatment of diseases of the mucous membranes of the mouth and lips (Tutorial)]. Moscow: Med. kniga; 2008. Russian.
- Borovskiy EV, Mashkilleyson AL. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i gub [Mucosal diseases of the mouth and lips]. Moscow: Meditsina; 2001. Russian.
- Gul'man MI, et al. Mekhanizmy deystviya i perspektivy primeneniya meditsinskogo ozona v klinicheskoy praktike [Mechanisms of action and perspectives of medical ozone in clinical practice]. Stomatologiya. 2002;11:74. Russian.
- Gracheva EV, Gritsenko EA. Lechenie kariesa ozonom na nachal'nykh stadiyakh razvitiya v molochnykh i postoyannykh zubakh [Ozone Treatment of caries in the early stages of development in primary and permanent teeth]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2012;2(11):928-9. Russian.
- Dovzhanskiy SI, Slesarenko NA. Krasnyy ploskiy lishay [Lichen planus]. Saratov: Izdatel'stvo SGU; 1990. Russian.

7. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: ОАО Стоматология, 2001. 271 с.
Danilevskiy NF, Leont'ev VK, Nesin AF, Rakhniy ZhI. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta [Diseases of the oral mucosa]. Moscow: OAO Stomatologiya; 2001. Russian.
8. Иванова Е.В. Плоский лишай слизистой оболочки рта новые подходы к диагностике и патогенетической терапии: автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2003. 22 с.
Ivanova EV. Lichen Planus of the oral mucosa, new approaches to the diagnosis and pathogenetic therapy [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2003. Russian.
9. Инкарбеков Ж.Б., Джунусова Г.И. Применение озона для профилактики воспалительных осложнений после остеосинтеза нижней челюсти // Институт стоматологии. 2007. № 4. С. 88–90.
Inkarbekov ZhB, Dzhunusova GI. Primenenie ozona dlya profilaktiki vospalitel'nykh oslozhneniy posle osteosinteza nizhney chelyusti [The use of ozone for the prevention of inflammatory complications after osteosynthesis of the mandible]. Institut stomatologii. 2007;4:88-90. Russian.
10. Лукиных Л.М., Успенская О.А. Физиотерапия в практике терапевтической стоматологии: учеб. пособие. 2-е изд. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. 34 с.
Lukinykh LM, Uspenskaya OA. Fizioterapiya v praktike terapevticheskoy stomatologii: ucheb. Posobie [Physiotherapy practice in restorative dentistry: Proc. benefit]. 2-e izd. N. Novgorod: Izd-vo NGMA; 2005. Russian.
11. Масленников О.В., Контрощикова К.Н., Грибкова И.А. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород, 2008. 326 с.
Maslennikov OV, Kontorshchikova KN, Gribkova IA. Rukovodstvo po ozonoterapii [Guidelines for ozone therapy]. N. Novgorod; 2008. Russian.
12. Орехова Л.Ю. Клинический опыт применения озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2013. №3. С. 41–45.
Orehova LYu. Klinicheskiy opyt primeneniya ozonoterapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [Clinical experience with the use of ozone therapy in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases]. Parodontologiya. 2013;3:41-5. Russian.
13. Шумилович Б.Р., Наумова А.В., Холодович О.В. Клинико-лабораторное исследование антимикробной активности газообразного озона при лечении осложненного кариеса // Маэстро стоматологии. 2011. № 1. С. 63–68.
Shumilovich BR, Naumova AV, Kholodovich OV. Kliniko-laboratornoe issledovanie antimikrobnoy aktivnosti gazoobraznogo ozona pri lechenii oslozhnennogo kariesa [Clinical and laboratory study of antimicrobial activity of ozone gas in the treatment of complicated caries]. Maestro stomatologii. 2011;1:63-8. Russian.
14. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the Art // Archives of Medical Research. 2006. Vol. 37, №4. P. 425–435.
Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the Art. Archives of Medical Research. 2006;37(4):425-35.
15. Dvorak V. Использование озона в стоматологии // Новоевстоматологии. 2005. № 5. С. 82–86.
Dvorak V. Ispol'zovanie ozona v stomatologii. Novoevstomatologii. 2005;5:82-6.

УДК: 612.017.2:573.22

DOI: 10.12737/20450

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ СПОРТСМЕНОВ ВЫСШЕЙ
КВАЛИФИКАЦИИ
(краткий обзор литературы)**

Н.А. ФУДИН, С.В. ЧЕРНЫШЕВ, С.Я. КЛАССИНА

**ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина,
ул. Моховая, 11, строение 4, Москва, 125009, Россия, e-mail: n.fudin@mail.ru
**ФГБОУ Московский государственный университет связи и информатики,
Авиамоторная ул., 8 А, Москва, 111024, Россия*

Аннотация. В статье анализируются диагностические, реабилитационные и восстановительные технологии при выполнении тренировочной и соревновательной физической работы в спорте высших достижений. Сделаны практические рекомендации по организации медико-биологического обеспечения высококвалифицированных спортсменов. Рассмотрен вопрос об участии учреждений и организаций РАН, Министерства здравоохранения РФ и других смежных организаций для решения поставленных задач.

Ключевые слова: спорт, инновационные технологии, тренировочный процесс, восстановление, функциональные системы, метаболические процессы, вегетативные показатели.

**MEDICAL AND BIOLOGICAL TECHNOLOGIES IN PREPARING OF ATHLETES HIGH
QUALIFICATION
(brief review)**

N.A. FUDIN, S.V. CHERNYSHEV, S.Ya. KLASSINA

**P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, RAS, Str. Mokhovaya, 11, building 4, Moscow, 125009, Russia, e-mail:
n.fudin@mail.ru*

***Moscow State University of Communications and Informatics, Aviamotor str., 8 A, Moscow, 111024, Russia*

Abstract: The article analyzes technologies of diagnostic, rehabilitation and recovery in the performance of training and competitive physical activity in the higher achievements sport. This article presents practical recommendations on the organization of biomedical support of highly skilled athletes. The authors considered the question of the participation of institutions and organizations of the RAS, the Russian Federation Ministry of Health and other related organizations in order to decision of tasks.

Key words: sport, innovative technology, training process, recovery, functional system, metabolic processes, autonomic indicators.

Подготовка спортсменов высшей квалификации – это чрезвычайно сложный многофакторный процесс, опирающийся на методологию физического воспитания, практику тренировочного процесса и современные достижения медико-биологической науки. Значение медико-биологического обеспечения при подготовке спортсменов высшей квалификации в ведущих в спортивном отношении странах мира (США, Китай, Германия, Франция, скандинавские страны и др.) в последнее время значительно

возросло, что объективно связано с эффективным управлением тренировочным процессом и значительным повышением спортивных результатов. В этих странах сформировалась и активно реализуется научно-обоснованная концепция активного влияния медико-биологических средств на процессы восстановления спортсмена при выполнении тренировочной и соревновательной работы большого объема и интенсивности.

В доперестроечный период в стране была

создана и успешно работала отлаженная система научно-практического и медико-биологического обеспечения высококвалифицированных спортсменов, охватывающая широкий круг профессиональных вопросов. С учётом привлечения большого количества специализированных научно-исследовательских и клинических учреждений Академии медицинских наук (АМН) и Министерства здравоохранения (более 62 организаций), система медико-биологического обеспечения подготовки спортсменов высшей квалификации располагала мощной научной и материально-технической базой. Указанная система объединялась государственной организационной структурой, во главе которой стояло управление медико-биологического обеспечения подготовки сборных команд страны, которое в своей работе опиралось на Федерацию спортивной медицины и Межведомственный научный совет АМН с соответствующими проблемными комиссиями, курирующие массовую физическую культуру и олимпийские виды спорта.

Сформированная государственная система научно-практического и медико-биологического обеспечения через комплексные научные группы в видах спорта эффективно решала задачу по внедрению достижений академической науки в тренировочную практику детско-юношеских спортивных школ, школ олимпийского резерва и школ высшего спортивного мастерства и подготовку высококвалифицированных спортсменов сборных команд страны.

Правильно организованный тренировочный процесс – это длительно действующий комплекс физиологических раздражителей, адресованный практически ко всем функциональным системам организма. Физическая тренировка с большим объёмом и высокой интенсивностью выполняемой работы вызывает в организме резкие возмущения и активирует компенсаторные сдвиги: как в плане непосредственной реакции на физическую нагрузку, так и в плане длительного последствия. При отсутствии медико-биологического контроля и неправильном построении тренировочного процесса с избыточной мышечной активацией в организме наступает декомпенсация, сопровождающаяся истощением энергетических и пластических структур, механизмов, что, как правило, сопровождается угнетением активности

ферментативной, секреторной и нервной системы. В связи с этим указанные физиологические сдвиги в тренировочном процессе не должны превышать адаптационных возможностей организма, поскольку могут привести к срыву компенсаторных механизмов, необратимыми нарушениями физиологических функций и высокому уровню травматизма [26,34].

Вместе с тем в целях повышения специальной работоспособности на новом физиологическом уровне интенсивность тренировочных нагрузок должна приближаться к пределу адаптационных возможностей. Научно доказано, что только многократно повторяемые околопредельные физические нагрузки формируют прирост функциональных возможностей физиологических систем организма, обеспечивающих данную физическую работу. Таким образом, медико-биологический контроль физиологических сдвигов – обязательное условие в правильной организации построения тренировочного процесса. Однако, это возможно только при наличии научно-обоснованного комплекса диагностических методов и набора функциональных проб, объективно оценивающих сдвиги вегетативных показателей и метаболических процессов, происходящих в организме в результате тренировочной и соревновательной деятельности. Необходимо анализировать и учитывать не только тренировочную и соревновательную деятельность спортсменов, но и период их восстановления, так как именно в период восстановления в организме формируется комплекс активнейших физиологических процессов, закрепляющих адаптационные и морфофункциональные сдвиги адаптационных систем организма, обеспечивающих локомоторную деятельность на новом физиологическом уровне в конкретном виде спорта [12,15,17,22,23,29,30,33,36].

Достижения последних лет в области развития теории функциональных систем дали в руки специалистов по спортивной медицине новый инструмент определения «физиологической цены» тренировочного процесса, ориентированный на спортивный результат. Такой подход позволяет на научной основе планировать тренировочный процесс, исключить опасную для здоровья запредельную активацию физиологических систем организма спортсмена [19,20].

Показано, что применение специально разработанных биологических, иммуногормональных и других физиологических тестов позволяет прогнозировать характер, интенсивность и продолжительность вегетативных и метаболических реакций и тем самым оценивать уровень физической работоспособности и возможное поведение целостного организма при стрессорных и экстремальных ситуациях, каковыми являются высокоинтенсивные спортивные тренировки и особенно соревнования. При этом необходим индивидуальный подход в видах спорта, к конкретному спортсмену при использовании физиологических методов диагностики, биохимических обследований, системы функциональных проб и нагрузок, при оценке состояния тренированности. Всё это лежит в основе эффективного управления подготовкой спортсменов с целью обеспечения высокой спортивной работоспособности в процессе тренировочной и соревновательной деятельности [7,8,10,26].

Научно доказано, что в каждом виде спорта, в каждой спортивной дисциплине существуют специфические характеристики физической и функциональной подготовленности, которые определяют достижения высоких спортивных результатов, которые должны быть достигнуты на тренировках и реализованы в спортивных соревнованиях. Изучение гуморально-гормональных механизмов (симпатоадреналовой системы, холинэргической системы крови, кортикостероидов и др.), а также вегетативной регуляции спортивной деятельности даёт возможность эффективно управлять тренировочным процессом спортсменов высшей квалификации [5,12,22].

Варьируя компонентами физической нагрузки можно целенаправленно воздействовать на конкретную функциональную систему организма, мобилизовать необходимые физиологические процессы энергообеспечения напряжённой мышечной деятельности и гомеостазис внутренней среды, вызывать практически любую степень и направленность ответных физиологических реакций, тем самым обеспечить достижение желаемого тренировочного результата [19,24].

При изучении способов формирования суммарного тренировочного эффекта и на этой основе повышения уровня спортивной работо-

способности комплексные медико-биологические исследования позволяют точно определять интенсивность тренировочных нагрузок, предполагаемые объёмы тренировочной работы, при которых достигается наибольший прирост работоспособности на разных этапах и периодах подготовки спортсменов высшей квалификации [9].

В настоящее время для подготовки спортсменов высшей квалификации в тренировочном процессе широко используются тренажёрные комплексы, позволяющие одновременно на различных этапах тренировочного процесса регистрировать временные характеристики и энергетические затраты на выполняемую работу. При этом возрастает роль медико-биологических тестов, так как при различных модельных построениях тренировочных нагрузок режим непрерывного мониторинга с обратной связью позволяет объективно контролировать физиологическое состояние функциональных систем организма, что открывает принципиально новые научно-обоснованные возможности в управлении тренировочным процессом, ориентированном на спортивный результат [3,13,19,31].

В тренировочном процессе и во время восстановления после выполнения больших по объёму и интенсивности тренировочных нагрузок в спорте высших достижений используется большое количество физиотерапевтических процедур, медико-биологических технологий и технических средств, дающих возможность в короткие временные интервалы восстанавливать работоспособность спортсменов. К таким технологиям, широко используемым нашими конкурентами, а также разрабатываемым нами и рекомендуемым в тренировочном процессе подготовки спортсменов высшей квалификации относятся:

- наружная контрпульсация как средство восстановления и повышения спортивной работоспособности в спорте высших достижений [1,16];
- метод электролазерной миостимуляции, который не только способствует повышению физической работоспособности, но и обладает высокой эффективностью в реабилитационно-восстановительных и лечебных мероприятиях [2,4,6,11,14,25];
- реабилитационно-восстановительный

метод с использованием тепло-холодовых процедур и витаминных комплексов. Предлагаемый метод оказывает выраженный восстановительный эффект и повышает физическую работоспособность высококвалифицированных спортсменов [21,27,35];

– произвольные гипоксические вентиляторные тренировки функции внешнего дыхания и газообмена, в основе которых лежат изменения паттерна дыхания, частоты и глубины дыхания, а также минутного объема дыхания. Предлагаемый метод, повышая гипоксическую устойчивость функции внешнего дыхания и газообмена, влечет за собой повышение устойчивости к вегетативной и двигательной гипоксии [18,37,38].

Как показал предшествующий опыт, ак-

тивное участие специалистов академической науки РАН в разработке новых инновационных медико-биологических технологий позволит в краткосрочной перспективе вывести подготовку спортсменов высшей квалификации на новый научно обоснованный уровень [24,28,32].

В современном спорте высших достижений спортивный результат обеспечивается специфически адаптационными изменениями всех функциональных систем организма, формирующими принципиально новые метаболические возможности организма, обеспечивающие тренировочную и соревновательную деятельность спортсменов. В связи с этим поднимаемая авторами проблема медико-биологических технологий в спорте высших достижений, несомненно, своевременна, социально значима и актуальна.

Литература

1. Бахтияров И.В., Рыженков С.П., Мухин В.А., Матюшев Т.В., Сударев А.М., Андропов И.А. Влияние метода наружной контрпульсации на гемодинамические эффекты при постуральных воздействиях // Материалы VII научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». М., 2005. С. 340–343.
2. Бехтерева Т.Д., Хадарцев А.А., Сорягин А.А., Вигдорчик В.И., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Сазонов И.А. Лазерофорез гиалуроновой и янтарной кислоты в спорте высших достижений // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, №3. С. 246
3. Бехтерева Т.Л., Борисова О.Н., Вигдорчик В.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Корягин А.А. Обоснование способа электролазерной миостимуляции и лазерофореза // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 1. С. 66–68.
4. Бехтерева Т.Л., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Натарова Э.В., Филатова И.В., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Чуб С.Г. Электромиостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в восстановительном периоде при психоэмоциональном стрессе после спортивной травмы // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 4. С. 103–105.
5. Блюмин Р.Б., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Технологии бесконтактной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 146–149.
6. Григорьев А.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Виноградова О.Л. Электролазерная миостимуляция в спорте: метод. пособие. Тула-Москва: ТулГУ, 2005. 16 с.

References

- Bakhtiyarov IV, Ryzhenkov SP, Mukhin VA, Matyushchev TV, Sudarev AM, Andropov IA. Vliyanie metoda naruzhnoy kontrpul'satsii na gemodinamicheskie efekty pri postural'nykh vozdeystviyakh. Materialy VII nauchno-prakticheskoy konferentsii «Diagnostika i lechenie narusheniy regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy». Moscow; 2005. Russian.
- Bekhtereva TD, Khadartsev AA, Soryagin AA, Vigdorchik VI, Kartashova NM, Naumova EM, Sazonov IA. Lazeroforez gialuronovoy i yantarnoy kislot v sporte vysshikh dostizheniy [Hyaluronic laser phoresis and succinic acids in the sphere of sports]. Lazernaya medit-sina. 2004;8(3):246. Russian.
- Bekhtereva TL, Borisova ON, Vigdorchik VI, Khadartsev AA, Fudin NA, Koryagin AA. Obosnovanie sposoba elektrolazernoy miostimulyatsii i lazeroforeza [Substantiation of the method of electrolaser myostimulation and laserophoresis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;1:66-8. Russian.
- Bekhtereva TL, Kartashova NM, Kidalov VN, Natarova EV, Filatova IV, Fudin NA, Khadartsev AA, Chub SG. Elektromiostimulyatsiya i lazeroforez biologicheskii aktivnykh veshchestv v vosstanovitel'-nom periode pri psikhoemotsional'nom stresse posle sportivnoy travmy [Electromyostimulation and laserophoresis of biologically-active substanses in a restitutional period in the case of a psychoemotional stress after sports injury]. Vestnik novykh meditsin-skikh tekhnologiy. 2004;4:103-5. Russian.
- Blyumin RB, Naumova EM, Khadartsev AA. Tekhnologii beskontaktnoy diagnostiki [The technology of non-contact diagnostics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;4:146-9. Russian.
- Grigor'ev AI, Khadartsev AA, Fudin NA, Vinogradova OL. Elektrolazernaya miostimulyatsiya v sporte: metod. Posobie [Electrolaser stimulation in sports: the method. benefit]. Tula-Moskva: TulGu; 2005. Russian.

7. Дальский Д.Д., Зверев В.Д., Науменко Э.В., Несмеянов А.А., Орлов В.А., Таймазов В.А., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Физиологический пауэрлифтинг: Монография / Под ред. В.А. Таймазова, А.А. Хадарцева Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2013. 120 с.
Dal'skiy DD, Zverev VD, Naumenko EV, Nesmeyanov AA, Orlov VA, Taymazov VA, Fudin NA, Khadartsev AA. Fiziologicheskiy pauerlifting [Physiological powerlifting]: Monografiya / Pod red. V.A. Taymazova, A.A. Khadartseva Tula: ООО «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.
8. Дальский Д.Д., Корешников В.Д., Науменко Э.В., Несмеянов А.А., Фадеев А.В., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Хижняк Л.Н., Хрупачев А.Г., Цаллагова Р.Б. Профилактика и выявление варикозной болезни вен нижних конечностей у спортсменов: Монография / Под ред. Э.В. Науменко, А.А. Хадарцева Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2013. 158 с.
Dal'skiy DD, Koreshnikov VD, Naumenko EV, Nesmeyanov AA, Fadeev AV, Fudin NA, Khadartsev AA, Khizhnyak LN, Khrupachev AG, Tsallagova RB. Profilaktika i vyyavlenie varikoznoy bolezni ven niznikh konechnostey u sportsmenov [Prevention and detection of varicose veins of the lower extremities in athletes]: Monografiya / Pod red. E.V. Naumenko, A.A. Khadartseva Tula: ООО «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.
9. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Вeneвцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venetseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, KupeeV VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki [Selected diagnostic technology]: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.
10. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Корягин А.А., Бехтерева Т.Л., Вигдорчик В.И., Фудин Н.А., Карташова Н.М. Электролазерная миостимуляция и устройство для ее осуществления // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 3. С. 100–101.
Zilov VG, Khadartsev AA, Koryagin AA, Bekhtereva TL, Vigdorichik VI, Fudin NA, Kartashova NM. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i ustroystvo dlya ee osushchestvleniya [Electrolaser myostimulation and device for its realization]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;3:100-1. Russian.
11. Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова И.В., Хадарцев А.А., Митрофанов И.В. Лазерофорез биологически активных веществ и электромиостимуляция в восстановительной медицине при спортивных травмах // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2005. № 1. С. 24–27.
Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova IV, Khadartsev AA, Mitrofanov IV. Lazeroforez biologicheskii aktivnykh veshchestv i elektromiostimulyatsiya v vosstanovitel'noy meditsine pri sportivnykh travmakh [Lazerofores biologicheskii aktivnykh veshchestv i elektromiostimulyatsiya v vosstanovitel'noy meditsine pri sportivnykh travmakh]. Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noy meditsiny. 2005;1:24-7. Russian.
12. Классина С.Я., Фудин Н.А. Состояние центральной и вегетативной нервной системы человека в восстановительный период после отказа от интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т.22, №3. С. 122–127.
Klassina SYa, Fudin NA. Sostoyanie tsentral'noy i vegetativnoy nervnoy sistemy cheloveka v vosstanovitel'nyy period posle otkaza ot intensivnoy fizicheskoy nagruzki [The condition of central and autonomic nervous systems in the recovery period after the refusal of intensive physical load]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015. T.22, N3. S. 122-7. Russian.
13. Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Варфоломеев М.А., Фудин Н.А., Хадарцев В.А., Митюшкина О.А. Перспективы применения немедикаментозных технологий в спорте // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2012. № 1. Публикация 2-62. URL: <http://medtsu.tula.ru/vnmt/bulletin/e2012-1/4115.pdf>
Leonov BI, Khadartsev AA, Varfolomeev MA, Fudin NA, Khadartsev VA, Mityushkina OA. Perspektivy primeneniya nemedikamentoznykh tekhnologiy v sporte [Prospects for the use of drug-free technologies in sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [internet]. 2012;1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/vnmt/bulletin/e2012-1/4115.pdf> Russian.
14. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–110.
Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV, Gus'ko-va OV. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i kato-toksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrzhitelya [Nonspecific (syntoxic and catatoxic) mechanisms of an adaptation

105.

15. Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Кожемов А.А., Акопов А.Ю., Антонишкис Ю.А., Власюк В.В., Еськов В.М., Кораблев С.В., Несмеянов Н.А., Несмеянова Н.А., Овчинников В.П., Фетисова С.Л., Фудин Н.А., Чуйко А.Н. Питербаскет и здоровье человека: Монография. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2014. 214 с.
Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Kozhemov AA, Akopov AYu, Antonishkis YuA, Vlasyuk VV, Es'kov VM, Korablev SV, Nesmeyanov NA, Nesmeyanova NA, Ovchinnikov VP, Fetisova SL, Fudin NA, Chuyko AN. Piterbasket i zdorov'e cheloveka: Monografiya. Tula: OOO «Tul'skiy poligrafist»; 2014. Russian.
16. Сударев А.М., Исаев И.А., Кантор П.С., Коротич Е.В. Техническая реализация аппарата наружной контрпульсации // Труды 4-й Российско-Баварской конференции по биомедицинской технике. Москва: МИЭТ, 2008. С. 233–235.
Sudarev AM, Isaev IA, Kantor PS, Korotich EV. Tekhnicheskaya realizatsiya apparata naruzhnoy kontrpul'satsii. Trudy 4-y Rossiysko-Bavarskoy konferentsii po biomeditsinskoy tekhnike. Moscow: MIET; 2008. Russian.
17. Таймазов В.А., Дальский Д.Д., Науменко Э.В., Хадарцев А.А., Зверев В.Д., Фудин Н.А., Орлов В.А., Протченко К.В., Викторов В.В., Корешников Д.В., Еськов В.М., Несмеянов А.А. Коррекция функционального состояния спортсменов суммированным индексом оперативного контроля // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 4. С. 203–208.
Taymazov VA, Dal'skiy DD, Naumenko EV, Khadartsev AA, Zverev VD, Fudin NA, Orlov VA, Protchenko KV, Viktorov VV, Koreshnikov DV, Es'kov VM, Nesmeyanov AA. Korrektsiya funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov summirovannym indeksom operativnogo kontrolya [Functional correction of the athletesummarize index waste management]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;4:203-8. Russian.
18. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания) / Под общей редакцией К.В. Судакова. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с.
Fudin NA. Gazovyy gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dykhaniya) / Pod obshchey redaktsiyey K.V. Sudakova. Tula: «Tul'skiy poligrafist»; 2004. Russian.
19. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н. Системный подход к оценке функциональной подготовленности спортсменов // Итоговый сборник Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Комплексное сопровождение подготовки высококвалифицированных спортсменов" М.: ФНЦ ВНИИФК; 2013. С. 43–56.
Fudin NA, Klassina SYa, Pigareva SN. Sistemnyy podhod k otsenke funktsional'noy podgotovlennosti sportsmenov. Itogovyy sbornik Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem "Kompleksnoe soprovozhdeniye podgotovki vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov" M.: FNtS VNIIFK; 2013. Russian.
20. Фудин Н.А., Классина С.Я. Функциональная самоорганизация тренировочной деятельности спортсменов как основа их спортивной результативности // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2013. N1. Публикация 2-76. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4434.pdf> (Дата обращения: 09.07.2013)
Fudin NA, Klassina SYa. Funktsional'naya samoorganizatsiya trenirovochnoy deyatelnosti sportsmenov kak osnova ikh sportivnoy rezul'tativnosti [Functional self-organization of sport activity as base of sport results]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Jul 09];1[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4434.pdf>
21. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Н.А. Ритмические тепловые воздействия как нелекарственное средство реабилитации функционального состояния спортсменов после интенсивной физической нагрузки // Теория и практика физической культуры. 2014. № 9. С. 94–97.
Fudin NA, Klassina SYa, Vagin NA. Ritmicheskie teplovye vozdeystviya kak nelekarstvennoe sredstvo reabilitatsii funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov posle intensivnoy fizicheskoy nagruzki [Rhythmic thermal effects as a non-drug means of rehabilitation of the functional state of athletes after intense physical]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2014;9:94-7. Russian.
22. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н., Вагин Ю.Е. Показатели мышечной и сердечно-сосудистой систем у лиц, занимающихся физической культурой и спортом, в момент отказа от интенсивной физической нагрузки // Теория и практика физической культуры. 2015. N11. С. 18–20.
Fudin NA, Klassina SYa, Pigareva SN, Vagin YuE. Pokazateli myshechnoy i serdechno-sosudistoy sistem u lits, zanimayushchikhsya fizicheskoy kul'turoy i sportom, v moment otkaza ot intensivnoy fizicheskoy nagruzki [Indicators muscular and cardiovascular systems by persons engaged in physical culture and sport, at the time of failure of intense exercise]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2015;11:18-20. Russian.
23. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А., Классина С.Я., Чернышов С.В. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у
Fudin NA, Sudakov KV, Khadartsev AA, Klassina SYa, Chernyshov SV. Indeks Khil'debrandta kak integral'nyy pokazatel' fiziologicheskikh zatrat u sportsmenov v

спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 244–247.

24. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Возможности инновационных медико-биологических технологий в спорте высших достижений // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). 2015. №1. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf> (Дата обращения: 23.03.2015). DOI: 10.12737/10337
25. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). 2015. №2. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf> (дата обращения: 05.05.2015). DOI: 10.12737/11204
26. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте / Под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова М.: из-во «Известия», 2011. 460 с.
27. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И., Классина С.Я. Реабилитационно-оздоровительный метод для лиц, подвергшихся неблагоприятным стрессорным воздействиям: Методические рекомендации ФГБУ НИИ нормальной физиологии им П.К. Анохина РАМН, 2013. 30 с.
28. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Чернышев С.В. Медико-биологические технологии в управлении тренировочным процессом и соревновательной деятельностью спортсменов высшей квалификации // Вестник спортивной науки. 2015. №3. С. 34–37.
29. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.
30. Хадарцев А.А., Грачев Р.В., Веневцева Ю.Л., Фудин Н.А., Наумова Э.М. Оценка эффективности фитопрепарата «Болюсы Хуато» у лиц, занимающихся спортом // Современные проблемы науки и образования (электронный). 2012. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/104-6585>
31. Хадарцев А.А., Коржук Н.Л., Фудин Н.А., Хадарцев В.А., Еськов В.М., Щербаков Д.В. Механотренажеры дыхательной мускулатуры в подготовке спортсмена // Физиотерапевт. 2013. № 2. С. 30–39.
32. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадар-

protseesse vozrastayushchey etapno-dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Hildebrandt's index as an integral indicator of physiological consumption at sportsmen in the course of incrising exercise stress]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:244-7. Russian.

Fudin NA, Khadartsev AA. Vozmozhnosti innovatsionnykh mediko-biologicheskikh tekhnologiy v sporte vysshikh dostizheniy [opportunities of innovative biomedical technologies in high performance sport]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015[cited 2015 Mar 23];1[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf>. DOI: 10.12737/10337

Fudin NA, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Vozmozhnosti aktivatsii mitokhondrial'noy aktivnosti u sportsmenov meksidolom [the mexidol effects for activation of mitochondrial activity in athletes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015[cited 2015 May 05];2[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf>. DOI: 10.12737/11204.

Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskije tekhnologii v sporte / Pod red. akad. RAN i RAMN S.P. Mironova Moscow: iz-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.

Fudin NA, Khadartsev AA, Tskipuri YuI, Klassina SYa. Reabilitatsionno-ozdorovitel'nyy metod dlya lits, podvergshikhsya neblagopriyatnym stressornym vozdeystviyam: Metodicheskie rekomendatsii FGBU NII normal'noy fiziologii im P.K. Anokhina RAMN; 2013. Russian.

Fudin NA, Khadartsev AA, Chernyshev SV. Mediko-biologicheskije tekhnologii v upravlenii trenirovochnym protsessom i sorevnovatel'noy deyatel'nost'yu sportsmenov vysshey kvalifikatsii [Biomedical technology in the management training process and competitive activity of highly qualified athletes]. Vestnik sportivnoy nauki. 2015;3:34-7. Russian.

Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine [Selected technologies are not medical impact for rehabilitation and sports medicine] / Pod red. N.A. Fudina. Tula: ООО RIF «Infra»; 2009. Russian.

Хадарцев АА, Грачев РВ, Веневцева ЮЛ, Фудин НА, Наумова ЭМ. Оценка эффективности фитопрепарата «Болюсы Хуато» у лиц, занимающихся спортом [Assessing the efficiency of «huato pills» phytomedicine at sportsmen]. Современные проблемы науки и образования (электронный). 2012;4. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/104-6585>

Khadartsev AA, Korzhuk NL, Fudin NA, Khadartsev VA, Es'kov VM, Shcherbakov DV. Mekhanotrenazhery dykhatel'noy muskulatury v podgotovke sportsmena [Mechanical respiratory muscle training apparatus in the preparation of an athlete]. Fizioterapevt. 2013;2:30-9. Russian.

Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadart-

- цева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.
33. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А. Спортивная игра питебаскет, как восстановительная технология с позиций теории хаоса и самоорганизации (обзор научной литературы) // Успехи современного естествознания. 2014. № 3. С. 30–40.
34. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А., Кожемов А.А. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации // Теория и практика физической культуры. 2013. № 9. С. 87–93.
35. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Зилов В.Г., Сафоничева О.Г., Смоленский А.В. Психология движений и восприятия в спорте (обзор литературы) // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. № 4(130). С. 47–57.
36. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Радчич И.Ю. Физиологические основы визуального восприятия при подготовке спортсменов с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 2. С. 17–20.
37. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Смоленский А.В. Настоящее и будущее инновационных медико-биологических технологий в спорте (краткий обзор материалов работ медицинского института ТулГУ) // Терапевт. 2014. № 12. С. 48–50.
38. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Смоленский А.В. Настоящее и будущее инновационных медико-биологических технологий в спорте (краткий обзор материалов работ медицинского института ТулГУ) // Терапевт. 2014. № 12. С. 4–8.
- seva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress, as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.
- Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fudin NA. Sportivnaya igra piterbasket, kak vosstanovitel'naya tekhnologiya s pozitsiy teorii khaosa i samoorganizatsii (obzor nauchnoy literatury) [Sports Game piterbasket as reducing technology from the standpoint of the theory of chaos and self-organization (overview of the scientific literature)]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014;3:30-40. Russian.
- Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsmenov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii [Principles of training of athletes on the basis of self-organization and chaos theory]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.
- Khadartsev AA, Fudin NA, Zilov VG, Safonicheva OG, Smolenskiy AV. Psikhologiya dvizheniy i vospriyatiya v sporte (obzor literatury) [Psychology of perception and movement in sport (review)]. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2015;4(130):47-57. Russian.
- Khadartsev AA, Fudin NA, Radchich IYu. Fiziologicheskie osnovy vizual'nogo vospriyatiya pri podgotovke sportsmenov s pozitsiy sinergetiki [Physiological basis of visual perception at training sportsmen from the point of synergy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;2:17-20. Russian.
- Khadartsev AA, Fudin NA, Smolenskiy AV. Nastoyashchee i budushchee innovatsionnykh medikobiologicheskikh tekhnologiy v sporte (kratkiy obzor materialov rabot meditsinskogo instituta TulGu) [Present and future innovation of Biomedical Technologies in Sport (overview of materials works TSU Medical Institute)]. Terapevt. 2014;12:48-50. Russian.
- Khadartsev AA, Fudin NA, Smolenskiy AV. Nastoyashchee i budushchee innovatsionnykh medikobiologicheskikh tekhnologiy v sporte (kratkiy obzor materialov rabot meditsinskogo instituta TulGU) [Present and future innovation of Biomedical Technologies in Sport (overview of materials works TSU Medical Institute)]. Terapevt. 2014;12:4-8. Russian.

УДК: 614.647

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОТВАЛЫ И РАДИАЦИОННЫЙ ФОН В АЛАГИРСКОМ УЩЕЛЬЕ В СЕВЕРНОЙ ОСЕТИИ

М.Э. ДЗОДЗИКОВА

*Северо-Осетинский государственный природный заповедник,
ул. ЧабаханБасиевой, д.1, г. Алагир, РСО-Алания, 363000, Россия, e-mail: dzodzikova_m@mail.ru*

Аннотация. Проведены морфометрические и радиометрические исследования в Алагирском ущелье, в долине реки Ардон и некоторых ее притоков на территориях Северо-Осетинского государственного природного заповедника, охранной зоны и на сопредельных участках. Изучено также экологическое состояние берегов рек, в связи с тем, что на этих территориях ведутся интенсивные работы по Зарамагской гидроэлектростанции и газопровода на Южный портал, интенсивно работают камнедробильные предприятия.

На обследованных участках долины реки Ардон зарегистрировано 49 рыхлых отвальных участков, из которых на 21 площадке сброшенные породы доходят до уреза воды, что искусственно сужает русло реки Ардон. Помимо этого, камнедробильные предприятия, расположенные на обследованных территориях, производят открытый сброс отработанных технических вод, повышающих мутность, что негативно сказывается на состоянии гидробиоты, исследуемых водотоков. Бесконтрольный рост числа и объемов неукрепленных отвальных площадок несет особую опасность в случае наводнения.

Анализ полученных радиационных замеров показал, что согласно «Методике дозиметрического контроля производственных отходов», утвержденной Государственным Стандартом РФ, радиационный фон исследованных территорий не превышает предельно допустимых концентраций и может быть признан радиационно чистым, и мер вмешательства, не требующим.

Ключевые слова: морфометрия, берега, реки, радиация, технические отвалы, камнедробильные предприятия, сужение русла реки, заповедник, Алагирское ущелье, Северная Осетия, Кавказ.

TECHNICAL DUMPS AND THE RADIATION BACKGROUND IN THE ALAGIR GORGE OF NORTH OSSETIA

M.E. DZODZIKOVA

*North Ossetian State Nature Reserve,
Chabahan Basiev St., d.1, Alagir, North Ossetia-Alania, 363000, Russia, e-mail: dzodzikova_m@mail.ru*

Abstract. Conducted morphometric studies and radiometric survey in the Alagir gorge, along the riverbanks Ardon and some of its tributaries in the North Ossetian State Natural Reserve, the buffer zone and adjacent areas. Here are conducted works on construction of hydroelectric power plant Zaramag and the gas pipeline in southern portal.

In riverbed Ardon registered 49 loose dumpsites, from 21 of them falling down stones until reach the water's edge, artificially narrowing the riverbed Ardon. Located in the surveyed areas as stone crushing company, which also blamed the breed along rivers Sadon and Ardon also narrowing the riverbed above-mentioned rivers. In addition, they will be reset waste process water, increasing the turbidity of the rivers that may be adversely affected hydrobiotite, investigated watercourses. Uncontrolled growth in the number and volume of unfortified dump sites has a special danger in case of flooding.

Analysis of the radiation measurements showed that according to the «Methodology of dosimetric control of industrial waste», approved by the State Standard of the Russian Federation, the background radiation of the investigated areas does not exceed the maximum allowable concentrations and may be considered pure radiation and interventions that do not require .

Key words: morphometry, riverbanks, radiation, stone crushing companies, riverbanks, gas pipe ine, and technical dump.

Introduction. The North–Ossetian National Nature Reserve includes 592 streams with a combined length of 831.5 km. The main waterways are the rivers Ardon and Fiagdon. Ardon receives in the sum of 173 left tributaries, which make 225 km long, and 148 right tributaries having to 205 km in length. The basin of river Ardon has 76 glaciers, which cover the area 35.42 km² [1-4].

There are more than 70 unique, in chemical structure, and the richest, by water discharge, mineral springs in the North–Ossetian reserve. Some of which have been well studied by now, with their healing properties having been successfully used in complex therapies such as for the treatment of diseases of gastrointestinal tract, liver, gallbladder, bile ducts & kidneys musculoskeletal as well as cardiovascular & female reproductive systems, respiratory organs, skin diseases and disorders of metabolism [5].

The Reserve is protected and the frontier zones are richly populated with all manner of animals. For instance there are about 1500 turs (*Capra caucasica cylindricornis*, Blyth, 1841) and some 130 chamois (*Rupicapra rupicapra*, Linnaeus, 1758), in the upper tributaries of Ardon. The broad-leaved forests of the North–Ossetian reserve are inhabited by bison (*Bison bonasus*, Linnaeus, 1758), roe deer (*Capreolus capreolus*, Linnaeus, 1758), wild boar (*Sus scrofa*, Linnaeus, 1758), approximately 30-35 bears (*Ursus arctos*, Linnaeus, 1758), Jackals (*Canis aureus*, Linnaeus, 1758), wild cats (*Felis silvestris* Schreber, 1777), badgers (*Meles meles*, Linnaeus, 1758), pine martens (*Martes martes*, Linnaeus, 1758), American mink (*Mustela vison*, Schreber, 1777), raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*, Gray, 1834), lepus (*Lepus europaeus*, Pallas, 1778) and a squirrels (*Sciurus*, Linnaeus, 1758) [6].

There are more than 2000 species of invertebrates and insects in the Ardon river valley. Some of them are included in the Russian Federation Red Book: Dybok steppe (*Saga pedo*, Pallas, 1771), Askalaf motley (*Ascalaphus macaronius*, Scopoly, 1763), Carabuscaucasicus (*Carabuscaucasicus*, Adams, 1817), Carabushungaricus (*Carabushungaricus*, Fabricius, 1792), Fliery hunter (*Calosomasyco phanta*, Linnaeus, 1758), Butterflies: European swallowtail (*Papiliomachaon*, Linnaeus, 1758), Rite swallowtail (*Iphiclides podalirius*, Linnaeus, 1758), Apollo butterfly (*Parnassius apollo*, Linnaeus, 1758), Black Apollo (*Parnassius mnemosyne*, Linnaeus, 1758), Apollo Normans (*Parnassius nordmanni*, Siemaschko, 1850), Underwing moth (*Catocala sponsa*, Linnaeus, 1767), Acherontiaatropos (*Acherontiaatropos*,

Linnaeus, 1758), Daphnis nerii (*Daphnis nerii*, Linnaeus, 1758), Jersey tiger (*Callimorpha quadripunctaria*, Linnaeus, 1758) and scarlet tiger moth (*Callimorphadominula*, Linnaeus, 1758). Then among the more unusual species of invertebrates for this nature reserve are found Tarantula (*Lycosa*, Latreille, 1804), Solifugae (*Solifugae*, Sundevall, 1833) & Irispolystictica (*Iris polystictica*, Fischer von Waldheim, 1846). There are 5 different species of bat – with up to 1300 specimens. In the Subi-Nihashi cave: Lesser mouse-eared bat (*Myotis blythi*, Tomes, 1857), Lesser horseshoe bat (*Rhinolophus hipposideros*, Bechstein, 1800), Greater horseshoe-nosed bat (*Rhinolophus ferrumequinum*, Schreber, 1774), Myotismystacinus (*Myotismystacinus*, Kuhl, 1817) & Myotisi-konnikovi (*Myotisi konnikovi*, Ognev, 1912) [7].

207 species of birds live in the nature reserve. Some of them are included in the Red Book of the Russian Federation: Caucasian blackcock (*Lyrurus mlokosiewiczii*, Taczamowski, 1875), Guldens-tadt's redstart (*Phoenicurus erythrogaster*, Gould, 1850), Lammergeyer (*Gypaetus barbatus*, Linnaeus, 1758), Erne (*Aquila chrysaetos*, Linnaeus, 1758), Hooded vulture (*Neophron percnopterus*, Linnaeus, 1758) & Peregrine falcon (*Falco peregrinus*, Tunstall, 1771) [8].

There are two species of fish in the rivers of the reserve: Brook trout, (*Salmo trutta*, Linnaeus, 1758) and Tera barbel (*Barbus caucasicus*, Kessler, 1877) [9].

The Flora of the nature reserve has more than 1500 species. There are species included in the Red Book of the USSR: Ardonic Bell (*Campanula ardonensis*, Rupr., 1867), Cladochaeta candidissima, Turkish hazel (*Corylus colurna*, Linnaeus, 1753), Orchis (*Orchis militaris*, Linnaeus, 1753), Vavilovia Formosa (*Vavilovia formosa*, Fed., 1852) among others. There are additionally relics, preserved since ancient times like oriental beech (*Fagus orientalis*, Lipsky, 1898), Common yew (*Taxus baccata*, Linnaeus, 1753), Oriental spruce (*Picea orientalis*, Peterm., 1845), Nordmann Fir-tree (*Abies nordmanniana*, Spash, 1841), Macrophylla thick-walls (*Pachyphragmamacrophyllum*, Hoffm.) and others [10].

The moist hollows and the Northern slopes are covered by herb meadows. Here you can find Caucasian rhododendron (*Rhododendron caucasicum*, Pall.), which can be reached up to a height of 3000 m.

The Alpine belt is characterised by the predominance of lichen and moss-lichen wastelands, herbshrub carpets and low-grass meadow vegetation.

Table 1

Morphometric measurements (length, width, height, and the approximate amount) dumps along the banks of the river Ardon (upstream), 17.10.2011.

The location of the dump	Length, m	Width, m	Height, m	Volume, m ³ ≈
Right riverside ² (26 km ²)	130	12	11	17 160
Left riverside ¹ , the village of Mizur (before the entrance to the 1st tunnel)	60	15	18	16 200
Right bank ¹ , before the river Baddon	400	10	2.5	2 220
River Sadon, the left inflow of the river Ardon	900	3	2.9	7 830
Left bank ¹ , the village Nusal (all)	580	16	79	46 110
Right bank ¹ , the village Nusal, below the top of the bridge	85	6	5	2 550
Right bank ¹ , above the top of the bridge and the settlement of Nusal	80	7	19	10 640
58-th km of the gas pipeline ²	180	10	23	41 400
Right riverside ¹ , before the village Buron	380	9	18	61 560
Right riverside ¹ , above the village Buron	350	95	7	232 750
Right bank ¹ before turning in Kosh gorge	240	5	8	9 600
Left bank ¹ , pipelinstunnel ²	7	3	10	210
Left bank ¹ , 50 m below the Head HPP	480	5	18	43 200
Left bank ¹ , 1 km below the Head HPP	1 050	10	3	31 500
Right bank ¹ , 2 km below the Head HPP	100	40	0,9	3 600
Right bank ¹ observation platform over HPP	450	4	28	50 400
Left bank ¹ , the road to Mamiisoni gorge	240	4	32	30 720
Left bank ¹ , (tunnel "Kosh № 5")	140	4	37	20 720
Left bank ¹ , the 64-th km of the gas pipeline ²	95	26	9.5	23 465
Left bank ¹ , the 62-64-th km of the gas pipeline ²	1 700	2.5	13.5	57 375
Dumps in the construction of roads (10 tunnels), the 68-70-th km of the gas pipeline ²	1 800	3	27	145 800
Sumtotal				855 010

NOTE:¹ the river Ardon;

² the gas pipeline Dzuarikau – Tskhinval

The forests cover over 6000 hectares of the nature reserve. Coniferous forest consist basically of pines and deciduous forests, represented by birches. Juniper Cossacks (*Juniperussabina*) is known to be present here. The main forest-forming species are: Koch's pine (*Pinuskochiana*, K.Koch.), Litvinov's birch (*Betulalitwinowi*, Trautv., 1887), Oriental beech (*Fugu-*

orientalis, Lipsky, 1898), Speckled alder (*Álnusincána*, Moench, 1794). There are areas with prevalence of mountain ash (*Sórbusaucupária*, Linnaeus, 1753), Bird cherry (*Prunus*, Linnaeus, 1753), Common yew (*Táxusbaccáta*, Linnaeus, 1753), Trautvetter's maple (*Aceptrautvetteri*, Medw.), pine forests with green moss and others [11].

However, through the territory of North-Ossetiannational nature reserve runs the Trans-Caucasian highway. Furthermore, in 2009, the construction of the Zaramag hydro power plant (HPP) commenced and since 2010 they have been building the basin. Daily regulation derivation and summing to water diversion tunnels, paved roads, necessary for vast amounts of construction machinery and vehicles causes situation where roads are not moistened as they should be, exhaust gases and dust pollute the environment, and roadside vegetation is dying, so that the normal existence of all life in these territories is disturbed. There are additionally four stone crushing companies operating in the valleys of the rivers Ardon and Sadon, and a tailing damp (complex of special facilities and equipment intended for the storage or disposal of radioactive, toxic and other waste dump mineral called tails. On mountain-concentrating combines from entering mined ore receive a concentrate, and waste recycling move in the tailings pond) of the Mizur's concentration plant in the area of the village Nizhniy Unal, in the immediate vicinity of the river Ardon.

The purpose of this study is to investigate the ecological state and radiation background of the banks of the river Ardon and some of its tributaries, in the natural reserve, protective zone and cross-border region adjacent territories, which are undergoing increasing anthropogenic impact due to active construction works on: the objects of Zaramag hydroelectric power station, the gas pipeline in Judjniy portal, the stone crushing enterprises and unauthorized dumping rocks along the riverbeds.

Materials and methodology. The conducted morphological research of the state of the banks of the river Ardon and some of its tributaries on the reserve buffer zone and on the adjacent area at different stages of the formation of artificial coastal zones who are filled by waste rock. In addition on these plots were measures of radiation. For radiometric measurements the dosimeter of gamma-radiation,

namely Geiger-Muller DKG-03D was used "Grach". Work was performed taking into account the "Norms of radiation safety", "Main sanitary rules of radiation safety" and "safety Rules at operation of electrical installations" (Resolution № 47, on approval of the sanitary rules and norms 2.6.1.2523-09, 7 July 2009, Registered at the Ministry of Justice of the Russian Federation of August 14, 2009 N 14534).

Table 2

Measurements dumps along the river Ardon (upstream), 2.04.2012

The location of the dump	Length, m	Width,m	Height,m	V ₀
Rightbank ¹ (26 km ²)	245	17	14	58 310
Left bank ¹ , the village of Mizur (before the entrance to the 1st tunnel)	100	18	20	
Right bank ¹ , before the river Baddon	700	13	3	6150
River Sadon, the left inflow of the river Ardon	1200	5	5	
Left bank ¹ , the village Nusal (all)	800	20	83	
Right bank ¹ , the village Nusal, below the top of the bridge	100	6	7	
Right bank ¹ , above the top of the bridge and the settlement of Nusal	100	10	25	
58-th km of the gas pipeline ²	200	12,5	25	62 500
Right bank ¹ , before the village Buron	450	10	22,5	
Right bank ¹ , above the village Boron	400	120	9	
Right bank ¹ before turning in Kosh gorge	300	4	9,5	
Left bank ¹ , pipelinestunnel ²	8	2	12	100
Left bank ¹ , 50 m below the Head HPP	500	5	20	
Left bank ¹ , 1 km below the Head HPP	1200	11	3,5	
Right bank ¹ , 2 km below the Head HPP	150	50	1,5	
Right bank ¹ observation platform over HPP	492	3,25	30	
Left bank ¹ , the road to Mamisoni gorge	300	4	35	
Left bank ¹ , (tunnel "Kosh № 5")	150	4	40	
Left bank ¹ , the 64-th km of the gas pipeline ²	100	30	12,5	
Left bank ¹ , the 62-64-th km of the gas pipeline ²	2000	2,5	20	1
Dumps in the construction of roads (10 tunnels), the 68-70-th km of the gas pipeline ²	2000	3,5	30	210 000
Sumtotal				1 415

NOTE: ¹ the river Ardon;

² the gas pipeline Dzuarikau–Tskhinval

Results and discussion. The practice of

dumping rocks along a channel of the river Ardon was formed gradually. At first it was single discharges, which continued for some time and were ended in response to the observations from the management of the Park in 2009 and 2010. But at some stage they took on an uncontrollable character. As a result of this in October 2011, it was decided to measure the morphometry of the coastal zone, of the river Ardon, along the extent of the problem areas. The results of this study are presented in table 1.

The study showed that as of October 2011 along the river Ardon a total of approx. 855 010 m³ rock dump had been unloaded.

In April 2012 the measurement of heap rocks along the river Ardon were again repeated. The results are presented in table 2.

Thus, it is revealed that if, as of October 2011, along a channel river Ardon about 855 010 m³ rock dump was unloaded (table. 1), then by April 2012, at the aforesaid territories a total of 1 415 597 m³ was uploaded, species (PL. 2), i.e. for 6 months the volume of the dumps increased by 560 587 m³, and this without taking account of the whole range of small-volume of unauthorized dumps and landfills of solid household and construction waste.

There are 13 tunnels on a relatively small segment, between 62 and 70 km of the gas pipeline along the bed of river Ardon (from the village Buron to Head HPP) and 26 dump zones have been registered (less lengths of the tunnels) (Photo 1).



Photo 1. Dumps along the right Bank of river Ardon, reaching to the edge water (Photo by Margarita El. Dzodzjikova)

The water's edge (rarer coastline) - the line of intersection of the water surface of any of the ba-

sins (river flows or reservoirs) with the surface of the land. The height above sea level of the water-course (reservoir) is determined by the elevation of the water's edge.

And beside that, apart from those volumes of the rock dumps, which have been filled on the foundation pit's perimeter of the daily runoff pound (including the Bad gorge's direction), it was found that 15 of 21 dump sites, which have been studied along the river Ardon, are composed of rocks, exported from the construction sites of the pool of the daily run-off pound to the derivation tunnel.

We did not include in the above-represented tables a number of single and small areas of heaped rocks and places of domestic waste discharges, located at some distance from the bed of the river Ardon. Only spoil heaps, reaching up to the water's edge and really narrowing the river-bed, were of interest to us (photo 2). On the whole, 49 spoil heaps are registered in the bed of the river Ardon, Heaped rocks reach up to the water's edge on the 21 spoil heaps.



Photo 2. Dumps (right) and dumping of household and building rubbish on the left Bank of river Ardon, near the village of Mizur (Photo by Margarita El. Dzodzikova)

Thus, comparative analysis of morphometric data of the state of the banks along the river Ardon shows that the uncontrolled discharge of loose rocks which are not strengthened, has continued despite repeated warnings by the nature reserve's administration.

Twice a day the head hydroelectric power station makes monitoring discharges of water, and these flows wash away the bottom edge of the rock dumps. Spoil heaps regularly creep down into the river in these places. Territories in the vicinity of

the villages Mizur and Buron and the tail-water of the head hydroelectric power station are of particular concern in the case of river floods. We can see clearly in photos 2 and 3 that firstly, rock dumps reach up to the water's edges, and secondly, they are in no way strengthened.



Photo 3. Moldboard ground North head hydroelectric power station up to the water edge (Photo by Margarita El. Dzodzikova)

There are also four stone crushing companies in the surveyed territories, which discharge without control dump rocks and screenings along the bed of the rivers Sadon and Ardon, narrowing the beds of these rivers. Moreover, they have produced the draining of technical water that has been amply illustrated in photo 4. These discharges increase the turbidity of rivers, which affects negatively the state of their hydrobiota.

Radiometric measurements were made with the use of the gamma radiation dosimeter -DKG-OZD "Grach" on all available radiometric research, the above-stated surveyed areas of the river Ardon's bank zone within maximum proximity to the water's edge. The examples of measurement are shown in photo 5. These photos show most closely the location of the dosimeter to the water's edge by taking down indicators.

The results of radiometric measurements are presented in table 3.

In all cases, the measurement error ranged from 8% to 13%, the common average error indexes for all surveyed areas amounted to 10.7% (at the permissible limit of 15%). Indicators of radiation power γ $\mu\text{3B/s}$ (millisieverts per sec) were converted to ICRI/hour (micro-roentgen per hour) for convenience.



Photo 4. Stone-crushing plant on the river Sadon - the left tributary river Ardon (dumps along the river; the turbidity of river discharge waste technical water)
(Photo by Margarita El. Dzodzikova)



Photo 5. Places of measurements of gamma-radiation - DKG-03D "rook" near the spring (left) and by the river Ardon (right) (Photo by Margarita El. Dzodzikova)

On average the capacity of gamma radiation for the surveyed areas is 0,27 SV/s (26,9 ICRI/hour), in six places, approaching the maximum permissible concentration and only in one place - the Right Bank above the village Boron (table 3) is somewhat exceeding the maximum allowable concentration.

The all-round apparent lack of living creatures (even tadpoles) in turbid waters below stone crushing enterprises has been drawn to attention. Photo 6 shows full visual lack of living creatures in the water and depleted, feeble vegetation cover. But a large number of fry Terek barbel (*Barbus caucasicus* Kessler, 1877) by the value of 0,5-7cm, and sometimes met and larger individuals to 20-30cm (photo 6,b) have been observed in the upper reaches of the rivers in the shallows, for example, of the right tributary river Ardon near the village of Nizhny Biragsang.

Table 3

**Radiometric measurements dumps
along the river Ardon (upstream)**

The location of the dump	Error, r, %	Capacity of gamma bat. -Dτ, SV/s	Capacity of gamma bat, ICRI/hour	Maximum per formance, ICRI/h
Right bank ² (26 km ²)	9	0.27	27	30
Left bank ¹ , the village of Mizur (before the entrance to the 1st tunnel)	12	0.25	25	30
Right bank ¹ , before the river Baddon	11	0.28	28	30
River Sadon, the left inflow of the river Ardon	10	0.29	29	30
Left bank ¹ , the village Nusal (all)	9	0.25	25	30
Right bank ¹ , the village Nusal, below the top of the bridge	13	0.25	25	30
Right bank ¹ , above the top of the bridge and the settlement of Nusal	9	0.24	24	30
58-th km of the gas pipeline ²	-	-	-	-
Right bank ¹ , before the village Buron	10	0.27	27	30
Right bank ¹ , above the village Boron	8	0.32	32	30
Right bank ¹ before turning in Kosh gorge	11	0.27	27	30
Left bank ¹ , pipelinstunnel ²	-	-	-	-
Left bank ¹ , 50 m below the Head HPP	10	0.29	29	30
Left bank ¹ , 1 km below the Head HPP	12	0.28	28	30
Right bank ¹ , 2 km below the Head HPP	11	0.25	25	30
Right bank ¹ observation platform over HPP	-	-	-	-
Left bank ¹ , the road to Mamisoni gorge	10	0,26	26	30
Left bank ¹ , (tunnel "Kosh № 5")	9	0,29	29	30
Left bank ¹ , the 64-th km of the gas pipeline ²	-	-	-	-
Left bank ¹ , the 62-64-th km of the gas pipeline ²	-	-	-	-
Dumps in the construction of roads (10 tunnels), the 68-70-th km of the gas pipeline ²	-	-	-	-
Average	10.7	0.27	26.9	30

NOTE: ¹ the river Ardon;
² the pipeline Dzuarikau – Tskhinval



Photo 6. No visible creatures in the waters below stone crushing enterprises. Terek barbel (*Barbus caucasicus*, Kessler, 1877) in the shallow waters of the right tributary river Ardon near the village of Nizhny Biragsang (right) (Photo by Margarita E. Dzodzikova)

Analysis of the obtained data of radiation measurements showed that according to the Methodology of radiation control of industrial waste, approved by the State Standard of the Russian Federation "System of accreditation of laboratories of radiation control", approved by the Director of the Metrology Centre of ionizing radiation of the State Enterprise "All-Russian Scientific Research Institute of Physical-Technical and Radiotechnical Measurements", Jarinoi V.R. (14.07.2000), the radiation background of the surveyed areas (Section 2., 2.1 and 2.2 above the State Standard of the Russian Federation) does not exceed maximum permissible concentrations and can be recognized as free from radiation zone and not demanding intervention

measures [12].

Thus, the results of measurement of the level of gamma radiation of the dump discharges along the bed of the river Ardon presented in table 3, allow us to draw the conclusion that identified indexes of the radiation background of the surveyed areas can be recommended as targets.

Specially protected natural territories are a national treasure, and their value is absolute. As shown previously conducted work, anthropogenic impact disturbs the Reserve's water's chemistry [13,14], affects the state of the Reserve's air basin and the health of children and adults in populated places of the surveyed territories [15,16]. If the radiation level in the valley of the river Ardon is relatively stable, the uncontrolled growth of the number and volume of dump sites has a particular danger in case of flooding.

For the frequency of the area of distribution and average annual damage floods are first among natural disasters in Russia. The peculiarity of floods and several other emergency situations of natural character is that it is impossible to prevent [17].

Floods in the river Ardon valley occur not every year. Mostly they are caused by the coincidence of heavy rainfall and active snow melting, and as a result water level in the channel and the flow rate increase significantly. These phenomena reach the maximum by the end of July – the beginning of August.

From 1849 to 2011, 103 catastrophic floods happened in the Ardon River valley, 342 mudflows came down, different parts of the Transcaucasian highway (transkam) were destroyed 32 times and the destruction length of the road was from 100 m to 8 km. In the last years, the floods and mudflows frequency have significantly increased. There were rock slides and landslides, mostly in the Kosh, Tsey and Mami-son gorges [18]. If the rise of the water level in the period of summer floods up to 2.5 metres is consi-

dered as a relative norm and the banks of the river have been prepared to the load with this water body (catastrophic level is considered from 3 to 6 meters and more), the presense of rock dumps increase significantly the destructive force of the stream, because the rise of the water level even for a meter will wash away the spoil heaps and help them to slip away into the river and increase the water body in addition.

In this situation a separate threat comes from the Mizur concentrating factory's tailing dump, which is located near the left bank of the river Ardon (the distance from the fortified region of tailings to the edge of the river Ardon over the slope is about 5 m, the relative height above the bankline is about 3 m). If the rise of the water level in the river exceeds more than 3 meters, there is a danger of wash out of the contents of the tailings into the bed of the river. All these factors greatly increase the anthropogenic impact on the flora and fauna of the reserve, protected areas and adjacent residential areas, lead to the destruction of fauna and flora, and disruption of the balance of the ecosystem.

Conclusions. Research has shown that:

1. The revealed growth of the number and the volume of dump sites along the river Ardon and its tributaries and the activities of the stone crushing enterprises increase the turbidity of waters and narrow the beds of the rivers, disrupt normal life-sustaining activity of the ecosystems of these areas, and unreinforced banks are a special threat in case of flooding.

2. Indexes of background radiation of the surveyed territories in planning future radiometric studies don't exceed the maximum permissible concentration and can be recommended as targets.

Литература

1. Panov E. Glaciers pool river Terek. Leningrad. Gidrometeoizdat, 1971. 296 p.
2. Panov E., Borovik A.S. Catalogue of glaciers of the USSR. Volume 8. North Caucasus. Part 8. Pool &Oruch. Part 9. Pool &Ardon. Leningrad: Gidrometeoizdat, 1976. 76 p.
3. Dontsov V.I, Tsogoev V.B. Have been Water resources. (Natural resources of the Republic of North Ossetia-Alania). Vladikavkaz: Project-press, 2001.

References

1. Panov E. Glaciers pool river Terek. Leningrad. Gidrometeoizdat; 1971. (Russian)
2. Panov E, Borovik AS. Catalogue of glaciers of the USSR. Volume 8. North Caucasus. Part 8. Pool &Oruch. Part 9. Pool &Ardon. Leningrad: Gidrometeoizdat; 1976 (Russian)
3. Dontsov VI, Tsogoev VB. Have been Water resources. (Natural resources of the Republic of North Ossetia-Alania). Vladikavkaz: Project-press; 2001 (Russian)

4. Dzodzikova M.E., Pogosyan A.A. Rivers and glaciers of the North-Ossetian nature reserve. Mountain regions: XXI century: collection of scientific papers dedicated to the 75th anniversary PhD geography B.M. Beroev. Vladikavkaz, 2011. P. 175–179.
 5. Chubetzova R.D., Gubanova J.C. Therapeutic action of mineral waters of North Ossetia. Ordzhonikidze. "II", 1996. 115 p.
 6. Amirkhanov A.M., Lipkovich A.D., Popov C.P., Weinberg P.I., Alekseev S.K. North Ossetian reserve / Reserves of the USSR: the nature Reserves of the Caucasus, 1990. P. 50–69.
 7. Badtiev U.S., Dzodzikova M.E., Alagov A.A. Ecological status of specially protected natural territories of North Ossetia-Alania of Federal significance. Vladikavkaz. Publishing house V.I. Abaev North Ossetian Institute of Humanitarian and Social Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences and the Government of the Republic of North Ossetia-Alania, 2012. 142 p.
 8. Komarov J.E., Khokhlov, A.N., Iluh B.T. Ecology of some species of birds of North Ossetia-Alania. Stavropol: Stavropol state University, 2006. 257p.
 9. Weinberg P.I. An annotated checklist of the fishes, amphibians and reptiles of North Ossetian reserve // Proceedings of the North-Ossetian state natural reserve. 2006. Vol. 1. P. 142–144.
 10. Popov C.P. Alagir gorge. Vladikavkaz, IR, 2008. 415 p.
 11. North-Ossetian state nature reserve. Ordzhonikidze: Izd.: "IR", 1989. 106 p.
 12. Normative documents for radiation monitoring. URL: http://betagamma.ru/product_info.php?products_id=451
 13. Dzodzikova M.E., Pavlova I.G., Gabaraeva V.M. The impact of waters of different origin on the frequency of occurrence of mammary tumors in rats induced by CMA / Theses of VII International Conference "Sustainable development of mountain areas in the context of global change". Vladikavkaz-IR, 2010. P. 124–125.
 14. Dzodzikova M.E., Gridnev E.A., Pogosyan A. Chemistry of waters of the North Ossetian reserve // Mountain regions in XXI century: collected scientific articles to the 75th anniversary of B.M. Beroev. Vladikavkaz – IR, 2011. P. 173–175
 15. Dzodzikova M.E., Butaeva F.M. Health Status of the population living on the territories of North-Ossetian reserve and its buffer zone in 2006 to 2011 // Materials of Conference "White nights". The International Scientific and Practical Use. St. Petersburg. International Academy of Sciences of ecology and life safety, 2013. P. 84–86.
 16. Dzodzikova M.E., Ephieva M.K., Turiyeva D.V. Environmental problem as one of global problems of the present (on a material of an ecological condition of the air pool and incidence of children in A mountain bush" Ala-
- Dzodzikova ME, Pogosyan AA. Rivers and glaciers of the North-Ossetian nature reserve. Mountain regions: XXI century: collection of scientific papers dedicated to the 75th anniversary PhD geography B.M. Beroev. Vladikavkaz; 2011. (Russian)
 - Chubetzova RD, Gubanova JC. Therapeutic action of mineral waters of North Ossetia. Ordzhonikidze. "II"; 1996 (Russian)
 - Amirkhanov AM, Lipkovich AD, Popov CP, Weinberg PI, Alekseev SK. North Ossetian reserve / Reserves of the USSR: the nature Reserves of the Caucasus; 1990. (Russian)
 - Badtiev US, Dzodzikova ME, Alagov AA. Ecological status of specially protected natural territories of North Ossetia-Alania of Federal significance. Vladikavkaz. Publishing house V.I. Abaev North Ossetian Institute of Humanitarian and Social Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences and the Government of the Republic of North Ossetia-Alania; 2012 (Russian)
 - Komarov JE, Khokhlov AN, Iluh BT. Ecology of some species of birds of North Ossetia-Alania. Stavropol: Stavropol state University; 2006 (Russian)
 - Weinberg PI. An annotated checklist of the fishes, amphibians and reptiles of North Ossetian reserve. Proceedings of the North-Ossetian state natural reserve. 2006;1:142-4.
 - Popov CP. Alagir gorge. Vladikavkaz, IR; 2008. (Russian)
 - North-Ossetian state nature reserve. Ordzhonikidze: Izd.: "IR"; 1989 (Russian)
 - Normative documents for radiation monitoring. URL: http://betagamma.ru/product_info.php?products_id=451 (Russian)
 - Dzodzikova ME, Pavlova IG, Gabaraeva VM. The impact of waters of different origin on the frequency of occurrence of mammary tumors in rats induced by CMA / Theses of VII International Conference "Sustainable development of mountain areas in the context of global change". Vladikavkaz-IR; 2010. (Russian)
 - Dzodzikova ME, Gridnev EA, Pogosyan A. Chemistry of waters of the North Ossetian reserve. Mountain regions in XXI century: collected scientific articles to the 75th anniversary of B.M. Beroev. Vladikavkaz – IR; 2011. (Russian)
 - Dzodzikova ME, Butaeva FM. Health Status of the population living on the territories of North-Ossetian reserve and its buffer zone in 2006 to 2011. Materials of Conference "White nights". The International Scientific and Practical Use. - St. Petersburg. International Academy of Sciences of ecology and life safety; 2013. (Russian)
 - Dzodzikova ME, Ephieva MK, Turiyeva DV. Environmental problem as one of global problems of the present (on a material of an ecological condition of the air pool and incidence of children in A mountain bush" Ala-

- Alagirsky area RSO-Alania) // 5-th International Scientific Conference "Applied Sciences and Technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings", February 12, 2014. New York. Hosted by the CIBUNET Publishing Conference papers, 2014. P. 62–64.
17. Administrative portal "The method of predicting flood floods"/Academy of EMERCOM of the Russian Federation. Moscow, 2012. URL: <http://www.agps-mipb.ru/index.php/-3-/474-3-1-metodika-prognozirovaniya-pavodkovogo-navodneniya.html> (18 Nov. 2013).
18. Popov С.Р. Floods as outstanding hydrological phenomena in the North Ossetia-Alania and the Caucasus and their impact on the biota and human economic activities // Bulletin of the North Ossetian Branch of the Russian Geographical Society. 2006. № 11. P. 50–55.
- girsky area RSO-Alania). 5-th International Scientific Conference "Applied Sciences and Technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings", February 12, 2014. New York. Hosted by the CIBUNET Publishing Conference papers; 2014.
- Administrative portal "The method of predicting flood floods"/Academy of EMERCOM of the Russian Federation. Moscow; 2012. URL: <http://www.agps-mipb.ru/index.php/-3-/474-3-1-metodika-prognozirovaniya-pavodkovogo-navodneniya.html> (18 Nov. 2013) (Russian)
- Popov СР. Floods as outstanding hydrological phenomena in the North Ossetia-Alania and the Caucasus and their impact on the biota and human economic activities. Bulletin of the North Ossetian Branch of the Russian Geographical Society. 2006;11:50-5 (Russian)

Раздел VIII

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 618.146 – 006.6

DOI: 10.12737/20451

**НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
(обзор литературы)**

К.М. КОЗЫРЕВ, С. М. КОЗЫРЕВА, А. Ю. ЛОЛАЕВА, А. Ю. ШЕРИЕВА

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

Республиканский онкологический диспансер РСО-Алания, Зортова, 2, г. Владикавказ, 362002, Россия

Аннотация. Исходя из многолетнего опыта работы и анализа литературных сведений, авторами делается попытка дать оценку существующим на сегодняшний день методам лечения рака шейки матки, и в форме дискуссии, выразить к ним свое видение вопроса, которое, однако, не ущемляет устоявшиеся стратегические постулаты терапии этой, еще не до конца решенной актуальной проблемы. По мнению исследователей, практические результаты, полученные от применения сочетанной лучевой терапии рака шейки матки показывают, что этот метод, наряду с комбинированным, является одним из основных современных способов лечения злокачественных опухолей шейки матки. Тактика лечения больных раком шейки матки начальных стадий должна заключаться в применении различных комбинаций оперативных вмешательств, лучевой терапии, режимов фракционирования и способов облучения в предоперационном и послеоперационном периоде. При преинвазивном раке шейки матки проводится экстирпация матки с придатками в случаях локализации опухоли в цервикальном канале в сочетании с сальпингитом, фибромиомой, опухолями яичников, низкодифференцированной опухолью с глубокой инвазией в железистые структуры. При раке шейки матки в детородном возрасте с неизмененными яичниками, рекомендуется проведение экстирпации матки без придатков. В стратегии комплексного лечения рака шейки матки III-IV стадий в качестве резервного метода, рекомендуется применение аутогемохимиотерапии, которая улучшает непосредственные и отдаленные результаты базового лечения, повышает эффективность полихимиотерапии и снижает ее токсичность, что способствует улучшению качества жизни и выживаемости больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, методы лечения, практические результаты.

TO THE QUESTION OF CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

K. M. KOZYREV, S. M. KOZYREVA, A.Y. LOLAEVA, A.Y. SHERIEVA,

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

Republican Oncologic Dispensary of the Republic of North Ossetia-Alania, Zortov Str., 2, Vladikavkaz, 362002, Russia

Abstract. Based on long-term experience and analysis of literature data, the authors attempt to assess the existing methods of treatment of cervical cancer and in the form of discussion, they tried to express their vision for this issue. This vision does not infringe the established strategic postulates therapy of this actual problem, which remains unsolved yet fully. According to the researchers' opinion, the practical results obtained after the use of combined radiation therapy of cervical cancer show that this method, along with combined, is one of the modern methods of treatment of malignant tumors of the cervix. The treatment of

patients with cervical initial stages of cervical cancer should be the application of various combinations of surgical procedures, radiotherapy, fractionation modes and methods of radiation in the preoperative and postoperative period. In the case of preinvasive cervical cancer, hysterectomy with appendages is performed if the tumor is localized in the cervical canal, combined with salpingitis, fibroid, ovarian tumors, low-differentiated tumors with deep invasion of the glandular structures.

In the case of cervical cancer in the patients of childbearing age with intact ovaries, it is recommended a hysterectomy without appendages. The strategy for integrated treatment of cervical cancer III - IV stages as a backup method, it is recommended to use autochemotherapy to improve immediate and long-term results of the base treatment, to increase the effectiveness of polichemotherapy and reduce its toxicity. It improves quality of life and survival of patients.

Key words: cervical cancer, treatment methods, practical results.

На сегодняшний день нет полной ясности в выборе оптимальной тактики лечения *рака шейки матки* (РШМ), которая обеспечила бы достижение высокого лечебного эффекта и длительную выживаемость больных, поэтому важнейшей задачей современной онкогинекологии продолжает оставаться разработка и внедрение рациональных подходов к решению этой весьма актуальной проблемы.

Цель исследования – научная интерпретация эффективности применения существующих в настоящее время методов лечения рака шейки матки.

Материалы и методы исследования. Материалом послужили литературные научные источники за последние 10-12 лет, статистические сведения Республиканского онкологического диспансера Республики Северная Осетия-Алания и клинические результаты собственных исследований.

Результаты и их обсуждение. В Российской Федерации используются три основных метода лечения РШМ: хирургический, комбинированный и сочетанно-лучевой, из которых лучевая терапия, особенно при III стадии заболевания, признана наиболее приоритетной [1,2,20]. Однако некоторые исследователи относительно преимуществ указанных методов высказываются весьма осторожно, утверждая, что существенного роста, от эффективности лучевой терапии пока что не наблюдается, так как темпы роста физико-технического обеспечения лучевой терапии снижаются, отставая от прогноза, связанного с использованием новых более совершенных методик, и технических средств [5,23,24].

Дискуссия по вопросу преимуществ оперативного лечения, лучевой терапии или комбинированного лечения больных РШМ продолжается [3,4,21]. С одной стороны, это обусловлено тем, что в последние два десятилетия в значительной степени усовершенствованы ме-

тоды оперативного лечения РШМ в связи с достижениями хирургии, с другой – успехи в области радиационной техники и ядерной физики, способствовали применению лучевой терапии в качестве одного из основных и надежных средств лечения РШМ. Оптимизм в этом вопросе вселяет то, что тактика лечения процесса в зависимости от стадии остается неизменной, так как не вызывает существенных разногласий среди исследователей и практикующих врачей [8,22].

Автономность и агрессивность течения РШМ диктуют необходимость проведения максимального радикального лечения опухоли. С учетом преимущественного поражения РШМ женщин молодого возраста, по сравнению с другими локализациями рака женской репродуктивной системы, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. Неудовлетворенность результатами лечения больных способствовала разработке различных способов и вариантов, дополняющих лучевую терапию. В частности, разработаны способы и методы радиомодификации в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о кислородной гетерогенности опухолевой ткани [6,7].

Исследователями делались попытки усиления радиационного поражения опухоли путем создания кратковременной гипергликемии с понижением *pH* опухоли с 6,7 до 5,4. Однако в эксперименте было установлено, что противоопухолевое действие облучения при всех дозах глюкозы уменьшается с возрастанием исходного объема опухоли. Некоторое улучшение качества лечения РШМ показали клинические испытания при общепринятых способах введения метронидазола в организм. Эффективность лучевой терапии с введением в опухоль метронидазола выражалась в ускоренной (при суммарной дозе 35–56 Гр) и практически полной регрессии новообразования у 54,3% больных.

Примечательно, что при этом 3-летняя выживаемость больных РШМ III стадии составила $79,7 \pm 4,1\%$. Аналогичные данные выживаемости описаны и некоторыми другими авторами [12, 21]. В стратегии лечения РШМ III-IV стадий в качестве резервного метода, применяется аутогемохимиотерапия, которая улучшает непосредственные и отдаленные результаты комплексного базового лечения, повышает эффективность полихимиотерапии и снижает ее токсичность, что способствует улучшению качества жизни и выживаемости больных [7-9].

Существует мнение, что РШМ относится к тем опухолям, при которых возможности дополнительного использования химиотерапевтических препаратов в силу их незначительной эффективности необходимо ограничивать [14]. Достижения химиотерапии по созданию новых цитостатиков, а также разработка более прогрессивных методов комбинированной химиотерапии с последовательным введением противоопухолевых препаратов, привели в онкологии к новой методологии использования лекарственных средств. При лечении РШМ с использованием комбинации цитостатиков платидиама, винкристина и адриамицина у 96,7% больных возникают характерные осложнения в виде тошноты, рвоты, алопеции, угнетения гемопоэза, нефротоксичности. При химиолучевом лечении с включением в схему лечения 5-фторурацила и митомицина С, у 5% пациенток наблюдались тяжелые гематологические осложнения третьей степени, у 4% – диспепсии. Рекомендовались также комплексные программы химиолучевого лечения распространенного РШМ с вариантами полирадиомодификации. После 3-х курсов комбинированной химиотерапии циклофосфаном, блеомицином и цисплатином у 44,5% больных РШМ III стадии с последующей лучевой терапией, отмечалась частичная регрессия опухоли.

Применяя комбинацию блеомицина, цисплатина, винкристина перед проведением сочетанной лучевой терапии, 5-летней выживаемости с распространенными процессами РШМ удалось достичь у 68% больных. Методом сочетанного облучения и параллельного введения цисплатины и 5-фторурацила достигнута 3-летняя выживаемость у 87% женщин, больных распространенным РШМ. Многие авторы, положительно оценивают возможности регионарной внутриартериальной *полихимиотерапии* (ПХТ) при РШМ, принимая во внимание эффективность метода и величину токсических

реакций, которые не выше, чем при системном использовании цитостатиков. Итак, оценивая базовую стратегию лечения РШМ, можно прийти к пониманию того, что предпочтение все же отдается лучевой терапии, как самостоятельному методу и неотъемлемому компоненту комбинированного лечения [10]. Неоспоримое преимущество комбинации лучевой терапии с химиотерапией, позволяет еженедельно вводить препараты платины при лучевом лечении, а также использовать в качестве радиомодифицирующих средств производных фторпиримидинового ряда.

Постоянно дискутируется вопрос о преимуществах комбинированного лечения или лучевой терапии при лечении больных РШМ. Это обусловлено как усовершенствованием методов оперативных вмешательств при РШМ, применением антибиотиков, разработкой более надежных способов обезболивания, гемотрансфузий, так успехами в области радиационной техники в повышении эффективности лечения РШМ. Обсуждаются вопросы, выбора наиболее рационального способа лечения в целях радикального излечения больных и предотвращения возможных осложнений, вероятность которых не исключена как в результате хирургических вмешательств, так и лучевой терапии [22]. Поэтому обсуждение тактики лечения больных РШМ приобрело сегодня многоотраслевую направленность дальнейшего методического совершенствования каждого из применяемых методов и разработкой новых способов терапии в дополнение существующих [4,9]. Наблюдается тенденция к признанию того, что хирургический и лучевой методы, в принципе, не являются конкурирующими и их сочетание является наиболее оптимальным и эффективным [16].

На основании накопленного клинического опыта и результатов лечения, большинство онкогинекологов считает, что изолированное применение оперативных методов терапии больных РШМ явно недостаточно. Использование только хирургического лечения сегодня ограничено лишь случаями преинвазивного рака, а по последним рекомендациям Ракового комитета Международной федерации акушеров и гинекологов, оно рассматривается целесообразным только при лечении больных ранними инвазивными формами рака – стадии 1а. Дооперационный диагноз и лечение 1а стадии РШМ, по некоторым данным, остается противоречивым, так как для этой стадии диаг-

ностическая точность кольпоскопической биопсии довольно низкая. Холодная конизация шейки матки (ШМ) повышает диагностическую точность и может быть рекомендована для пациенток, желающих сохранить деторождаемость. Опыт лечения больных, показывает, что, несмотря на значительные достижения лучевой терапии и хирургического лечения, смертность среди этих больных продолжает оставаться высокой. Это способствовало разработке и внедрению в онкогинекологическую практику новых, дополнительных способов лечения опухолей этой локализации [19]. Выбор метода лечения РШМ определяется стадией заболевания с учетом сопутствующих заболеваний и общего состояния больной. На сегодняшний день сочетанная лучевая терапия применяется для лечения больных I, II и III стадий. В I стадии заболевания сочетанная лучевая терапия наряду с комбинированным лечением является методом выбора.

Высока роль адъювантной терапии РШМ, т.е. лечения, проводимого после хирургического удаления первичной опухоли при полном отсутствии клинически определяемых очагов опухолевого роста по данным имеющихся методов визуализации [15]. Показанием для проведения адъювантной терапии считается представление о системном характере злокачественной опухоли даже на самых ранних этапах ее развития. Проведение адъювантной терапии стало возможным с появлением в арсенале онкологов средств системного воздействия на опухолевый процесс. Идея такого лечения возникла в середине прошлого столетия, когда была показана обратная зависимость между количеством клеток опухоли и эффективностью воздействия на организм химиотерапевтических средств. В крови значительной части больных в послеоперационном периоде были выявлены опухолевые клетки, что с появлением новых цитостатиков послужило основанием для изучения возможностей адъювантной терапии РШМ, что способствовало повышению эффективности лечения больных РШМ и расширило круг обсуждения вопросов, касающихся выбора рационального способа лечения.

В России доля РШМ III–IV стадии составляет 39,8%. Настораживает факт неуклонного роста заболеваемости среди женщин, молодого возраста, что явилось стимулом к разработке и внедрению в клинику более точных и органосохраняющих методов лечения ранних стадий опухолей ШМ и совершенствованию комбини-

рованных методов лечения больных с генерализацией процесса. Таким образом, на сегодняшний день, общепринятым в лечении РШМ являются два метода: комбинированный и сочетанно-лучевой [8,18]. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень вовлеченности параметрия в процесс имеет для результатов лечения большее значение, чем клинически определяемая стадия опухоли. Объясняется это тем, что основной причиной неудач в терапии РШМ является поражение регионарных лимфоузлов [25]. Так, пятилетняя выживаемость с метастатически пораженными лимфоузлами составляет при I стадии 33%, II стадии – 29%, при отсутствии метастазов в I стадии – 87,2% и II стадии – 68,9%. Данная тенденция большинством авторов объясняется значительной толерантностью РШМ к воздействию цитостатических средств. При системной же химиотерапии лишь у небольшого числа больных отмечается субъективное или объективное улучшение.

За последние годы, число женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в Российской Федерации выросло на 3%. Показатель выявления запущенных форм опухолей ШМ остается стабильно высоким и с момента установления диагноза, в течение первого года умирает каждая пятая женщина. Чаще всего применяемым методом лечения местнораспространенного РШМ считается сочетанная лучевая терапия, однако результаты лечения, частота и степень тяжести осложнений у больных этой категории, особенно Ib2–IIIb стадий, остаются малоутешительными. С появлением новых поколений цитостатиков обозначился новый подход к химиотерапии РШМ – как важного и необходимого компонента лечения больных с опухолями всех стадий. В последнее время большинство исследователей склоняется к приоритетному применению неoadъювантной ПХТ, как способа воздействия на скрытые метастазы, способствующего уменьшению первичной опухоли и повышению возможности проведения радикальной операции. Преимущество ПХТ заключается в том, что она дает возможность определения порога индивидуальной чувствительности опухоли к противоопухолевым агентам, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Однако частое применение цитостатиков усугубляет иммунодефицитное состояние, сопровождающееся прогрессированием опухолевого роста. Кроме того, из-за высокой токсич-

ности большинства цитостатиков, нередко ограничивается возможность проведения полных курсов лечения. Все это стимулирует поиск перспективных новых медицинских технологий в онкогинекологии, способствующих интенсификации ПХТ и профилактике ее токсических воздействий [12].

Существует мнение, что для химиотерапевтических препаратов механизм действия заключается во влиянии на клеточную пролиферацию путем нарушения целостности молекул ДНК, блокирования процессов транскрипции и митоза. Авторы полагают, что блокировка этих процессов приводит к гибели опухолевых клеток с помощью активации одного из генетически детерминированных механизмов – апоптоза. Поводом для применения химиотерапевтических средств является степень их воздействия на чувствительность опухолевых клеток. Исходя из механизма действия химиопрепаратов, чувствительность обеспечивается большим процентом пролиферирующих клеток в опухоли и отсутствием механизмов резистентности в них. Эти механизмы представлены ферментами, инактивирующими фторпиримидины, системы переносчиков лекарственных средств из цитоплазмы в парапластическую субстанцию и механизмы восстановления повреждений ДНК, вызванных цитостатиками. Наряду с этим, для запуска механизмов гибели клетки, в ответ на ее повреждение необходима синхронная адекватная реакция соответствующих внутриклеточных каскадов. Существование этих механизмов может быть обусловлено как самой природой возникшей опухолевой клетки, так и генетической ее нестабильностью, что сопровождается возникновением резистентности и накоплением мутаций. С увеличением объема опухоли уменьшается ее чувствительность к цитостатикам. Наиболее уязвимыми оказываются небольшие опухолевые участки по сравнению с крупными очагами.

Успехи химиотерапии отдельных опухолей, достигнутые в последние годы, выявили еще одну очень важную тенденцию, необходимую для успешного применения цитостатиков – моноклональность заболевания. Это значит, что наибольший эффект от применения цитостатиков можно получить, проводя комплексное лечение при минимальной опухолевой массе, представленной исключительно пролиферирующими клетками, при отсутствии как первичной, так и вторичной лекарственной резистентности. Малоутешительные отдаленные

результаты лечения местнораспространенных форм РШМ показывают, что завершение лучевого лечения с первичным клиническим выздоровлением не является гарантией стойкого излечения от опухоли. Однако, имеются сообщения, указывающие на положительный эффект метода гиперфракционирования, применяемого для снижения количества и интенсивности лучевых повреждений [3]. Противоопухолевые лекарственные средства, имея ряд существенных ограничений, не обеспечивают полноценного лечебного воздействия, что делает проблематичной отдаленную выживаемость больных РШМ, коррелирующую с рецидивированием процесса. Поэтому, в схеме лечения РШМ значительная роль отводится индукционной ПХТ, позволяющей добиться регрессии опухоли до проведения основного этапа лечения, что существенно повышает выживаемость больных.

В лечении больных РШМ начальных стадий используются различные комбинации оперативных вмешательств и лучевой терапии с использованием вариантов режимов фракционирования и способов облучения в предоперационном или послеоперационном периоде. Предшествующий клинический опыт лечения больных РШМ показывает, что, несмотря на значительные достижения лучевой терапии и хирургического лечения, смертность среди этих больных продолжала оставаться высокой. Это способствует разработке и внедрению в онкогинекологическую практику новых дополнительных методов лечения (выбор метода лечения РШМ определяется стадией заболевания с учетом сопутствующих заболеваний и общего состояния больной). Хирургический метод показан при лечении больных преинвазивным раком и микрокарциномах ШМ (стадия 1а), которые, согласно международной классификации, выделены в отдельную группу начальных инвазивных форм.

Слабая биологическая активность, особенности клинического течения микроинвазивных процессов, их крайне низкая предрасположенность к метастазированию (не более 1-2%), позволили онкологам пересмотреть тактику лечения в сторону ограничения объема хирургических вмешательств и практически полностью исключить лучевой компонент. Поэтому, больным с микрокарциномами ШМ 1а стадии показана и наиболее целесообразна простая экстирпация матки с придатками или без них. Шадающие операции позволяют более чем в два раза снизить риск послеоперационных ослож-

нений и обеспечить высокие и стабильные отдаленные результаты лечения – до 97% 5-летней выживаемости больных. Наиболее длительная выживаемость отмечена на ранних стадиях болезни у молодых пациенток, перенесших предварительно операцию. Оказалось, что стадия *FIGO*, тип и наличие метастазов в лимфоузлах, имеют большую прогностическую значимость для выживания при аденокарциноме ШМ.

К основным задачам, лежащим в основе применения хирургического лечения РШМ относятся: 1) обеспечение необходимой надежности с целью предупреждения рецидивов заболевания и возможного перехода в инвазивный рак; 2) проведение щадящей операции с целью достижения более полной психологической и социальной реабилитации, в связи с чем, методом выбора при лечении большинства больных преинвазивным раком, является конизация ШМ, что позволяет обеспечить высокие отдаленные результаты лечения больных – 99% с 5-летним сроком наблюдения. При преинвазивном РШМ экстирпация матки с придатками проводится в случаях локализации процесса в цервикальном канале в сочетании с воспалительными заболеваниями маточных труб, фибромиомой матки, опухолями яичников, низкодифференцированной опухолью с глубоким врастанием в железистые структуры. При окончательном решении вопроса об объеме экстирпации матки необходимо учитывать возраст больной и функциональное состояние яичников. У женщин репродуктивного возраста с неизменными яичниками производится экстирпация матки без придатков.

Эффективность лечения РШМ определяется: характером опухоли, ее гистогенетической принадлежностью, особенностями роста, объемом метастазов, которые в совокупности определяют стадию процесса и адекватность выбранного метода [1,20]. При выборе метода лечения больных РШМ, очень важно установить диагноз заболевания с учетом клинико-биологических особенностей опухоли и ее метастазов, используя системы комплексной топической диагностики, включающей наряду с клинико-морфологическими методами радиоизотопные исследования. Эти исследования составляют важную основу прижизненной визуализации распространенности и прогнозирования опухолевого процесса, способствуют выбору оптимального метода, его планированию и применению. Поэтому, внутрисполостная гамма-терапия становится одним из

важных направлений развития комбинированного метода и сочетанной терапии больных, в соответствии с принципом последовательного двухэтапного введения эндостатов и источников излучения.

Применение внутрисполостной гамма-терапии при ручном и автоматизированном последовательном введении эндостатов и источников излучения, позволяет использовать для лечения больных РШМ фракционированное облучение при высокой мощности дозы с сокращением времени сеансов лечения до 15-45 мин. Биологическая тождественность режимов облучения подтверждается темпами регрессии первичной опухоли ШМ. Так, полная клиническая резорбция опухоли, достигаемая у большей части больных, в сочетании с безрецидивным течением первичного опухолевого процесса при отдаленных наблюдениях в 95,5% случаев позволяют считать внутрисполостную гамма-терапию по принципу последовательного введения эндостатов и источников излучения, основным способом лучевого лечения больных РШМ [3]. Редко, но вследствие радиотерапии в границах поля облучения могут возникать вторичные опухоли, описан случай саркомы мягких тканей, которая развилась спустя 11 лет после радиотерапии ШМ [17, 25]. Долгосрочная выживаемость больных, подверженных радиотерапии, связана с риском образования вторичных опухолей. Поэтому после радикального лечения необходимо проводить повторное регулярное обследование.

Способ дистанционной лучевой терапии больных с использованием фигурных полей облучения и соблюдением принципов их ориентации, основанный на достоверной дозиметрической информации относительно распределений доз во всем облучаемом объеме таза, является одним из наиболее эффективных компонентов сочетанного лучевого лечения больных РШМ [11]. Преимуществом лучевой терапии больных РШМ, включающей внутрисполостную гамма-терапию по двухстадийной системе и дистанционное облучение полями сложной конфигурации, являются значительное снижение частоты и интенсивности ранних лучевых реакций со стороны влагалища, мочевого пузыря, кишечника, а также поздние лучевые осложнения. Все это характеризуется достоверным (в 6-7 раз) уменьшением количества типичных осложнений: поздних язвенных вульвитов, циститов, проктитов с формированием свищей, энтероколитов и пр.

Доказательством эффективности применения комбинированного метода и сочетанной лучевой терапии при РШМ служат ближайшие и отдаленные результаты лечения. Так, выживаемость больных в течение одного года по всем стадиям заболевания составляет $94,0 \pm 1,2\%$, 2-летняя – $83,2 \pm 1,3\%$, 3-летняя – $79,3 \pm 1,5\%$. Повысилась 5-летняя выживаемость больных до $77,5 \pm 1,5$. Таким образом, практические результаты применения сочетанной лучевой терапии при РШМ показывают, что этот метод в последнее время благодаря совершенствованию диагностики, достижениям радиационной терапевтической техники математических методов, предстал в новом качестве и наряду с комбинированным методом является одним из основных способов современной терапии злокачественных опухолей ШМ. Дальнейшие поиски, направленные на повышение результатов лечения больных РШМ, предусматривают исследования по оптимизации лучевого и комбинированного лечения с применением низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении женщин, в частности с цервикальной интраэпителиальной неоплазией [13].

Заключение. Практические результаты применения сочетанной лучевой терапии при РШМ показывают, что этот метод в последнее время, благодаря совершенствованию диагно-

стики, достижениям радиационной терапевтической техники, наряду с комбинированным методом – является одним из основных способов современной терапии злокачественных опухолей шейки матки. Тактика лечения больных РШМ начальных стадий должна заключаться в использовании различных комбинаций оперативных вмешательств, лучевой терапии, разных режимов фракционирования и способов облучения в предоперационном или послеоперационном периоде. При преинвазивном РШМ, экстирпация матки с придатками проводится в случаях локализации опухоли в цервикальном канале в сочетании с сальпингитом, фибромиомой, опухолями яичников, низкодифференцированной опухолью с глубоким врастанием в железистые структуры. У женщин репродуктивного возраста с неизменными яичниками производится экстирпация матки без придатков. В стратегии лечения РШМ III-IV стадий в качестве резервного метода целесообразно применение аутогемохимиотерапии, которая улучшает непосредственные и отдаленные результаты комплексного базового лечения, повышает эффективность полихимиотерапии и снижает ее токсичность, что во многом способствует улучшению качества жизни и выживаемости больных.

Литература

References

1. Валиахметова Ч.Х. Социальные и медицинские факторы риска развития предопухолевых заболеваний шейки матки // Казанский мед. журн. 2006. Т. 87, №3. С. 227–228.
 2. Винокуров В.Л. Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ // Вопросы онкологии. 2003. Т.49, №5. С. 49–52.
 3. Демидова Л.В. Опыт использования нетрадиционных режимов фракционирования при сочетанном лучевом лечении больных раком шейки матки // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. С. 166–167.
 4. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки / Жевлова А.И., Подистов Ю.И. [и др.] // Клин. лаб. диагностика. 2006. №3. С. 46–49.
 5. Залуцкий И.В. Методические и организацион-
- Valiakhmetova ChKh. Sotsial'nye i meditsinskie faktory riska razvitiya predopukholevykh zabolovaniy sheyki matkiyu [Social and medical risk factors for precancerous cervical disease]. Kazanskiy med. zhurn. 2006;87(3):227-8. Russian.
- Vinokurov VL. Rak sheyki, tela matki i yaichnikov: itogi i perspektivy issledovaniy v TsNIRRI Minzdrava RF [Cancer of the cervix, uterine body and ovarian cancer: results and prospects of research in the Ministry of Health TSNIRRI]. Voprosy onkologii. 2003;49(5):49-52. Russian.
- Demidova LV. Opyt ispol'zovaniya netraditsionnykh rezhimov fraktsionirovaniya pri sochetannom luchevom lechenii bol'nykh rakom sheyki matki. Materialy VI Vserossiyskogo s'ezda onkologov. Rostov-na-Donu; 2005. Russian.
- Zhevlova AI, Podistov YuI, et al. Anomal'noe metilirovaniye genov-supressorov opukholevogo rosta kak potentsial'nyy marker predrakovykh sostoyaniy sheyki matki [Abnormal methylation of tumor suppressor genes tumor growth as a potential marker of cervical precancer]. Klin. lab. diagnostika. 2006;3:46-9. Russian.
- Zalutskiy IV. Metodicheskie i organizatsion-nye printsipy

- ные принципы селективного скрининга рака шейки матки, тела матки и яичников // Вопросы онкологии. 2006. Т.52, №1. С. 74–77.
6. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2008. Т.9, №1. С. 1–8.
 7. Козаченко А.В. Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки // Акушер. и гинекол. 2006. Прил. С. 56–59.
 8. Козырева С.М. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки II стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 25 с.
 9. Гагагонова Т.М., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Клинико-морфологическая оценка лечения рака шейки матки аутогемохимиотерапией. Влияние фитоадаптогенов. Владикавказ, 2010. 180 с.
 10. Крейнина Ю.М., Титова В.А., Шипилова А.Н. Оптимизация послеоперационной лучевой терапии в комплексном лечении рака шейки матки II-III стадии // Вопросы онкологии. 2006. Т.52, №1. С. 83–88.
 11. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местнораспространенного рака шейки матки / Кузнецова М.Е., Пожариский К.М., Винокуров В.Л. [и др.] // Вопросы онкологии. 2007. Т.53, №2. С.175–180.
 12. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Баранов С.Б. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки // Практич. онкология. 2008. Т.9, №1. С. 39–46.
 13. Использование лазерного излучения в комплексном лечении женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией / Михайлова Н.А., Долгих В.Т., Трещева Т.В. [и др.] // Эфферентная терапия. 2006. Т.12, №4. С.40–44.
 14. Органосохраняющее и функциональнощащающее лечение при раке шейки матки / Новикова Е.Г., Антипов В.А. [и др.] // Вопросы онкологии. 2006. Т.52, №1. С. 79–82.
 15. Новик А.В., Моисеенко В.М. Теоретические предпосылки адьювантной терапии злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2007. Т.8, №3. С. 109–117.
 16. Олейник В.В. Комбинированные хирургические вмешательства при распространенных злокачественных опухолях органов малого таза // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, №1. С. 79–83.
 17. External Beam Boost for Cancer of the Cervix Uteri selektivnogo skringa raka sheyki matki, tela matki i yaichnikov [Methodical and organizational principles of selective screening for cervical cancer, uterine body and ovaries]. Voprosy onkologii. 2006;52(1):74-7. Russian.
 - Kanaev SV. Printsipy i obosnovaniya khimioluchevogo lecheniya zlokachestvennykh opukholey [Principles and rationale chemoradiation therapy of malignant tumors]. Prakticheskaya onkologiya. 2008;9(1):1-8. Russian.
 - Kozachenko AV. Novye napravleniya v diagnostike i lechenii mikroartsinomy sheyki matki [New trends in the diagnosis and treatment of cervical microcarcinoma]. Akusher. i ginekol. 2006;Pril:56-9. Russian.
 - Kozyreva SM. Autogemokhimioterapiya v kompleksnom lechenii raka sheyki matki II stadii [dissertation]. Rostov n/D; 2009. Russian.
 - Kozyreva SM. Autogemokhimioterapiya v kompleksnom lechenii raka sheyki matki II stadii [dissertation]. Rostov n/D; 2009. Russian.
 - Kreyнина ЮМ, Титова ВА, Шипилова АН. Оптимизация послеоперационной лучевой терапии в комплексном лечении рака шейки матки II-III стадии [Optimization of postoperative radiotherapy in treatment of cervical cancer stage II-III]. Voprosy onkologii. 2006;52(1):83-8. Russian.
 - Kuznetsova ME, Pozharisskiy KM, Vinokurov VL, et al. Ekspressiya Ki-67 kak pokazatel' effektivnosti luchevoy terapii i iskhoda ploskokletochnogo mestnorasprostranennogo raka sheyki matki [The expression of Ki-67 as an indicator of the effectiveness of radiation therapy and outcome of locally advanced squamous cell cervical cancer]. Voprosy onkologii. 2007;53(2):175-80. Russian.
 - Maksimov SYa, Guseynov KD, Baranov SB. Khimioluchevaya terapiya raka sheyki i raka tela matki [Chemoradiotherapy cervical and endometrial cancer]. Praktich. onkologiya. 2008;9(1)39-46. Russian.
 - Mikhaylova NA, Dolgikh VT, Treshcheva TV, et al. Ispol'zovanie lazernogo izlucheniya v kompleksnom lechenii zhenshchin s tservikal'noy intraepitelial'noy neoplaziey [The use of laser in someone complex treatment of women with cervical neoplasia in-traepitelialnoy]. Efferentnaya terapiya. 2006;12(4):40-4. Russian.
 - Novikova EG, Antipov VA, et al. Organosokhranyayushchee i funktsional'no-shchadyashchee lechenie pri rake sheyki matki [Organ and function-sparing treatment for cervical cancer]. Voprosy onkologii. 2006;52(1):79-82. Russian.
 - Novik AV, Moiseenko VM. Teoreticheskie predposylki ad'yuvantnoy terapii zlokachestvennykh opukholey [Theoretical background adjuvant therapy of malignant tumors]. Prakticheskaya onkologiya. 2007;8(3):109-17. Russian.
 - Oleynik VV. Kombinirovannye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri rasprostranennykh zlokache-stvennykh opukholyakh organov malogo taza. Vopro-sy onkologii. 2007;53(1):79-83. Russian.
 - Barracough LH, Swindell R, Livsey JE, et al. External

- When Intracavitary Therapy Cannot Be Performed. Department of Clinical Oncology, Christie Hospital, Manchester, United Kingdom / Barracough L.H., Swindell R., Livsey J.E. [et al.] // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2008. Jan. 17.
18. Should unsatisfactory colposcopy necessitate treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants' Hospital of Rhode Island, Brown Medical School, Providence, RI 02905, USA./ Day T., Weitzen S. [et al.] // *J.Low Genit.Tract.Dis.* 2008. 12(1). P. 11–15.
 19. Solitary splenic metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. Department of Obstetrics & Gynecology, Gulhane Military Medical Academy, Etlik/Ankara, Turkey / Goktolga U., Dede M., Deveci G. [et al.] // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004. 25(6). P. 742–744.
 20. Soft tissue sarcoma as a result of uterine cervix cancer radiotherapy. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublinie / Karczmarek-Borowska B., Korobowicz E., Furmanik F. [et al.] // *Wiad Lek.* 2004. 57(7-8). P. 388–391.
 21. Unilateral cervical cancer in a patient with cervix duplex. Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35249, USA / Kimball K.J., Rocconi R.P., Straughn J.M. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2006. 103(1). P. 346–348.
 22. A LEEP cervical conization is rarely indicated for a two-step discrepancy. The University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK 73169, USA / Lanneau G.S., Skaggs V., Moore K. [et al.] // *J. Low Genit.Tract.Dis.* 2007. 11(3). P. 134–137.
 23. Uterus necrosis after radiochemotherapy in two patients with advanced cervical cancer. Department of Radiooncology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany / Marnitz S., Köhler C., Füller J. [et al.] // *Strahlenther Onkol.* 2006. 182(1). P. 45–51.
 24. Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. Department of Gynecologic Oncology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands / Nijhuis E.R., van der Zee A.G., in 't Hout B.A. [et al.] // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* 2006. 66(3). P. 699–705.
 25. Odicino F., Pecorelli S., Zigliani L., Creasman W.T. History of the FIGO cancer staging system. Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic Oncology, University of Brescia, Brescia, Italy; Editorial Board, FIGO Annual Report, Italy. // *Int J. Gynaecol. Obstet.* 2008. 101(2). P. 205–210.
- Beam Boost for Cancer of the Cervix Uteri When Intracavitary Therapy Cannot Be Performed. Department of Clinical Oncology, Christie Hospital, Manchester, United Kingdom. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2008. Jan. 17.
- Day T, Weitzen S, et al. Should unsatisfactory colposcopy necessitate treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants' Hospital of Rhode Island, Brown Medical School, Providence, RI 02905, USA. *J.Low Genit.Tract.Dis.* 2008;12(1):11-5.
- Goktolga U, Dede M, Deveci G, et al. Solitary splenic metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. Department of Obstetrics & Gynecology, Gulhane Military Medical Academy, Etlik/Ankara, Turkey. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(6):742-4.
- Karczmarek-Borowska B, Korobowicz E, Furmanik F, et al. Soft tissue sarcoma as a result of uterine cervix cancer radiotherapy. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublinie. *Wiad Lek.* 2004;57(7-8):388-91.
- Kimball KJ, Rocconi RP, Straughn JM, et al. Unilateral cervical cancer in a patient with cervix duplex. Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35249, USA. *Gynecol. Oncol.* 2006;103(1):346-8.
- Lanneau GS, Skaggs V, Moore K, et al. A LEEP cervical conization is rarely indicated for a two-step discrepancy. The University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK 73169, USA. *J. Low Genit.Tract.Dis.* 2007;11(3):134-7.
- Marnitz S, Köhler C, Füller J, et al. Uterus necrosis after radiochemotherapy in two patients with advanced cervical cancer. Department of Radiooncology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(1):45-51.
- Nijhuis ER, van der Zee AG, in 't Hout BA, et al. Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. Department of Gynecologic Oncology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(3):699-705.
- Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman WT. History of the FIGO cancer staging system. Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic Oncology, University of Brescia, Brescia, Italy; Editorial Board, FIGO Annual Report, Italy. *Int J. Gynaecol. Obstet.* 2008;101(2):205-10.

УДК: 616.12-008.331.1

DOI: 10.12737/20452

**ГИПОКСИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(краткий обзор литературы)**

А.Р. ТОКАРЕВ, С.С. КИРЕЕВ

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

Аннотация. В обзоре изложены варианты формирования гипоксии, а также компенсаторные сдвиги у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. С кислородной недостаточностью связывают кризовое течение артериальной гипертензии, а также наличие резистентных форм артериальной гипертензии и наличие побочных эффектов антигипертензивной терапии. Ведущую патогенетическую роль занимает гипоксия как внешняя (гипоксический тип погодных условий), так и внутренняя (циркуляторная) на фоне неадекватной компенсаторной реакции организма. Становится очевидным, что эффективное лечение артериальной гипертензии без учета кислородотранспортной функции не возможно. Современное лечение артериальной гипертензии учитывает только показатель артериального давления и частоты сердечных сокращений, с эмпирическим подбором лекарственных препаратов в гетерогенной популяции людей, что патогенетически не верно. Прослеживаются тенденции развития неинвазивного мониторинга гемодинамики и транспорта кислорода методами эхокардиографии или реографии в амбулаторно-поликлинических условиях. Дальнейшее их развитие будет способствовать индивидуализированному подходу к назначению лекарственной терапии с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики с целью достижения главной функции сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы – это снабжения тканей кислородом, что улучшит эффективность лечения и снизит риск поражения органов-мишеней с формированием полиорганной дисфункции, а далее и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: гипоксия, артериальная гипертензия, доставка кислорода.

**HYPOXIA IN THE HYPERTENSION
(brief review)**

A.R. TOKAREV, S.S. KIREEV

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Russia, 300028

Abstract. The review deals with variants of formation of hypoxia and compensatory changes in hypertensive patients. Oxygen deficiency is associated with crisis for hypertension, as well as with the presence of resistant hypertension and side effects of antihypertensive therapy. Leading pathogenetic role takes hypoxia as external (hypoxic type of weather conditions) and internal (circulatory) due to inadequate compensatory reaction of the organism. It is obvious that effective treatment of hypertension excluding oxygen-transport function is impossible. Modern treatment of hypertension accounts for only indicator of blood pressure and heart rate with the empirical selection of drugs in a heterogeneous population of people, it is pathogenetically wrong. There are the tendencies of non-invasive monitoring of hemodynamics and oxygen transport by echocardiography or rheography in outpatient conditions. Their further development will contribute to individualized approach to prescribing treatment based on indicators of the central and peripheral hemodynamics in order to achieve the main function of the cardiovascular system and respiratory system, i.e., the supply of oxygen to tissues. This will improve the effectiveness of treatment and reduce the risk of organ-targets damage with the formation of multiple organ dysfunctions, and more - multiple organ failure.

Key words: hypoxia, hypertension, supply of oxygen.

Введение. В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) является одной из

наиболее значимых медико-социальных проблем. В исследовании в рамках целевой Феде-

ральной программы – «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» получены результаты, что распространенность АГ, стандартизованная по возрасту, в РФ за 2013 год составила 39,5% (среди женщин выше, чем среди мужчин – 40,4% против 37,2%) [17]. В течение последних 10-15 лет наблюдался рост показателей смертности и инвалидности от АГ [12]. В настоящее время в России на долю *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) в структуре общей смертности приходится более 55% [15]. АГ является основным фактором риска ассоциированных клинических состояний, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ среди населения России. А темпы роста заболеваемости АГ и ассоциированных клинических состояний опережают естественный прирост населения [7].

Термин *гипертоническая болезнь* (ГБ), предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует термину «эссенциальная гипертензия», используемому за рубежом. Под термином АГ подразумевается повышение *систолического артериального давления* (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или *диастолического артериального давления* (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Целевым для всех категорий больных является уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. Исключение составляют больные АГ с *сахарным диабетом* (СД), для которых целевой уровень АД меньше $140/85$ мм рт.ст. [5,36,37].

Таким образом, в настоящее время лечение артериальной гипертонии заключается в нормализации АД. У пациента с нормальным артериальным давлением *ударный индекс* (УИ) может быть низкий, нормальный или повышенный. Таким образом гиподинамия с нормальным АД и гипердинамия с нормальным АД характеризует патологический гемодинамический статус, отсюда и неадекватный уровень *доставки кислорода к тканям* (DO₂I) [1], что влечет за собой формирование гипоксии.

Возникновение гипоксии у больных гипертонией, по данным Ф.Я. Примака и его сотрудников, обусловлено в основном прогрессирующим расстройством функции сердечно-сосудистой системы. Последнее, однако, очень рано комбинируется с нарушением внешнего дыхания из-за дисфункции дыхательного центра. Затем к этому нередко присоединяется стойкое уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина, что, естественно, снижает дыха-

тельную функцию крови, тем более что белковый компонент гемоглобина (глобин) при гипертонии также повреждается. Наконец, в качестве чрезвычайно грозного осложнения заболевания появляется поражение тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем со снижением потребления в тканях кислорода (гистотоксическая гипоксия).

Таким образом, при гипертонической болезни, как правило, возникает сложный синдром кислородной недостаточности различной тяжести. Доминирует при этом, особенно в ранних стадиях заболевания, кислородная недостаточность центральной нервной системы. Это накладывает отпечаток на развитие болезни и обуславливает возникновение ряда клинических симптомов.

Расстройство нервной регуляции сосудистого тонуса приводит не только к повышению артериального и венозного давления, но и к нарушению капиллярного кровообращения. Следствием этого является замедление общей скорости кровотока. Замедление кровотока не может не сказываться на доставке кислорода тканям с кровью. Понятно также и то, что от недостатка кислорода страдает вся нервная система как ткань, нуждающаяся для осуществления своей функции в бесперебойной доставке кислорода.

Кислородная недостаточность развивается не только в далеко зашедших стадиях гипертонической болезни, и в ранних функциональных, преходящих стадиях [18].

У таких больных даже при снизившемся до нормы АД можно обнаружить наличие компенсаторных сдвигов, характерных для гипоксии:

- увеличение содержания гемоглобина и кислорода (в артериальной крови).

- снижение содержания кислорода в венозной крови и высокое артерио-венозное различие в содержании кислорода.

- извращение формы кривой диссоциации, сдвиг ее вниз и вправо с потерей S-образной.

АГ сопровождается изменениями показателей центральной и периферической гемодинамики: кровоток – *ударный индекс* (УИ), сосудистое сопротивление (*пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления* (ПИПСС)), волемический статус (*конечный диастолический индекс* (КДИ), *жидкость грудной клетки* (ЖГК)), сократимость миокарда (*фракция выброса* – ФВ)

[2,20]. При определенных состояниях гемодинамики такие расстройства ведут за собой снижение DO_2I , что приводит к гипоксии в органах и тканях и как итог – полиорганная дисфункция, приводящая к полиорганной недостаточности.

В любой популяции людей *сердечный индекс* (СИ), ПИПСС, и артериальный комплаенс могут значительно различаться. Гетерогенность гемодинамических состояний в различных группах – доказательство того, что специфическое гемодинамическое состояние, присущее конкретному пациенту, не может быть достоверно предсказано на основании возраста и пола. Более того, гемодинамический статус не может быть определен на основании только уровня АД или клинических признаков [2,4,24,29,35].

Физическая размерность СИ, выражающаяся в $л/м^2/мин$, представлена линейной скоростью. Переводя в Международную систему единиц получим нечто иное как единицы скорости: $л/м^2/мин = м^3/м^2 \times с^{-1} = м \times с^{-1}$. Конечной целью регуляции кровообращения является поддержание постоянства линейной скорости кровотока в капиллярах [13].

Компенсаторная роль системы кровообращения при гипоксической гипоксии происходит за счет увеличения СИ [11] в пределах органа или всего организма, что приводит и к увеличению DO_2I [3,11,25,30].

Исходя из формулы DO_2I [13], можно понять, что это увеличение работы кровообращения направлено на возмещение (компенсацию) снижения скорости транспорта кислорода к тканям, вызванного гипоксемией. Действительно, показатель DO_2I равен произведению *содержания кислорода в артериальной крови* на СИ.

Компенсаторная гипердинамика кровообращения – ответная реакция на гипоксию, повышенную потребность тканей в кислороде и гиповолемию. Благодаря гипердинамии кровообращения доставка кислорода превышает потребность в нем [10].

Так в исследованиях, у детей с острым ларинготрахеитом, дыхательная гипоксия и гиповolemия (связанная с влаготерями) обуславливали компенсаторные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и артериальной гипертензии. Затем после интубации трахеи и нормализацией содержания кислорода в артериальной крови гиперди-

намический режим кровообращения сменялся на нормодинамический, который обеспечивал DO_2I выше потребности в кислороде [10].

У пациентов же, страдающих АГ компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы неадекватна, и показатель DO_2I может быть как снижен, так и повышен. В первом случае потребности организма в кислороде и питательных веществах не удовлетворяются, что вызовет общую кислородную недостаточность организма и нарушение обмена веществ и энергии. А во втором: излишняя гипердинамика кровообращения вызовет излишнюю работу сердца, что увеличивает вероятность возникновения сердечной недостаточности.

Неадекватной компенсаторной реакцией в ответ на гипоксию доказано кризовое течение артериальной гипертензии, а именно: влияние климатических [6,9], метеорологических [8,16,19], гелиофизических факторов [14] на частоту обострений АГ, а также наличие резистентных форм к лечению артериальной гипертензии, так как современное лечение АГ эмпирическое, т.е. без учета индивидуальной гемодинамики пациента [2,32]. По результатам исследования ALLHAT, было выявлено, что около 47% пациентов остались резистентными к антигипертензивной терапии спустя год после рандомизации, несмотря на жесткую схему титрации и комбинации препаратов, предусмотренную в данном исследовании. Сходные результаты (43% резистентных пациентов) были получены в *Syst-EurStudy*. По данным *Yakovlevitch and Black*, субоптимальный режим приема препаратов является наиболее частой причиной резистентности (43%), следующая по частоте причина – толерантность к лекарственным препаратам (22%), далее – вторичная АГ (11%), низкая комплаентность (10%).

Пациент с нормальным АД может пребывать в состоянии гипоксии. Гипоксия может формироваться как самостоятельно, так и ятрогенно. Гипоксия будет проявляться симптомами полиорганной дисфункции в виде: расстройств желудочно-кишечного тракта (неадекватная перфузия кишечника); возникнет сухость кожных покровов (снижение перфузии в коже); нарушения терморегуляции в конечностях; головокружения, расстройства памяти, сна (недостаточное кровоснабжение мозга); утомляемости (недостаточная перфузия мышц); у мужчин может развиваться импотен-

ция, а у женщин – фригидность (недостаточный кровоток в половых органах и железах). Эти клинические признаки сниженного кровотока в настоящее время относят к побочным эффектам антигипертензивной терапии [2].

Ряд клиницистов используют реокардиографию для диагностики состояния гемодинамики, а также подбора терапии, и контроля лечения у пациентов [20,22,23,26-28,33,34]. Так в исследовании пациентов с резистентной ГБ целевое АД<140/90 мм рт.ст. наблюдалось на 70% чаще в группе контролируемых пациентов, чем в группе, где велось только клиническое наблюдение и эмпирический подбор лекарств. Использование реокардиографии привело к более интенсивному использованию диуретиков, контролируемому уровню ЖГК, и к значительному снижению ПИПСС [32]. В данном исследовании реокардиография обеспечила более корректный подход, чем метод проб и ошибок.

Пример опыта применения мониторинга гемодинамики и транспорта кислорода в практике интенсивной терапии хирургических пациентов: лечение, направленное на поддержание показателя DO_2I выше 700 мл/мин./м², что является средней величиной нормы [1], обеспечило 100% выживаемость послеоперационных пациентов перенесших тяжелые хирургические вмешательства [30].

Заключение. Таким образом, в патогенезе гипертонической болезни существенное место занимает как прогрессирующая общая кисло-

родная недостаточность организма, так и местная вторично-возникающая кислородная недостаточность в различных тканях и органах. Каждый пациент с артериальной гипертензией имеет специфический гемодинамический статус [2,4], который не может быть определен на основании только уровня АД или клинических признаков, а может быть определен, используя неинвазивный мониторинг гемодинамики. Становится очевидным, что эффективное лечение артериальной гипертензии без учета кислородотранспортной функции организма не возможно. Современное лечение артериальной гипертензии учитывает только показатель артериального давления и частоты сердечных сокращений, с эмпирическим подбором лекарственных препаратов в гетерогенной популяции людей, что патогенетически не верно. Прослеживаются тенденции развития неинвазивного мониторинга гемодинамики и транспорта кислорода методами эхокардиографии или реографии в амбулаторно-поликлинических условиях. Дальнейшее их развитие будет способствовать индивидуализированному подходу к назначению лекарственной терапии с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики с целью достижения главной функции сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы – это снабжение тканей кислородом, и как следствие лучшим результатам лечения.

Литература

1. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты). Аркомис-ПрофиТТ, 2004. 99 с.
2. Антонов А.А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Вестник интенсивной терапии. 2011. №2. С. 12–17.
3. Балькин М.В. Физиологические механизмы кислородного обеспечения некоторых внутренних органов и скелетной мускулатуры у собак в условиях высокогорья и мышечной деятельности: Автореф. дис. ... д.б.н. Новосибирск, 1994. 33 с.
4. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадартцева, Б.Л. Винокурова, С.Н. Гонtareва. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. III. 296 с.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Клинические рекомендации / Чазов И.Е. [и др.]. Москва, 2013. 63 с.

References

- Antonov AA. Gemodinamika dlya klinitsista (fiziologicheskie aspekty) [Hemodynamics for the clinician (physiological aspects)]. Arkomis-ProfiTT; 2004. Russian.
- Antonov AA. Gemodinamika pri gipertonicheskoy bolezni [Hemodynamics in hypertension]. Vestnik intensivnoy terapii. 2011;2:12-7. Russian.
- Balykin MV. Fiziologicheskie mekhanizmy kislородnogo obespecheniya nekotorykh vnutrennikh organov i skeletnoy muskulatury u sobak v usloviyakh vysokogor'ya i myshechnoy deyatelnosti [dissertation]. Novosibirsk (Novosibirsk region); 1994. Russian.
- Vosstanovitel'naya meditsina: Monografiya. Pod red. A.A. Khadartseva, B.L. Vinokurova, S.N. Gontareva. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. T. III. Russian.
- Chazov IE, et al. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2013. Russian.

6. Еськов В.М., Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хрупачев А.Г., Гонтарев С.Н., Нифонтова О.Л., Полухин В.В., Попов Ю.М., Хадарцева К.А., Балтиков А.Р., Вечканов И.Н., Гацко Ю.С., Грачев Р.В., Дерпак В.Ю., Долгушин А.Е., Каменев Л.И., Корчина И.В., Кострубина В.А., Кошевой О.А., Курзина С.Ю., Папшев В.А., Русак С.Н., Ушаков В.В., Чуксеева Ю.В., Еськов В.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том II. Глава V. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. 456 с.
Es'kov VM, Leonov BI, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Filatova OE, Fudin NA, Khrupachev AG, Gontarev SN, Nifontova OL, Polukhin VV, Popov YuM, Khadartseva KA, Baltikov AR, Vechkanov IN, Gatsko YuS, Grachev RV, Derpak VYu, Dolgushin AE, Kamenev LI, Korchina IV, Kostrubina VA, Koshevoy OA, Kurzina SYu, Papshev VA, Rusak SN, Ushakov VV, Chukseeva YuV, Es'kov VV. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tom II. Glava V. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. Russian.
7. Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский В.Е., Рождественский М.Е., Юргель Е.Н. Артериальная гипертензия как системообразующий фактор сосудистых осложнений. Доклинические этапы медицинской помощи, оценка качества. Перспективы профилактики // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 112–114.
Eselevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, Rozhdestvenskiy VE, Rozhdestvenskiy ME, Yurgel' EN. Arterial'naya gipertenziya kak sistemoobrazuyushchiy faktor sosudistykh oslozhneniy. Doklinicheskie etapy meditsinskoj pomoshchi, otsenka kachestva. Perspektivy profilaktiki [Arterial hypertension as a backbone factor of vascular complications. pre-clinic stages of medical aid, quality estimation. Preventive maintenance prospects]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:112-4. Russian.
8. Зуннунов З.Р. Влияние метеопатогенных факторов на обращаемость населения за скорой и неотложной медицинской помощью // Терапевтический архив. 2013. № 9. С. 11–17.
Zunnunov ZR. Vliyanie meteopatogennykh faktorov na obrashchaemost' naseleniya za skoroy i neotlozhnoy meditsinskoj pomoshch'yu [Influence factors on the uptake meteopatogennykh population for emergency medical help]. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;9:11-7. Russian.
9. Киреев С.С., Токарев А.Р., Малыченко Т.В. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014. №1. Публикация 7-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf> (Дата обращения: 19.09.2014).
Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. Gendernoklimaticheskie osobennosti obrashchaemosti naseleniya za meditsinskoj pomoshch'yu po povodu arterial'noy gipertenzii [Gender-climatic features of appealability of the population for medical care apropos of hypertension]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal. 2014 [cited 2014 Sep 19];1[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>. Russian.
10. Киреев С.С. Диагностика и интенсивная терапия осложненных острых декомпенсированных ларинготрахеитов у детей: Автореф. дис. д.м.н. Москва, 1985. 33 с.
Kireev SS. Diagnostika i intensivnaya terapiya oslozhnennykh ostrykh dekompensirovannykh laringotrakheitov u detey [dissertation]. Moscow (Mossow region); 1985. Russian.
11. Колчинская А.З. О классификации гипоксических состояний // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1981. Вып. 4. С. 3–10.
Kolchinskaya AZ. O klassifikatsii gipoksicheskikh sostoyaniy [On the classification of hypoxic conditions]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1981;4:3-10. Russian.
12. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов / Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. [и др.] // Кардиология. 2001. N4. С. 39–42.
Konstantinov VV, Zhukovskiy GS, Timofeeva TN, et al. Rasprostranennost' arterial'noy gipertonii i ee svyaz' so smertnost'yu i faktorami riska u muzhchin v gorodakh razlichnykh regionov [The prevalence of hypertension and its association with mortality and risk factors among men in the cities of the different regions]. Kardiologiya. 2001;4:39-42. Russian.
13. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под.ред. проф. К.М. Лебединского. СПб.: Человек, 2012. 1076 с.
Krovoobrashchenie i anesteziya. Otsenka i korrektsiya sistemnoy gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezii. Pod.red. prof. K.M. Lebedinskogo. SPb.: Chelovek; 2012. Russian.
14. Лушнов М.С., Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Влияние ритмов геокосмоса на функциональное состояние организма и систему крови: Мо-
Lushnov MS, Kidalov VN, Khadartsev AA, Es'kov VM. Vliyanie ritmov geokosmosa na funktsional'noe sostoyanie organizma i sistemu krovi [Influence Geospace

нография / Под ред. А.А. Хадарцева. Санкт-Петербург–Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2007. 188 с.

15. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. №3. С. 4–8.
16. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть X. Динамика поведения вектора состояния организма жителей Югры в условиях нормы и патологии // Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: Изд-во ООО «Офорт» (гриф РАН), 2012. 186 с.
17. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Шальнова С.А., Баланова Ю.А. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. 2006. №4. С. 60.
18. Чарный А.М. Заболевания с преобладанием кислородной недостаточности циркуляторного типа. М.: Медгиз, 1961.
19. Хаснулин В.И., Гафаров В.В., Воевода М.И., Разумов Е.В., Артамонова М.В. Влияние метеорологических факторов в различные сезоны года на частоту возникновения осложнений гипертонической болезни у жителей Новосибирска // Экология человека. 2015. № 7. С. 3–8.
20. Value of non-invasive hemodynamic measurements in hypertensive patients / Delhamed A.I., Levy P., Smith K.S. [et al.] // Am J Hypertens. 2002. Vol. 15. Suppl 1. P. A89.
21. Davidson R.C., Ahmad S. Hemodynamic profiles in essential and secondary hypertension. In: Izzo J.L., Black H.R. editor. Hypertension Primer (The Essentials of High Blood Pressure). Dallas: Council on High Blood Pressure Research (American Heart Association). Third Edition, 2003.
22. Effort blood pressure control in the course of antihypertensive treatment / de Divitiis O., Di Somma S., Liguori V. [et al.] // Am J Med. 1989. Vol. 87, Suppl 3C. P. 46S–56S.
23. Eliot R.S. The dynamics of hypertension – an overview (present practices, new possibilities, and new approaches) // Am Heart J. 1988. Vol. 116. P. 583–589.
24. Franklin S.S. Blood pressure and cardiovascular disease (what remains to be achieved?) // J Hypertens. 2001. Vol.19, Suppl. 3S. P. 3–8.
25. Hansell D.R. Extracorporeal membrane oxygenation rhythms on the functional condition of the body and blood system]: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva. Sankt-Peterburg–Tula: ООО RIF «INFRA»; 2007. Russian.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Smertnost' ot serdechno-sosudistykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolovaniy sredi trudosposobnogo naseleniya Rossii [Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the Russian working-age population]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2002;3:4-8. Russian.
- Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' X. Dinamika povedeniya vektora sostoyaniya organizma zhiteley Yugry v usloviyakh normy i patologii. Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva. Samara: Izd-vo ООО «Ofort» (grif RAN); 2012. Russian.
- Shal'nova SA, Balanova YuA, et al. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem anti-gipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2006;4:60. Russian.
- Charnyy AM. Zabolovaniya s preobladaniem kislородной nedostatochnosti tsirkulyatornogo tipa [Diseases with a predominance of oxygen deficiency type of circulatory]. Moscow: Medgiz; 1961. Russian.
- Khasnulin VI, Gafarov VV, Voevoda MI, Razumov EV, Artamonova MV. Vliyanie meteorologicheskikh faktorov v razlichnye sezony goda na chastotu vozniknoveniya oslozhneniy gipertonicheskoy bolezni u zhiteley Novosibirsk [Influence of meteorological factors in different seasons on the incidence of complications of hypertensive disease among residents of Novosibirsk]. Ekologiya cheloveka. 2015;7:3-8. Russian.
- Delhamed AI, Levy P, Smith KS, et al. Value of non-invasive hemodynamic measurements in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2002;15(1):A89.
- Davidson RC, Ahmad S. Hemodynamic profiles in essential and secondary hypertension. In: Izzo J.L., Black H.R. editor. Hypertension Primer (The Essentials of High Blood Pressure). Dallas: Council on High Blood Pressure Research (American Heart Association). Third Edition; 2003.
- De Divitiis O, Di Somma S, Liguori V, et al. Effort blood pressure control in the course of antihypertensive treatment. Am J Med. 1989;87(3C):46S-56S.
- Eliot RS. The dynamics of hypertension – an overview (present practices, new possibilities, and new approaches). Am Heart J. 1988;116:583-9.
- Franklin SS. Blood pressure and cardiovascular disease (what remains to be achieved?). J Hypertens. 2001;19(3S):3-8.
- Hansell DR. Extracorporeal membrane oxygenation for

- for perinatal and pediatric patients. // *Respir. Care*. 2003. Vol.48, Suppl. 4. P. 352–366.
26. Lang M. Noninvasive hemodynamic-driven care management. Achieving quality patient outcomes across a continuum of care. *Cardiovasc Dis Manage*, 2001. P. 71–73.
 27. Linb G., Eisenberg B.M. Noninvasive techniques for evaluation of heart function and hemodynamics in arterial hypertension // *ActaCardiol*. 1990. Vol. 45. P. 133–139.
 28. Decreased myocardial contractility and increased thoracic fluid content detected by impedance cardiography in untreated hypertensive patients / Margulis F., Dalton R., Killinger C. [et al.] // *Am J Hypertens*. 1997. Vol.10, Suppl. 1A. P. 55.
 29. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension / Messerli F.H., Garavaglia G.E., Schmieder R.E. [et al.]// *Ann Intern Med*. 1987. Vol. 107. P. 158–161.
 30. Marinelli W.A., Inqbar D.H. Diagnosis and management of acute lung injury // *Clin. Chest Med*. 1994. Vol.15, Suppl. 3. P. 517–546.
 31. Shoemaker W.C., Bland R.D., Appel P.L. Therapy of Critically Ill Postoperative Patients Based on Out-come Prediction and Prospective Clinical Trials // *The Surgical Clinics of North America. Critical Care*. 1985. August. P. 811.
 32. Taler S.J., Textor S.C., Augustine J.E. Resistant hypertension (comparing hemodynamic management to specialist care) // *Hypertension*. 2002. Vol. 39. P. 982–988.
 33. Hemodynamic and volume changes during intensive treatment (Rx) for resistant hypertension (ResHTN) (Abstract) / Taler S.J., Augustine J., Burnett J.C. [et al.]// *Am J Hypertens*. 2000. Vol.13, Suppl. 1A. P. 61–62.
 34. Vuurmans T., Boper P., Koomans H. Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 1253–1258.
 35. Mood states and impedance cardiography-derived hemodynamics / Yu B.H., Nelesen R., Ziegler M.G. [et al.] // *Ann Behav Med*. 2001. Vol. 23. P. 21–25.
 36. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Гемодинамические показатели при лазерофорезе янтарной кислотой у больных сахарным диабетом II типа // *Международный журнал экспериментального образования: XIII Международная научная конференция «Актуальные вопросы науки и образования» (Москва, 21–23 мая 2012)*. 2012. № 6. С. 31–32.
 37. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Изменения гемодинамики у больных сахарным диабетом II типа при лазерофорезе янтарной кислотой // *Терапевт*. 2012. № 6. С. 18–21.
- perinatal and pediatric patients. *Respir. Care*. 2003;48(4):352-66.
- Lang M. Noninvasive hemodynamic-driven care management. Achieving quality patient outcomes across a continuum of care. *Cardiovasc Dis Manage*; 2001.
- Linb G, Eisenberg BM. Noninvasive techniques for evaluation of heart function and hemodynamics in arterial hypertension. *ActaCardiol*. 1990;45:133-9.
- Margulis F, Dalton R, Killinger C, et al. Decreased myocardial contractility and increased thoracic fluid content detected by impedance cardiography in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1997;10(1A):55.
- Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1987;107:158-61.
- Marinelli WA, Inqbar DH. Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin. Chest Med*. 1994;15(3):517-46.
- Shoemaker WC, Bland RD, Appel PL. Therapy of Critically Ill Postoperative Patients Based on Out-come Prediction and Prospective Clinical Trials. *The Surgical Clinics of North America. Critical Care*. 1985;August:811.
- Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension (comparing hemodynamic management to specialist care). *Hypertension*. 2002;39:982-8.
- Taler SJ, Augustine J, Burnett JC, et al. Hemodynamic and volume changes during intensive treatment (Rx) for resistant hypertension (ResHTN) (Abstract). *Am J Hypertens*. 2000;13(1A):61-2.
- Vuurmans T, Boper P, Koomans H. Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans. *Hypertension*. 2003;41:1253-8.
- Yu BH, Nelesen R, Ziegler MG, et al. Mood states and impedance cardiography-derived hemodynamics. *Ann Behav Med*. 2001;23:21-5.
- Andreeva YuV, Khadartsev AA. Gemodinamicheskie pokazateli pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya: XIII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy nauki i obrazovaniya» (Moskva, 21–23 maya 2012)*. 2012;6:31-2. Russian.
- Andreeva YuV, Khadartsev AA. Izmeneniya gemodinamiki u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy. *Terapevt*. 2012;6:18-21. Russian.

УДК: 796/799

DOI: 10.12737/20453

**ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ СПОРТЕ
И ПРИНЦИПЫ ИХ КОРРЕКЦИИ
(обзор литературы)**

Э.М. НАУМОВА, О.Н. БОРИСОВА, Е.А. БЕЛЯЕВА, Е.Е. АТЛАС

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В обзоре дана характеристика рисков повреждения здоровья спортсменов как от напряженности самих занятий спортом, так и от внешних факторов (микроклимат, состояние спортивных сооружений и пр.). Показана значимость общего адаптационного синдрома при стрессе, зависимость механизмов адаптации от состояния гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Освещена роль фертильных факторов, синтоксических и кататоксических программ адаптации. Результаты. Возможности низкоэнергитического лазерного излучения, лазерофореза, электролазентой миостимуляции, фитолазерофореза. Приведены сведения о митохондриальных процессах и возможностях их коррекции мексидолом и милдронатом.

Ключевые слова: факторы риска, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой система, фертильные факторы, синтоксины, катотаксины, лазерофорез, мексидол, милдронат, митохондрии.

**ADAPTATION PROGRAMS IN PROFESSIONAL SPORTS
AND PRINCIPLES OF CORRECTION
(literature review)**

E.M. NAUMOVA, O.N. BORISOVA, E.A. BELYAEVA, E.E. ATLAS

Tula State University, Medical University, ul. Boldin, 128 Tula, 300012, Russia

Abstract. In a review of the characteristic risks of damage the health of athletes kA eg cat-intensity sports themselves, and from external factors (climate, state of sports facilities and so forth.). The importance of the general adaptation syndrome with stress, dependence mechanisms ADAPT-tion on the state of the hypothalamic-pituitary-reproductive, the hypothalamic-pituitary-adrenal system. The article deals with the role of fertility factors sintoksicheskikh katatoksicheskikh and adaptation programs. Results. Features nizkoe-nergiticheskogo laser, laser phoresis, elektrolazengoy miost-limuyatsii, fitolazeroforoeza. The data on mitochondrial processes, and their possible correction and meksidolom mildronate.

Key words: risk factors, hypothalamic-pituitary-adrenal system, fertility factors sintoksiny, katotaksiny, laser phoresis, mexidol mildronat mitochondria.

Достижения медицинской науки последних десятилетий, безусловно, оказывают свое влияние на развитие спортивной медицины. Синергетические подходы, развитие теории хаоса и самоорганизации систем, появление физических приборов и устройств диагностики и воздействия, разработка технологий их применения, изменения и дополнения в Трудовой кодекс РФ, в 12-ти статьях которого детально регламентирована деятельность спортсменов, занимающихся профессиональным спортом – внести в теорию и практику спортивной медицины ощутимый вклад [22].

Особым вниманием пользуется спорт высших достижений – это та часть спорта, которая

направлена на достижение спортсменами высоких спортивных результатов на официальных всероссийских и официальных международных спортивных соревнованиях. Спортсменом считается физическое лицо, занимающееся выбранными видом или видами спорта и выступающее на спортивных соревнованиях. Спортсменом высокого класса – является спортсмен, имеющий спортивное звание и выступающий на спортивных соревнованиях в целях достижения высоких спортивных результатов [18].

Очевидно, что риск повреждения здоровья спортсмена возможен как в процессе тренировки, так и во время соревнований, однако нагрузки на спортсмена в каждом из названных

видов деятельности не идентичны. Ведущими вредными факторами в профессиональном спорте являются *тяжесть и напряженность тренировочного и соревновательного процессов*. Эти факторы являются основой для формирования различных видов стресса, реакция на которые осуществляется организмом через программы, механизмы адаптации.

Такие факторы, как, неудовлетворительные показатели микроклимата, климатические параметры при проведении тренировок и соревнований вне спортивных сооружений, гигиенические характеристики самих спортивных сооружений и др., – безусловно, оказывают влияние на здоровье спортсмена-профессионала. Однако их вероятное повреждающее действие на организм существенно меньше по сравнению с тяжестью и напряженностью спортивного труда, влияние которых является определяющим как для формирования вероятных профессиональных заболеваний, так и для случаев спортивного травматизма.

В этой связи можно предположить, что для целей оценки условий труда большинства спортсменов-профессионалов достаточно адекватно оценить только тяжесть и напряженность спортивной деятельности. При этом следует иметь в виду, что в большинстве видов спорта тяжесть труда в процессе тренировок и соревнований сопоставима, тогда как напряженность труда при участии в соревнованиях неизмеримо возрастает по сравнению с тренировочным процессом.

Фундаментальные положения биологической и медицинской науки о стресс-реализующих системах в рамках механизмов адаптации в последние годы позволили открыта, явление модуляции программ адаптации на уровне вентромедиального ядра гипоталамуса [24]. Выявлены реципрокные зависимости между катехоламинами и ацетилхолином, допамином и ГАМК, свертывающей и противосвертывающей, окислительной и антиокислительной системами, липопротеидами (ЛННП, ЛНОНП – ЛПВП), интерлейкинами (ИЛ-1, 4, 6, 10, ИЛ 2, 12) и др. [11,25,26].

Неспецифические проявления адаптационного синдрома и являются проявлением стресса. *Общий адаптационный синдром* включает в себя следующие три стадии: *стадию тревоги*, или мобилизации, *стадию резистентности* (адаптации), и *стадию истощения* (дезадаптации). Для этого синдрома характерны и соот-

ветствующие клинические проявления, представленные триадой: гипертрофией надпочечников, сопровождающейся морфологическими и функциональными признаками усиления активности коры надпочечников; атрофией тимико-лимфатической системы (лимфопенией, эозинопенией); кровоизлияниями и язвами в желудочно-кишечном тракте. Развитие *общего адаптационного синдрома* при действии любых патогенных раздражителей, является неспецифическим по своему происхождению и специфическим по сравнительному постоянству описанных явлений. По данным Г. Селье (1982) постоянство внутренней среды (гомеостаз) поддерживается двумя основными типами реакций: *синтоксической* и *кататоксической*. Чтобы противостоять различным стрессорам, организм должен регулировать свои реакции посредством химических сигналов или нервных импульсов, которые либо прекращают, либо вызывают борьбу. *Синтоксические* агенты действуют как тканевые транквилизаторы (успокоители), которые создают состояние пассивного терпения, то есть мирного сосуществования с вторгшимися чужеродными веществами. *Кататоксические* агенты химически стимулируют выработку разрушительных ферментов, которые активно атакуют возбудителя болезни, ускоряя его гибель в организме. Доказано, что раздражение *вентромедиального ядра гипоталамуса* электрическим током сопровождалось *активацией адренореактивных структур гипоталамуса*, проявляющейся *депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов* мозга и крови с явлениями *активации иммуногенеза*, что характерно для стрессовой реакции, и направленной на поддержание *энантиостаза*. Концентрация ацетилхолина в гипоталамусе возрастала с $8,6 \pm 0,16$ до $10,7 \pm 0,20$ нмоль/г, одновременно снижалась концентрации норадреналина с $0,59 \pm 0,02$ до $0,25 \pm 0,01$ нмоль/г, что характерно для возбуждения адренореактивных структур гипоталамуса. В циркулирующей крови наблюдались противоположные изменения: снижалась концентрация ацетилхолина с $95,6 \pm 2,5$ до $20,8 \pm 1,36$ нмоль/л, увеличивалась концентрация адреналина с $1,58 \pm 0,13$ до $4,42 \pm 0,22$ нмоль/л, и норадреналина – с $4,15 \pm 0,25$ до $8,36 \pm 0,41$ нмоль/л [10]. В зависимости от реактивности *вентромедиального ядра гипоталамуса* возможны реакции, включающие как стрессовую *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему*, так и *гипоталамо-гипофизарно-*

репродуктивную (фертильную) систему, которая сдерживает патологические проявления стресса. Чем активнее включаются фертильные факторы, тем слабее проявляются стрессовые поражения. Известно, что синтоксические программы адаптации (СПА) сложились в процессе эволюции как неспецифические звенья более сложного целостного механизма адаптации, куда входят и кататоксические программы адаптации (КПА). КПА реализуется в условиях целостного организма как реакция на агрессию и является одним из способов защиты живых систем, которая осуществляется либо путем «бегства», то есть ухода от вредного фактора, либо путем борьбы с ним. Освобождающийся при этом адреналин вызывает эффекты на уровне органов (сужение сосудов червной области), и на клеточном уровне (усиление окислительного фосфорилирования), что позволяет организму уничтожить вредный агент или уклониться от его действия. Указанные явления не поддерживают гомеостаз, а нарушают его, вызывая гипергликемию, активацию перекисного окисления липидов и повышение свертывающих механизмов крови. Стабильность гомеостаза в этой ситуации приводит к патологическому состоянию. Физиологическое состояние сохраняется только в том случае, если организм может включить механизмы, которые по принципу обратной связи ограничат изменения в среде узкими пределами, к которым организм адаптирован. Употребляя термин кибернетики, можно сказать, что организм должен сохранять постоянство функций благодаря наличию отрицательной обратной связи с внешней средой (то есть включить энантиостатические механизмы) опосредованно – также через мембранные системы клеток. Жирно-кислотный состав органов и тканей может быть модифицирован не только диетой, но и введением синтоксенов или кататоксенов, которые в условиях целостного организма обеспечивают обновление мембран, гарантирующее липидное окружение жизненно важных интегральных белков и функций органов и систем при воздействии различных раздражителей. В организме, наряду с оксидазным четырехэлектронным восстановлением кислорода на цитохромоксидазе дыхательной цепи, постоянно реализуется оксигеназный путь, активность которого зависит от кататоксенов. При реализации этого пути происходит восстановление кислорода и соответственно образуются его активные свободно-

радикальные формы: анион радикал-супероксид, перекись водорода, и гидроксильный радикал. Эти активные формы кислорода атакуют ненасыщенные жирно-кислотные остатки фосфолипидов, причем кислород включается в молекулу окисляемого субстрата с образованием гидроперекиси фосфолипидов, по которым весь процесс обозначен как перекисное окисление липидов (ПОЛ). Гидроперекиси фосфолипидов, возникающие при активации КПА, – нестойкие соединения, при распаде которых возникают эффекты, модифицирующие липидный слой мембран, уменьшающие содержание ненасыщенных жирных кислот в липидном окружении жизненно важных мембранно-связанных белков. При этом могут образовываться каналы кальциевой проницаемости, так называемые перекисные кластеры. Под влиянием продуктов ПОЛ происходит также лабильзация лизосом с освобождением фосфолипаз, что и сопровождается соответствующими патологическими синдромами. Тормозить данные патологические синдромы, возникающие при активации КПА могут лишь синтоксены, относящиеся к классу адаптогенов, подразделяющихся на синтоксены и кататоксены. Синтоксены вызывают активацию адаптивных программ, направленных на соперевживание с раздражителем и сохранением гомеостатических параметров, проявляющихся активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии. Кататоксены способствуют активации КПА с поддержанием энантиостатических механизмов, проявляющихся депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза. Блокирование холинреактивных структур мозга центральным холинолитиком (метамизилом) сопровождается отсутствием включения СПА, что также является подтверждением роли холинреактивных структур мозга. Действие кататоксенов оказывает на животных противоположное действие. Следовательно, доминирование адренореактивных структур гипоталамуса сопровождается запуском программ адаптации, которые направлены на поддержание энантиостаза [3,10,25,26].

Особое значение во внешнем управлении деятельностью функциональными системами организма человека, как сложной системой, имеет ликвидация или уменьшение проявлений стресса различной природы [4,9,25].

Доказана эффективность низкоэнергетиче-

ство лазерного излучения (НЛИ) в комплексной терапии заболеваний органов дыхания (хронических обструктивных болезней легких), органов пищеварения (язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки), системы кровообращения (ишемической болезни сердца), их сочетаний с остеохондрозом [5,23]. Известен комплекс реакций организма в ответ на применение НЛИ, в том числе активацию СПА [1]. Используется совместное применение НЛИ с лекарственными препаратами [16, 17,21,22], с фитотерапией, фитолазерофорезом (ФЛФ) при патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, остеохондрозе [6]. Суммарным проявлением активности СПА является улучшение микроциркуляции крови.

Описаны также следующие технологии: лазерная и электролазерная миостимуляция, лазерофорез антигипоксантов и пластических веществ (янтарная, гиалуроновая кислота и др.). Лазерофорез – это способ чрескожного проведения биологически активных веществ и медикаментов лазерным излучением, оказывающим также прямое миостимулирующее действие. Фитолазерофорез – это способ чрескожного проведения фитоэкстрактов. Электролазерная миостимуляция – это сочетанное применение лазерного низкоэнергетического излучения, различного частотного импульсного воздействия электрического тока для оптимизации тренировки мышечных волокон.

Плацентарная недостаточность (ПН) во время беременности и на ранних сроках гестации, может предупреждаться путем воздействия на первопричину, приводящую к дизадаптации (развитию ПН, угрозы прерывания беременности, привычного невынашивания), при этом восстанавливается правильное чередование СПА и КПА, характерное для нормально протекающей беременности. Недостаточно сведений о новых медицинских технологиях (включающих диагностические, лечебно-профилактические мероприятия), имеющих современное программное обеспечение, позволяющих эффективно управлять адаптацией человека к новым условиям функционирования, в частности женского организма в период перестройки его физиологии во время гестации [12,13,19,24].

Энергетическое обеспечение затрат организма на спортивную деятельность осуществляется при определяющем влиянии процессов, происходящих в митохондриях клеток.

Митохондрии (М) – органеллы, окружённые двойной мембраной, их внешняя мембрана свободно проницаема для неорганических ионов, метаболитов и небольших (меньше 10 кД) молекул белков. Транспортную функцию внешней мембраны обеспечивает белок *порин*. Для больших молекул белка внешняя мембрана М непроницаема, благодаря чему белки межмембранного пространства не могут перейти в цитозоль. Многочисленные белки внутренней мембраны М выполняют преимущественно каталитическую и транспортную функции [8]. Транспортные белки внутренней мембраны осуществляют перенос веществ между межмембранным пространством и матриксом, ферменты участвуют в цепи переноса электронов и синтезе АТФ. Ввиду высокой значимости мембраны М в реализации их физиологических функций, она – перспективна для воздействия фармакологических средств. Изучены процессы, регулируемые этими мембранами, особенно связанные с их энергетической функцией. Среди мишеней, локализованных на внешней мембране М, к реализующим энергетическую функцию можно отнести – *гексокиназу (HK)*, *вольтаж-зависимый анионный канал (VDAC)*, *периферические бензодиазепиновые рецепторы (PBR)*, *карнитинпальмитоил-трансферазу I (CPT-1)*, на внутренней мембране – *цепь переноса электронов* (комплексы I-V), *транслокаторы аденин-нуклеотида (ANT)*, митохондриальные калиевые каналы, непарные протеины [32].

На внешней мембране М расположена *гексокиназа II (HKII)*, которую длительное время считали мишенью для лечения онкологических заболеваний. С этим ферментом связано кардиопротекторное действие, сопряженное со снижением концентрации активных форм кислорода, регулированием проницаемости наружной мембраны митохондрий. *HKII* стабилизирует мембранный потенциал, предупреждает повреждение мембран, и высвобождение цитохрома С. Повышение содержания *HKII* позитивно влияет на индуцированное глюкозой выделение инсулина, предупреждает развитие ацидоза посредством улучшения связи гликолиза и окисления глюкозы, ингибирование окисления жирных кислот [33].

Известно, что *HK* митохондрий и креатинкиназа (*СК*) образуют комплексы с вольтаж-зависимыми анионными каналами, снижают гибель клеток от аноксии/гипоксии. Недавно обнаружен новый предполагаемый механизм

генерации потенциала внутренней и наружной мембраны М в анаэробных условиях, связанный с VDAC-НК и ANT-СК-VDAC. В отсутствие кислорода креатинфосфат цитозоля может напрямую использоваться контактными участками ANT-СК-VDAC для продукции АТФ из АДФ в матриксе митохондрий. АТФ используется в митохондриальном межмембранном пространстве VDAC-НК электрогенными комплексами внутренней мембраны – для превращения глюкозы цитозоля в глюкозо-6-фосфат. Предполагается, что высокий потенциал внутренней мембраны и экструзия кальция из межмембранного пространства М сгенерированным положительным потенциалом внешней мембраны, предотвращает повышение ее проницаемости, сохраняет целостность и, как следствие, выживаемость клеток в отсутствие кислорода [31].

Периферические бензодиазепиновые рецепторы в большом количестве представлены в сердечно-сосудистой системе в тромбоцитах, эритроцитах, лимфоцитах и мононуклеарных клетках. Системы PBR находятся в эндотелии сосудов, в поперечнополосатых мышцах миокарда, гладких мышцах сосудов и тучных клетках. Субклеточно – PBR локализуются преимущественно в М в виде PBR-комплекса, включающего в себя *изохинолин-связывающий протеин*, VDAC и ANT. Предполагаемые функции PBR включают регуляцию стероидогенеза, апоптоза, пролиферации клеток, потенциала мембраны М, митохондриальную дыхательную цепь, VDAC, стрессорный ответ и активацию микроглии [36].

Карнитинпальмитоил-трансфераза-1 на внутренней митохондриальной мембране – важный компонент карнитиновой транспортной системы, осуществляющей импорт активированных жирных кислот для процесса бета-окисления, локализованного в матриксе. CPT-1 является критическим ферментом для митохондриального бета-окисления длинных цепочек жирных кислот. До недавнего времени идентификация мишеней инактивации окислительного стресса оставалась затруднительной из-за отсутствия соответствующих сравнительных исследований. Сейчас установлено, что среди многих метаболических изменений наиболее характерным для индикации окислительной инактивации является CPT-1, активность этого фермента значительно снижается перекисью водорода в некоторых клетках человека *in vitro*, и активными формами кислорода

in vivo [35].

Важна регуляция *электронной транспортной цепи* (комплексы I-V), показатель которой определяет мишень для фармакологического воздействия. Он также является маркером оценки адаптационных функций М. Экспериментально установлено влияние перетренированности на митохондриальный комплекс. У 42% крыс, в группе с нарушенной митохондриальной адаптацией, – он понизился, в то время как у 58% перетренированных крыс – этот показатель остался таким же, как в контрольной группе. У животных в группе с нарушенной митохондриальной адаптацией наблюдалось также значительное снижение уровня *цитратсинтазы* в икроножных мышцах в сравнении с группой перетренированных крыс, но он совпадал с уровнем в контрольной группе. В группе с нарушенной митохондриальной адаптацией наблюдались также повышение активности антиоксидантных ферментов и повышение перекисного окисления липидов (в мышцах и плазме) относительно контроля и группы перетренированных крыс. В группе с нарушенной митохондриальной адаптацией был также повышен апоптоз кардиомиоцитов [30].

Митохондриальный транспорт ионов кальция обуславливает постоянство объёма М, а также отвечает за широкий спектр митохондриальных функций. Имеется ряд свидетельств, что фармакологическая активация *митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mKATP)* сердца оказывает кардиопротекторное действие. Ведётся поиск специфических агентов, эффективно регулирующих активность этих каналов. Изучается дозозависимое влияние нового синтетического аналога *бензопирана*, селективного открывателя *mKATP*, на митохондриальное дыхание и продукцию активных форм кислорода в изолированных М сердца крыс [34].

Непарные протеины (6 типов) выполняют в *митохондриях* функции переносчиков протонов, участвуют в термогенезе, метаболизме бурой жировой ткани. Так же важна их роль в предотвращении последствий окислительного стресса, и его негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Так, *непарный протеин 3 (UCP3)*, локализованный на внутренней мембране М, оказывает кардиопротективное действие, но его механизм остаётся неясным. Недавние исследования показали, что он может быть связан с ANT мембраны *митохондрий* [29].

Повышение митохондриальной активности

с улучшением энергетического обеспечения жизнедеятельности нуждается в коррекции, которая осуществляется использованием таких препаратов, как милдронат, мексидол, элькарнитин (элькар) и др.

Мексидол – оригинальный российский препарат, относящийся к антигипоксантам с ноотропными, антиоксидантными свойствами. Повышает устойчивость организма к экстремальным факторам: к стрессам, травмам головного мозга, гипоксии и ишемии, интоксикациям, физическим перенапряжениям, помогает устранить страх и тревогу, побороть бессонницу, улучшает обучаемость, память и пр. [7,14,27,28].

Одним из показаний к применению мексидола (*Aethylmethylhydroxypyridini succinas*) – являются физические и умственные перегрузки (Е63 по МКБ). Естественно, что при интенсивных занятиях спортом такие перегрузки имеют место [15].

Точкой приложения воздействия мексидола являются митохондрии (от греч. *Mitos* – нить + *Chondrion* – зернышко) – органоиды цитоплазмы животных и растительных клеток в виде нитевидных или гранулярных образований, состоящие из белка, липидов, РНК и ДНК. Размеры их варьируют от 0,5 до 5-7 мкм, количество в клетке составляет от 50 до 1000 и более. Основная функция митохондрий состоит в выработке энергии и обеспечении функции дыхания. Клеточное дыхание – это последовательность реакций, с помощью которых клетка использует энергию связей органических молекул для синтеза макроэргических соединений типа АТФ. Образующиеся внутри митохондрии молекулы АТФ переносятся наружу, обмениваясь на молекулы АДФ, находящиеся вне митохондрии [8].

В митохондриях осуществляется: превращение пирувата в ацетил-КоА, катализируемое пируват-дегидрогеназным комплексом: цитратный цикл – дыхательная цепь, сопряженная с синтезом АТФ (сочетание этих процессов – «окислительное фосфорилирование») – расщепление жирных кислот путем β -окисления и частично цикл мочевины. Митохондрии поставляют клетке продукты промежуточного метаболизма и действуют как депо ионов кальция, которое с помощью ионных насосов поддерживает концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме на постоянном низком уровне (ниже 1 мкмоль/л).

Мексидол у спортсменов: предотвращает патологические состояния (как острые, так и

хронические), возникшие у спортсменов в силу высоких нагрузок [15]. Он повышает толерантность к физическим нагрузкам в спорте высших достижений, улучшает эмоциональное состояние спортсменов, переносимость длительных физических и эмоциональных напряжений. Проведены сравнительные исследования прироста показателей жима штанги лежа и становой тяги в основной группе из 15 человек и контрольной – из 23 спортсменов. В основной группе атлеты получали в течение 2,5 недель мексидол в дозе 200 мг/кг массы тела. Выявлен достоверный прирост результатов в этой группе по сравнению с контрольной. Установлена важность дальнейших исследований свойств митохондрий и возможностей мексидола в их модуляции [2,20].

Метаболическое средство милдронат, рекомендуется к приему не только больными, но и практически здоровыми людьми для повышения толерантности к нагрузкам и улучшения интеллектуальной деятельности мозга. В одной капсуле милдроната – 250 мг или 500 мг мелдония. Суточная доза 500-1000 мг. Эффект от перорального приема милдроната практически здоровыми людьми достаточно хороший (и нет необходимости во внутривенных введениях). Он повышает выносливость организма в случае усиленной нагрузки. Спортсменам назначают – от двух до четырех капсул (в подготовительный период – в течение двух-трех недель; в период соревнований – от десяти дней до двух недель). Максимальной концентрации в плазме крови милдронат достигает через один – два часа после приема лекарства внутрь. Назначается спортсменам вместе с другими восстанавливающими препаратами спортивным врачом, который может подобрать индивидуальный курс приема, в том числе в комплексе с другими препаратами, добиваясь потенцирования его эффекта. В ампулах милдронат выпускается по 5 мл для внутривенного введения.

При необходимости курс милдроната можно повторять от двух до трех раз в год, дозировка зависит от веса спортсмена и его нагрузок. Но в среднем эти цифры вполне укладываются в 15-20 мг на 1 кг массы тела. Препарат обычно принимают в первой половине дня (до 5 часов вечера). В случае переутомления спортсмена речь пойдет уже о лечении больного, и тут дозы могут меняться. Следует избегать назначения препарата спортсменам до 18 лет.

Милдронат способствует адаптации к вы-

соким нагрузкам и быстрому восстановлению после соревнований. Однако чрезмерного увеличения физических возможностей, благодаря этому лекарственному средству, не происходит. Но этот препарат увеличивает способность организма к работе в условиях экстремальных нагрузок. Поэтому применение *мексидола* и *милдроната* не является допингом, также как и

алькарнитина. Решение WADA перейти к дозовому принципу оценки допинговой активности этих препаратов, видимо, первый этап к отмене санкций по отношению к спортсменам, принимавшим эти препараты. В противном случае прием витаминов, аминокислот, – также может приравниваться к допингу.

Литература

References

1. Белых Е.В., Борисова О.Н., Несмеянов А.А., Фудин Н.А. Влияние воздействия шунгита на течение соматоформных расстройств у спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5134.pdf> (дата обращения: 26.03.2015). DOI: 10.12737/10421
2. Белых Е.В., Троицкий А.С., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Комплексное воздействие мексидола и лазерного излучения у тяжелоатлетов // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 2. С.49–50.
3. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадартцева, С.Н. Гонгарева, В.М. Еськова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. I. 298 с.
4. Еськов В.М., Хадартцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity – особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 17–22.
5. Купеев В.Г., Хадартцев А.А., Троицкая Е.А. Лечение ишемической болезни сердца и эссенциальной артериальной гипертензии методом фитолазерофореза // В сб. «Медицинские аспекты квалитологии». Львов, 2003. С. 87–89.
6. Купеев В.Г., Хадартцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тулский полиграфист», 2001. 120 с.
7. Левшин И.В., Поликарпочкин А.Н., Поликарпочкина Н.В. Новые медицинские технологии спорту высших достижений // Вопросы функциональной подготовки в спорте и физическом воспитании. Волгоград, 2008. С. 51–56.
8. Митохондрии. Стирование и цункции митохондрии клетки. Источник: Медицинский портал Медунивер. URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/25.html>
9. Морозов В.Н., Хадартцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 15–17.
10. Морозов В.Н., Хадартцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и

1. Belykh EV, Borisova ON, Nesmeyanov AA, Fudin NA. Vliyanie vozdeystviya shungita na techenie somatoformnykh rasstroystv u sportsmenov [The effects of shungite on somatoform disorders in athletes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 26];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5134.pdf>. DOI: 10.12737/10421
2. Belykh EV, Troitskiy AS, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Kompleksnoe vozdeystvie meksidola i lazer-nogo izlucheniya u tyazheloatletov [The combined effects of mexidol and laser radiation in weightlifting]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;2:49-50. Russian.
3. Vosstanovitel'naya meditsina: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, S.N. Gontareva, V.M. Es'kova. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. T. I. Russian.
4. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. Complexity – osoby tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh sistem [Somplexity as special type of biomedical and social systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;1:17-22. Russian.
5. Kupeeov VG, Khadartsev AA, Troitskaya EA. Lechenie ishemicheskoy bolezni serdtsa i essentsial'noy arterial'noy gipertenzii metodom fitolazeroforeza. V sb. «Meditsinskie aspekty kvalitologii». L'vov; 2003. Russian.
6. Kupeeov VG, Khadartsev AA, Troitskaya EA. Tekhnologiya fitolazeroforeza [Fitolazeroforeza technology]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2001. Russian.
7. Levshin IV, Polikarpochkin AN, Polikarpochkina NV. Novye meditsinskie tekhnologii sportu vysshikh dostizheniy. Voprosy funktsional'noy podgotovki v sporte i fizicheskom vospitanii. Volgograd; 2008. Russian.
8. Mitokhondrii. Stiroenie i tsunksii mitokhondrii kletki. Istochnik: Meditsinskiyportal Meduniver. URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/25.html> Russian.
9. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa [To modern treatment of stress mechanisms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;1:15-7. Russian.
10. Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV, Gus'kova OV. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i katatoksi-

- кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. № 3–4. С. 100–105.
11. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Абрамова О.Н. Способ диагностики степеней коагулопатии потребления // Патент № 2319156, Бюл. № 7 от 10.03.2008.
12. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Лазарева Ю.В., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности // Патент на изобретение № 2180113. Бюл. № . 2002.
13. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Лазарева Ю.В., Коробкова Е.С., Ветрова Ю.В. Способ прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности (варианты) // Патент на изобретение № 2180756. Бюл. № 8 от 20.03.02. 2002.
14. Подсевадкин В.Г., Дураева А.В., Кирюхина С.В., Подсевадкина С.В. Влияние метаболической терапии на некоторые клеточные и гуморальные показатели иммунитета у пациентов с параноидной формой шизофренией // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №4. С. 48–53. DOI: 10/12737/7268
15. Поликарпочкин А.Н., Левшин И.В., Поликарпочкина Н.В. Физиологические механизмы воздействия Мексидола и ГБО, предопределяющие эффективность коррекции функционального состояния организма спортсмена в сорте высших достижений. Спб.-Пенза, 2006. 41 с.
16. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 3. С. 99.
17. Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Субботина Т.И., Морозов В.Н. Регуляция свободнорадикальных процессов моделирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 77–79.
- cheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrazhatelya [Nonspecific (syntoxic and catatoxic) mechanisms of an adaptation to a long-term exposure to a chilling irritant]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;3–4:100-5. Russian.
- Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Gusak YuK, Darmogray VN, Abramova ON; inventors. Sposob diagnostiki stepeney koagulopatii potrebleniya [A method for diagnosing degrees of consumption coagulopathy]. Russian Federation patent RU 2319156; 2008. Russian.
- Morozov VN, Khadartsev AA, Lazareva YuV, Gusak YuK, Vetrova YuV; inventors. Sposob ranney diagnostiki formiruyushcheyasya platsentarnoy nedostatochnosti [The method of early diagnosis of emerging placental insufficiency]. Russian Federation patent RU 2180113; 2002. Russian.
- Morozov VN, Khadartsev AA, Lazareva YuV, Korobkova ES, Vetrova YuV; inventors. Sposob prognozirovaniya predraspolozhennosti k platsentarnoy nedostatochnosti (varianty) [A method for predicting susceptibility to placental insufficiency (options)]. Russian Federation patent RU 2180756; 2002. Russian.
- Podsevatkin VG, Duraeva AV, Kiryukhina SV, Podsevatkina SV. Vliyanie metabolicheskoy terapii na nekotorye kletochnye i gumoral'nye pokazateli immuniteta u patsientov s paranoidnoy formoy shizofreniy [Effect of the metabolic therapy on some cellular and humoral immunity indices in the patients with paranoid form of schizophrenia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;4:48-53. DOI: 10/12737/7268. Russian.
- Polikarpochkin AN, Levshin IV, Polikarpochkina NV. Fiziologicheskie mekhanizmyvozdeystvi Meksidola i GBO, predopredelyayushchie effektivnost' korrektsii funktsional'nogo sostoyaniya organizma sportsmena v sorte vysshikh dostizheniy [Fiziologicheskie mehanizmyvozdeystvi Mexidol and HBO predetermining effektiv-correction of a functional condition of the organ-ism athlete in grade higher achievements]. Spb.-Penza; 2006. Russian.
- Ryazanova EA, Khadartsev AA. Lazeroforesz gialuronovoy kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noy terapii narusheniy funktsiy kozhi [Significance of concentration inflammatory and anti-inflammatory citokine in lohii for early diagnosis post-cesarean endometritis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;3:99. Russian.
- Savin EI, Khadartsev AA, Ivanov DV, Subbotina TI, Morozov VN. Regulyatsiya svobodnoradikal'nykh protsessov modeliruyushchim vozdeystviem elektromagnitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok [Regulation of free radical processes modeling the influence of electromagnetic radiation in combination with the administration of stem cells]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.

18. Симонова Н. Профессиональный спорт: оценка условий труда // Охрана труда и социальное здравоохранение. 2012. №4
 Simonova N. Professional'nyy sport: otsenka usloviy truda [Professional Sports: assessment of working conditions]. Okhrana truda i sotsial'noe zdravookhranenie. 2012;4. Russian.
19. Трemasова А.М., Ахметов Ф.Г., Коростылева В.П. Влияние шунгитов на иммунный статус телят // Проблемы ветерин. санитарии, гигиены и экологии. 2011. № 2(6). С. 97–98.
 Tremasova AM, Akhmetov FG, Korostyleva VP. Vliyanie shungitov na immunnyy status telyat [Shungites Influence on the immune status of calves]. Problemy veterin. sanitarii, gigeny i ekologii. 2011;2(6):97-8. Russian.
20. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf> (дата обращения: 05.05.2015). DOI: 10.12737/11204
 Fudin NA, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Vozmozhnosti aktivatsii mitokhondrial'noy aktivnosti u sportsmenov meksidolom [The mexidol effects for activation of mitochondrial activity in athletes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Internet]. 2015 [cited 2015 May 05];2 [about 3 p.]. russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf> DOI: 10.12737/11204
21. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.И., Дедов В.И., Классина С.Я. Процессы саморегуляции в динамике реабилитации лиц, подвергшихся неблагоприятным стрессорным и экологическим воздействиям // Вестник Новгородского университета им. Ярослава Мудрого. 1998. № 8. С. 36–42.
 Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VI, Dedov VI, Klassina SYa. Protsessy samoregulyatsii v dinamike reabilitatsii lits, podvergshikhsya neblagopriyatnym stressornym i ekologicheskim vozdeystviyam [The processes of self-regulation in the dynamics of rehabilitation of persons affected by adverse stressor and environmental impacts]. Vestnik Novgorodskogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo. 1998;8:36-42. Russian.
22. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами. // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С. 34–37.
 Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Bio Physical Chemical processes in the management of teaching systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:34-7. Russian.
23. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Якушина Г.Н., Чуб С.Г. Аутофлуоресценция в комплексной диагностике эффектов лазерофореза янтарной кислоты // Владикавказский медико-биологический вестник. 2005. Вып. 9-10. С. 220–224.
 Khadartsev AA, Kidalov VN, Yakushina GN, Chub SG. Autofluorestsentsiya v kompleksnoy diagnostike effektivov lazeroforeza yantarnoy kisloty [Autofluorescence in complex diagnostics of laser phoresis effects of succinic acid]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskij vestnik. 2005;9-10:220-4. Russian.
24. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Гусак Ю.К., Хадарцева К.А., Зуев В.М. Явление повышения фертильности организма женщин под воздействием экзогенных синтоксинов // Диплом на открытие № 379 от 30.12.2009 г.
 Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Morozova VI, Darmogray VN, Gusak YuK, Khadartseva KA, Zuev VM. Yavlenie povysheniya fertil'nosti organizma zhenshchin pod vozdeystviem ekzogennykh sintoksinov. Diplom na otkrytie № 379 ot 30.12.2009 g. Russian.
25. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Гусак Ю.К., Хапкина А.В., Купеев В.Г., Калачева Ю.В. Закономерность развития коагулопатии при депрессии антиплазминовых механизмов крови человека // Диплом на открытие № 348 от 1.02.2008 г.
 Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Morozova VI, Darmogray VN, Gusak YuK, Khapkina AV, Kupeev VG, Kalacheva YuV. Zakonomernost' razvitiya koagulopatii pri depressii antiplazminovykh mekhanizmov krovi cheloveka. Diplom na otkrytie № 348 ot 1.02.2008 g. Russian.
26. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.
 Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress, as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.
27. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-
 Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-

биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

28. Шокин М.Н., Власов А.П., Ховряков А.В. Клинико-лабораторный эффект мексидола при черепно-мозговой травме // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2011. №1. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf> (дата обращения: 16.08.2011)
29. Choi C.S., Fillmore J.J., Kim J.K., Liu Z.X., Kim S., Collier E.F., Kulkarni A., Distefano A., Hwang Y.J., Kahn M., Chen Y., Yu C., Moore I.K., Reznick R.M., Higashimori T., Shulman G.I. Overexpression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle protects against fat-induced insulin resistance // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117(7). P. 1995–2003.
30. Ferrareso R.L., de Oliveira R., Macedo D.V., Nunes L.A., Brenzikofer R., Damas D., Hohl R. Interaction between overtraining and the interindividual variability may (not) trigger muscle oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in rats // *Oxid Med Cell Longev*. 2012. Vol. 2012. P. 935483. DOI: 10.1155/2012/935483.
31. Lemesko V.V. VDAC electronics: 2. A new, anaerobic mechanism of generation of the membrane potentials in mitochondria // *Biochim Biophys Acta*. 2014. Vol. 1838(7). P. 1801-8. DOI: 10.1016/j.bbame.2014.02.007.
32. Milane L., Trivedi M., Singh A., Talekar M., Amiji M. Mitochondrial biology, targets, and drug delivery // *J Control Release*. 2015. Vol. 207. P. 40–58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.036.
33. Nederlof R., Eerbeek O., Hollmann M.W., Southworth R., Zuurbier C.J. Targeting hexokinase II to mitochondria to modulate energy metabolism and reduce ischaemia-reperfusion injury in heart. *Br J Pharmacol*. 2014. Vol. 171(8). P. 2067–2079. DOI: 10.1111/bph.12363.
34. Petruș A., Duicu O.M., Sturza A., Noveanu L., Kiss L., Dănilă M., Baczkó I., Muntean D.M., Jost N. Modulation of mitochondrial respiratory function and ROS production by novel benzopyran analogues. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015. Vol. 93. P. 811–818.
35. Setoyama D, Fujimura Y, Miura D. Metabolomics reveals that carnitine palmitoyltransferase-1 is a novel target for oxidative inactivation in human cells // *Genes Cells*. 2013. Vol. 18(12). P. 1107–1119. DOI: 10.1111/gtc.12098.
36. Veenman L., Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development // *Pharmacol Ther*. 2006;110(3):503-24.
- biologicheskie tekhnologii v sporte [Biomedical technology in sport]. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.
- Shokin MN, Vlasov AP, Khovryakov AV. Kliniko-laboratornyy effekt meksidola pri cherepno-mozgovoy travme [Clinical and laboratory mexidol effect in traumatic brain injury]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* [Internet]. 2011 [cited 2011 Aug 16];1[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf>
- Choi CS, Fillmore JJ, Kim JK, Liu ZX, Kim S, Collier EF, Kulkarni A, Distefano A, Hwang YJ, Kahn M, Chen Y, Yu C, Moore IK, Reznick RM, Higashimori T, Shulman GI. Overexpression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle protects against fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1995-2003.
- Ferrareso RL, de Oliveira R, Macedo DV, Nunes LA, Brenzikofer R, Damas D, Hohl R. Interaction between overtraining and the interindividual variability may (not) trigger muscle oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:935483. DOI: 10.1155/2012/935483.
- Lemesko VV. VDAC electronics: 2. A new, anaerobic mechanism of generation of the membrane potentials in mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(7):1801-8. DOI: 10.1016/j.bbame.2014.02.007.
- Milane L, Trivedi M, Singh A, Talekar M, Amiji M. Mitochondrial biology, targets, and drug delivery. *J Control Release*. 2015;207:40-58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.036.
- Nederlof R, Eerbeek O, Hollmann MW, Southworth R, Zuurbier CJ. Targeting hexokinase II to mitochondria to modulate energy metabolism and reduce ischaemia-reperfusion injury in heart. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2067-79. DOI: 10.1111/bph.12363.
- Petruș A, Duicu OM, Sturza A, Noveanu L, Kiss L, Dănilă M, Baczkó I, Muntean DM, Jost N. Modulation of mitochondrial respiratory function and ROS production by novel benzopyran analogues. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93:811-8.
- Setoyama D, Fujimura Y, Miura D. Metabolomics reveals that carnitine palmitoyltransferase-1 is a novel target for oxidative inactivation in human cells. *Genes Cells*. 2013;18(12):1107-19. DOI: 10.1111/gtc.12098.
- Veenman L, Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol Ther*. 2006;110(3):503-24.

УДК: 616-018:546.791

DOI: 10.12737/20454

**ОБЗОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭФФЕКТОВ ОБЕДНЕННОГО УРАНА В
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

З.А. ВОРОНЦОВА, Д.Б. НИКИТЮК, С.С. СЕЛЯВИН, В.В. МИНАСЯН

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая 10, г. Воронеж, Россия, 394036*

Аннотация. Соединения обедненного урана продолжают активно использоваться во многих сферах промышленности, в разных формах попадая в организм человека. Оценить характер их воздействия на окружающую среду и здоровье человека пытались ещё с 90-ых годов XX века, после того как развернулись боевые действия в Персидском заливе, а в медицинской терминологии появился новый симптомокомплекс. Оценка эффектов поступивших радионуклидов в первую очередь должна опираться на материалы клинических, эпидемиологических и радиобиологических исследований. Дозы радионуклидов могут не оказывать влияния на среднюю продолжительность жизни, но незаметно увеличивать частоту новообразований. За последние годы в зарубежной и отечественной литературе появилось большое количество данных различных исследований о последствиях попадания обедненного урана в организм человека. Дана статистическая оценка смертности лиц, которые работали на урановом производстве и военных, проходивших службу в местах использования снарядов с обедненным ураном. Экспериментальные исследования свойств обедненного урана является актуальной научной проблемой, определяющей и расширяющей диагностические возможности клиницистов. Выявленные морфологические изменения в органах различных систем после урановой инкорпорации лежат в основе нарушений функций и развития риска поражаемости.

Ключевые слова: обедненный уран, нейроэндокринная система, иммунная система, интестинальная система, нейроэндокринная система

**OVERVIEW CHARACTERISTICS OF BIOEFFECTS OF THE DEPLETED
URANIUM IN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL TRIALS**

Z.A. VOROTSOVA, D.B. NIKITYUK, S.S. SELYAVIN, V.V. MINASYAN

Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Bonds of depleted uranium continue to be used in many industries, in different forms getting to a human body. Tried to estimate nature of their impact on environment and health of the person from 90th years of the 20th century after military operations in the Persian Gulf were developed, and in medical terminology the new symptom-complex appeared. The assessment of effects of the arrived radionuclides first of all has to lean on materials clinical, epidemiological and the radiobiological researches. Doses of radionuclides can't exert impacts on average life expectancy, but imperceptibly enlarge the frequency of neoplasms. In recent years in foreign and domestic literature a large number of these various researches about consequences of hit of depleted uranium in a human body appeared. The statistical assessment of a mortality of persons who worked at uranium factory and the military serving in places of use of shells with depleted uranium is given. Pilot studies of properties of depleted uranium are the actual scientific problem defining and dilating diagnostic opportunities of clinicians. The taped morphological changes in organs of various systems after uranium incorporation are the cornerstone of disturbances of functions and development of risk of affection.

Key words: the depleted uranium, immune system, intestinal system, neuroendocrinal system.

Обедненный уран (ОУ) является побочным продуктом процессов его обогащения, используемого для производства ядерного топлива. Его удельная активность (14.8 МБк/мкг) приблизи-

тельно на 40 процентов ниже, чем природного урана (25.4 МБк/мкг) и значительно ниже обогащенного (1 750 мБк/мкг) по причине различного соотношения состава изотопов. Однако по

химическим свойствам различий не было обнаружено [2].

Высокая прочность и реакционная способность ОУ привлекли внимание Министерства обороны США для увеличения бронепробиваемости боеприпасов.

Во время войны в Персидском заливе впервые активно применили ОУ в системе вооружения для наступательных и оборонительных целей. По данным Министерства обороны США за время данной кампании было использовано около 9500 снарядов с ОУ, а это более 200 т [19]. После военных событий врачи и ученые впервые столкнулись с ухудшением здоровья военнослужащих, связанных с этими мероприятиями. Позднее был введен термин «Синдром войны в Персидском заливе» (СВЗ). У военнослужащих по завершению боевых действий развивался характерный симптомакомплекс (головная боль, кожные высыпания, повышенная утомляемость, боли в мышцах и суставах, диспепсические расстройства, частая одышка, боли за грудиной), который сочетался с нарушениями сна, потерей внимания, различными расстройствами памяти, а также депрессивными нарушениями, проходящими на фоне отсутствия лабораторных признаков. Каждый пятый ветеран-участник боевых действий в Персидском заливе страдал СВЗ, который пополнил список специальных военных синдромов, ранее не обнаруженных [20]. Уже тогда в СМИ и среди общественности начались бурные дебаты относительно опасности применения боеприпасов, содержащих ОУ, как для здоровья военнослужащих, так и для здоровья жителей территорий, на которых проходили военные действия. В связи с этим, *Международное агентство по атомной энергетике (МАГАТЭ)* было вынуждено создать ряд рабочих комиссий, которые занялись изучением радиационных последствий на территориях, подвергшихся бомбардировкам. Однако, в опубликованных отчетах комиссий не было четкого ответа о факторах, приводящих к развитию СВЗ. Результаты широкого спектра исследований, включающих радиологические, клинические, токсикологические и экспериментальные данные, по проблеме СВЗ собраны в 9 томах, которые были изданы *Национальной академией наук США (NAS)*. Последний том был опубликован лишь в 2013 г [20].

После боевых действий коалиции НАТО против Республики Югославии разгорелся крупный международный скандал, поводом для которого стала смертность от лейкемии военно-

служащих из Бельгии, Испании и Италии, принимающих участие в этих событиях [23]. Были созданы межправительственные комиссии, в работе которых участвовали и ученые из России. Мнения ученых разделились. Так появился новый термин – «Балканский синдром», который сразу стали сравнивать с СВЗ. Имеются данные об использовании оружия, начиненного ОУ в Ираке и Сирии [17,18].

На некоторое время вопросы о воздействии ОУ на окружающую среду и здоровье человека в мировой научной общественности затихли. Однако, в последние годы, ввиду широкого распространения ОУ в военной и мирной промышленности, среди отечественных и зарубежных ученых индуцируется проведение клинических и экспериментальных исследований по изучению характера воздействий ОУ на организм. Было проведено крупное статистическое исследование по изучению смертности (1968-2008 гг.) среди работников урановой промышленности в когорте 4688 французских рабочих. Анализ регрессии Пуассона показал, что за период наблюдения, который составил 131161 человеко-лет от рисков профессии исследуемых погибло 21%. Стандартизированный коэффициент смертности для рака органов дыхательной системы был значительно увеличен [22].

Итальянскими учеными, ввиду возможного увеличения рисков развития рака среди военных, проходивших службу на Балканском полуострове в период с 1992 по 1999 гг., были изучены показатели смертности Балканской когорты (71144 человека), имевшей контакт с ОУ. Их сравнивали с таковыми населения Италии, а также с контрольной когортой военнослужащих (114269 человек), которые не имели отношения к службе на Балканах. Уровень смертности Балканской когорты был ниже по сравнению с населением в целом и контрольной группой. Смертность от рака в исследуемой группе была выше показателей смертности населения и также несколько выше по сравнению с контрольной группой [23].

По данным экспериментальных исследований было выявлено, что мозг является одним из основных мишеней ОУ и это сказывалось на поведенческих реакциях, а также нейрохимических и нейрофизиологических свойствах. Результаты работы показали модифицирующий эффект воздействия ОУ в период развития мозга, противоположно влияющий на процессы клеточной пролиферации и гибели клеток между дородовым и послеродовым периодом и главным обра-

зом в высоких дозах, что может повлиять на этапы нейрогенез с нарушением нейронной архитектуры [21].

В «Институте токсикологии федерального медико-биологического агентства» прошел эксперимент с целью создания способа моделирования острого воздействия ОУ на лабораторных животных, который воспроизводил острое поражение у человека, пребывающего в условиях боевых действий. В результате были отмечены серьезные нарушения функций органов детоксикации с признаками депонирования в плазме и на поверхности эритроцитов олигопептидов, в том числе нерегуляторных. Накопление веществ низкой и средней молекулярной массы в крови и на эритроцитах при воздействии ОУ объясняется нарушением их утилизации почками. Изменения со стороны печени проявились увеличением активности трансаминаз – аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, что определяло развитие синдрома цитолиза. Анализ данных показал, что у всех опытных крыс развивалась почечная недостаточность с ретенцией конечных азотистых метаболитов мочевины и креатинина [13].

Имеются данные, что митохондрии могут быть ключевым объектом химической токсичности ОУ в печени. Индукция окислительного стресса и разобщение окислительного фосфорилирования могут впоследствии привести к апоптозу, репарации ДНК, гипоксии. Даже незначительные дозы ОУ сказывались на состоянии печени лосося [24]. Также к эффектам ОУ приписывают и нефротоксичность, под действием которого в структурах почки уменьшалась скорость апоптоза [25].

Исследовательские работы по изучению воздействия водного раствора оксидов ОУ в эксперименте были проведены кафедрой гистологии ВГМУ им.Н.Н. Бурденко совместно с ГНИИИ Военной медицины МО РФ. Белые лабораторные крысы-самцы испытывали однократную инкорпорацию ОУ в дозе 0,1 мг на 100 г массы. Объектом исследования были органы интестинальной, нейроэндокринной и иммунной систем. Чтобы исключить причину случайных явлений было использовано большое количество животных в группах с достаточным представительством морфологических критериев для каждого из органов, морфофункциональное состояние которых исследовали спустя один, три и шесть месяцев. Результаты гистологических исследований являются существенными и расширяют диагностические возможности клиници-

стов [1].

В эксперименте после однократной инкорпорации водного раствора оксидов ОУ было показано перераспределение морфофункциональных типов секреторных нейронов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса и повышение их активности видимо поддерживалось избирательной гиперплазией соответствующих глиальных клеток.

Проведенная оценка морфофункционального состояния щитовидной железы после однократной инкорпорации ОУ в хронодинамике отдаленных сроков определяла комплексный характер его биоэффектов. Ответная реакция проявлялась динамичностью изменений не только паренхимы железы, но и стромальных компонентов. Применяемые маркеры исследуемых морфологических критериев щитовидной железы, определивших ее функциональное состояние на основе морфологостатистического анализа, определили целостность ответа и скоррелированность по всем показателям. Коэффициенты диагностической значимости и поражаемости подтвердили, что показатели высоты эпителия фолликулов в сочетании с гормонообразованием и динамичностью тучных клеток стромы были основными и необходимыми для полноценной характеристики морфофункционального состояния щитовидной железы. Было установлено угнетение гормонообразования в хронодинамике наблюдения на фоне снижения высоты эпителия. Среди тучных клеток преобладали активные – дегранулированные формы, эффект которых был усилен возрастом их общего числа, однако это не решило судьбу гомеостаза в постурановой хронодинамике эксперимента [16].

Реакция коры надпочечников после однократной инкорпорации водного раствора оксидов обедненного урана представляла характер хронических изменений в перераспределении стероидогенеза, диффузной гиперплазии клубочковой и сетчатой зон с метаплазией мозгового вещества, а также возрастом числа гетерохроматичных ядер хромафиноцитов, определяя снижение их активности и констатируя пролонгацию однократного воздействия ОУ, видимо на фоне кумуляции с радиотоксическим эффектом [4,12].

Высокий уровень заболеваемости органов интестинальной системы с развитием воспалительных и морфодегенеративных изменений отмечался при воздействии урановой руды. В эксперименте при инкорпорации ОУ в данной

дозе не было отмечено эрозивных повреждений слизистой оболочки кишок как было показано в работах клиницистов [3,14]. Видимо поэтому при исследовании слизистой оболочки тощей и толстой кишок не обнаружено выраженной регенераторной активности, лишь только снижение ферментативной активности эпителия слизистой оболочки кишок компенсаторно интенсифицировало митотические клетки крипт, определяя модифицирующий характер в обновлении энтероцитов и колоноцитов. Повышение насыщенности бокаловидных клеток эпителия толстой кишки сульфомуцинами отражало защитный характер, а появление их в тощей – свидетельствовало о предпосылке к развитию толстокишечной метаплазии. Вариабельность тучноклеточной популяции собственного слоя слизистой оболочки кишок отражала их протективный характер во все сроки наблюдения активизацией процессов дегрануляции [6].

Лимфоидное звено, занимающее барьерную позицию в слизистой оболочке, обеспечивает иммунологическую толерантность к различным веществам. В эксперименте их топографическое соотношение в слизистой оболочке кишок изменилось на фоне возрастания их общего числа. Миграционный индекс по отношению к эпителию возрастал эквивалентно митотическому и коррелировал с гиперплазией клеток Паннета, донных отделов крипт, что способствовало поддержанию кишечного барьера. Однако к последнему сроку наблюдения, спустя шесть месяцев постурановой инкорпорации, изменения сглаживались ослаблением эффекта, независимо от отдела кишки. По результатам гистоэнзиматических исследований тощей кишки было отмечено разнонаправленное и несогласованное взаимодействие, несмотря на протективный характер реагирования бокаловидных клеток усилением секреторной активности [3,6,14].

По мощности ферментативных систем и детоксикации, печень является вторым крупным барьером на пути чужеродных и токсических веществ из просвета кишки во внутреннюю среду организма. Светооптическая плотность ферментов в ацинусах печени констатировала дисбаланс и несогласованность процессов функционирования гепатоцитов, а также нарушение зональной гетерогенности их распределения в паренхиме ацинусов печени. Ядерный тест выявил снижение функциональной активности гепатоцитов. Отмечалось образование ложных желчных ходов. Наблюдались признаки фиброзиро-

вания паренхимы, очаговая активизация макрофагов и лимфоцитарные инфильтраты в портальных зонах. Пролонгированность биоэффектов ОУ в ацинусах печени определяла необратимый характер поражения [3,11].

В эксперименте после воздействия ОУ были выявлены некоторые особенности скоррелированности желез – околоушной и поджелудочной, а также данные о дистрофических изменениях инсулоцитов панкреатических островков эндокринной паренхимы поджелудочной железы [15].

При гистологическом исследовании поджелудочной железы после инкорпорации ОУ наблюдалась деструкция ацинусов экзокринной паренхимы, достоверное изменение хромосомного аппарата ядер с преобладанием гетерохроматических, а также смещение границ гомогенной зоны ациноцитов с превышением зимогенной, несмотря на длительный постурановый период, предполагающий признаки возможного восстановления [15].

Продолжительный эффект изменений активности дегидрогеназ был отмечен в паренхиме ацинусов околоушной железы с дисгармонией их распределения [5]. Необходимо отметить признаки ослизнения паренхимы, которые выражались появлением слизистых клеток в серьезных секреторных отделах [8,9]. Уменьшились размеры ацинусов на фоне гипертрофированной междольковой соединительнотканной стромы в хронодинамике эксперимента. Была отмечена атипичная регенерация исчерченных выводных протоков. Видимо это свидетельствовало о хроническом внутриорганном поддержании воздействующего эффекта ОУ [7].

Системный подход с позиций выявления морфофункциональных особенностей структурных образований на основе квантификации морфометрических показателей позволил обобщить биоэффекты инкорпорированного ОУ экспериментально и показать его биокумулятивный характер, обоснованный пролонгацией, и определяющий индуцированный синергизм радиотоксического воздействия [3-9,14].

Анализируя морфоклинические признаки поражения представленных характеристик органов, можно предположить, что воздействие ОУ является результатом сложного переплетения структурных и функциональных нарушений, возникающих в результате прямого или опосредованного воздействия факторов или продуктов взаимодействия.

Литература

References

1. Афанасьев Р.В., Герасимов Д.В., Терезанов О.Ю., Лаптев И.В. Изменение клеточного состава периферической крови при однократной инкорпорации обедненного урана в эксперименте // Военно-медицинский журнал 2012. Т. 333, № 2. С. 65–67
 2. Бекман И.Н. Уран. М.: Издательство МГУ, 2009. 300 с.
 3. Воронцова З.А., Зюзина В.В., Проскурякова Е.Е., Набродов Г.М. Сравнительная характеристика отделов пищеварительной системы при инкорпорации обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 50–51.
 4. Воронцова З.А., Лутфулина Д.А. Лабильность коры надпочечников после инкорпорации обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 309–311.
 5. Воронцова З.А., Народов Г.М., Кособуцкая С.А., Селявин С.С. Полиорганный эффект обедненного урана в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 397–399.
 6. Воронцова З.А., Проскурякова Е.Е. Кластерный анализ состояния слизистой оболочки тощей и толстой кишки по гистоэнзимологическим показателям в ответ на инкорпорацию обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, №4. С. 152–153.
 7. Воронцова З.А., Селявин С.С. Экспансирующие ткани в реакциях на обедненный уран // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т.15, №1-4. С. 247-249.
 8. Воронцова З.А., Селявин С.С. Биоэффекты обедненного урана // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т.14, №1. С. 47–48.
 9. Воронцова З.А., Селявин С.С., Афанасьев Р.В. Морфофункциональное состояние околоушной железы после инкорпорации водного раствора оксидов обедненного урана // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т4, №3. С. 35–36.
 10. Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В., Сидоров Д.А. Задачи медицинской службы в области обеспечения токсико-радиологической безопасности военнослужащих // Военно-медицинский журнал 2009. Т. 330, № 4. С. 12–16.
 11. Набродов Г.М. Морфофункциональная характеристика печени в условиях отдаленных по следствий однократного перорального введения обедненного урана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011. 19 с.
 12. Пархоменко Н.В. Морфофункциональное состояние коркового вещества надпочечников в условиях эксперимента // Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, 2016. С. 139–141.
 13. Стосман К.И., Сивак К.В., Любимшин М.М., Наволоцкий Д.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Способ модели-
- Afanas'ev RV, Gerasimov DV, Terezanov OYu, Laptev IV. *Izmenenie kletochnoy sostavy perifericheskoy krovi pri odnokratnoy inkorporatsii obednennogo urana v eksperimente.* Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2012;333(2):65-7. Russian.
 - Bekman IN. *Uran.* Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2009. Russian.
 - Vorontsova ZA, Zyuzina VV, Proskuryakova EE, Nabrodov GM. *Sravnitel'naya kharakteristika otdelov pishchevaritel'noy sistemy pri inkorporatsii obednennogo urana [The comparative description of digestive system sections while depleted uranium incorporation].* Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):50-1. Russian.
 - Vorontsova ZA, Lutfulina DA. *Labil'nost' kory nadpocheknikov posle inkorporatsii obednennogo urana [Lability of adrenal cortex after incorporation of depleted uranium].* Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):309-11. Russian.
 - Vorontsova ZA, Narodov GM, Kosobutskaya SA, Selyavin SS. *Poliorgannyi effekt obednennogo urana v eksperimente [Multiple organ effects of depleted uranium in the experiment].* Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):397-9. Russian.
 - Vorontsova ZA, Proskuryakova EE. *Klasternyy analiz sostoyaniya slizistoy obolochki toshchey i tolstoy kishki po gistoenzimologicheskim pokazatelyam v otvet na inkorporatsiyu obednennogo urana [The Cluster Analysis of the Condition of the Mucous Shell Lean and Large Intestine on Gistoenzimological Indices in Response to Incorporation Impoverished Uranus].* Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4): 152-3. Russian.
 - Vorontsova ZA, Selyavin SS. *Ekspansiruyushchie tkani v reaktsiyakh na obednennyi uran. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2013;15(1-4):247-9. Russian.
 - Vorontsova ZA, Selyavin SS. *Bioeffekty obednennogo urana [Biological effects of depleted uranium]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2012;14(1):47-8. Russian.
 - Vorontsova ZA, Selyavin SS, Afanas'ev RV. *Morfofunktsional'noe sostoyanie okoloushnoy zhelezy posle inkorporatsii vodnogo rastvora oksidov obednennogo urana. Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2015;4(3):35-6. Russian.
 - Grebenyuk AN, Boyarintsev VV, Sidorov DA. *Zadachi meditsinskoy sluzhby v oblasti obespecheniya toksikoradiologicheskoy bezopasnosti voennosluzhashchikh.* Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2009;330(4):12-6. Russian.
 - Nabrodov GM. *Morfofunktsional'naya kharakteristika pecheni v usloviyakh otdalennykh po sledstviy odnokratnogo peroral'nogo vvedeniya obednennogo urana [dissertation].* Volgograd (Volgograd region); 2011. Russian.
 - Parkhomenko NV. *Morfofunktsional'noe sostoyanie korkovogo veshchestva nadpocheknikov v usloviyakh eksperimenta. Materialy Kh yubileynoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh-medikov;* 2016. Russian.
 - Stosman KI, Sivak KV, Lyubishin MM, Navolotskiy DV, Savateeva-Lyubimova TN; inventors. *Sposob modelirova-*

рования комбинированного воздействия обедненного урана. Пат. № 2561295 27.08.2015.

14. Проскурякова Е.Е. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки тощей и толстой кишки при однократном пероральном введении водного раствора обедненного урана: авторефдис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010. 24 с.
15. Селявин С.С., Сизов А.А. Некоторые критерии оценки околоушной и поджелудочной желез после инкорпорации водного раствора оксидов обедненного урана // Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, 2016. С. 266–268.
16. Степанов Д.С., Воронцова З.А. Морфофункциональное состояние щитовидной железы после однократного перорального введения смешанного оксида обедненного урана в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 52–53.
17. Al-Faluji A.A.R., Ali S.H., Al-Esawi A.A.J. Incidence of cancer in Fallujah above 10 years age with over view of common cancers in 2011 // Health. 2012. N 4. P. 591–596.
18. Uranium and other contaminants in hair from the parents of children with congenital anomalies in Fallujah, Iraq / Alaani S., Tafash M., Busby C. [et al.]. // *Conflikt and Health*. 2011. Vol. 5, N 1. Article N 15.
19. Ahmed Majeed Al-Shammari Environmental pollutions associated to conflicts in Iraq and related health problems // *Reviews on Environmental Health*, 2015.
20. Durakovic A. Medical effects of internal contamination with actinides: further controversy on depleted uranium and radioactive warfare // *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2016. Volume 21, Issue3. P. 111–117.
21. M. Legrand, C. ElieCell proliferation and cell death are disturbed during prenatal and postnatal brain development after uranium exposure // *Neuro Toxicology*. 2016. Vol. 52. P. 34–45.
22. Zhivin S., Guseva Canu I., Samson E. Mortality (1968–2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds // *Occupational and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 73, N3. P. 167–174.
23. Riccardo Capocaccia, Roberto Biselli Mortality in Italian veterans deployed in Bosnia–Herzegovina and Kosovo // *The European Journal of public Health*. 2015. N5. P. 145–149.
24. You Song, Brit Salbu Global transcriptional analysis of short-term hepatic stress responses in Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to depleted uranium // *Genomics*. 2014. V.2.
25. Yuhui Haoa, Jiawei Huang, Ying GuMetallothionein deficiency aggravates depleted uranium-induced nephrotoxicity // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015. Vol. 287, Issue 3. P. 306–315.

niya kombinirovannogo vozdeystviya obednennogo urana. Russian Federation patent RU 2561295. 2015. Russian. Proskuryakova EE. Morfofunktsional'noe sostoyanie slizistoy obolochki toshchey i tolstoy kishki pri odnokratnom peroral'nom vvedenii vodnogo rastvora obednennogo urana [dissertation]. Volgograd (Volgograd region); 2010. Russian.

Selyavin SS, Sizov AA. Nekotorye kriterii otsenki okoloushnoy i podzheludochnoy zhelez posle inkorporatsii vodnogo rastvora oksidov obednennogo urana. Materialy Kh yubileynoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh-medikov; 2016. Russian.

Stepanov DS, Vorontsova ZA. Morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy posle odnokratnogo peroral'nogo vvedeniya smeshannogo oksida obednennogo urana v eksperimente [Morphofunctional condition of the thyroid gland after unitary perorally introduction of depleted uranium mixed oxide in experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(2):52-3. Russian.

Al-Faluji AAR, Ali SH, Al-Esawi AAJ. Incidence of cancer in Fallujah above 10 years age with over view of common cancers in 2011. *Health*. 2012;4:591-6.

Alaani S, Tafash M, Busby C, et al. Uranium and other contaminants in hair from the parents of children with congenital anomalies in Fallujah, Iraq. *Conflikt and Health*. 2011;5(1):Article N 15.

Ahmed Majeed Al-Shammari Environmental pollutions associated to conflicts in Iraq and related health problems. *Reviews on Environmental Health*; 2015.

Durakovic A. Medical effects of internal contamination with actinides: further controversy on depleted uranium and radioactive warfare. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2016;21(3):111-7.

M. Legrand, C. ElieCell proliferation and cell death are disturbed during prenatal and postnatal brain development after uranium exposure. *NeuroToxicology*. 2016;52:34-45.

Zhivin S, Guseva Canu I, Samson E. Mortality (1968–2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds. *Occupational and Environmental Medicine*. 2016;73(3):167-74.

Riccardo Capocaccia, Roberto Biselli Mortality in Italian veterans deployed in Bosnia–Herzegovina and Kosovo. *The European Journal of public Health*. 2015;5:145-9.

You Song, Brit Salbu Global transcriptional analysis of short-term hepatic stress responses in Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to depleted uranium. *Genomics*. 2014;2.

Yuhui Haoa, Jiawei Huang, Ying GuMetallothionein deficiency aggravates depleted uranium-induced nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;287(3):306-15.

XXIII Российский национальный конгресс 11–14 апреля 2016 «Человек и лекарство»



Краткий отчет

Успешно завершил свою работу XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», который проходил в Москве с 11 по 14 апреля 2016 г. в соответствии с приказом Минздрава России № 213 от 6 апреля 2016 г. Впервые этот представительный медицинский Форум проведен на новой конгрессной площадке мирового уровня, позволившей осуществить телевизионные и интернет-трансляции многих научных мероприятий. Конгресс объединил ведущих ученых и специалистов в области здравоохранения, практикующих врачей из разных регионов страны, руководителей профильных ведомств, молодых ученых и студентов для серьезного обсуждения актуальных вопросов медицинской науки и практического здравоохранения.

Организаторы Конгресса – Министерство здравоохранения РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская медицинская академия последипломного образования, Национальное интернет-общество специалистов по внутренним болезням.

В Конгрессе приняло участие около 1500 официальных участников, в том числе 167 человек из стран ближнего зарубежья (Азербайджан, Армения, Беларусь, Молдова, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина, Эстония) и 115 – из стран дальнего зарубежья (Бельгия, Великобритания, Вьетнам, Германия, Греция, Израиль, Италия, Латвия, Румыния, Сербия, Сингапур, Чешская Республика, Япония). Всего Конгресс посетило около 10 тысяч врачей и других специалистов сферы здравоохранения.

К Конгрессу изданы Научная программа (расширенная и краткая), мемориальный сборник «Золотые страницы Конгресса», Труды XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», XVII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система), Каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий; выпущен на диске Сборник материалов Конгресса (Тезисы докладов), опубликован в газете Конгресса и размещен на официальном сайте IX выпуск сборника «Избранные медицинские интернет-ресурсы».

Работа по подготовке Конгресса освещалась в Интернете (сайт www.chelovekilekarstvo.ru и www.internist.ru). Ежедневно выпускалась газета «Форум Интерниста», где публиковалась научная программа на текущий день и самые горячие новости.

С приветственным словом к участникам Конгресса обратились: помощник Министра здравоохранения РФ Габбасова Ляля Адыгамовна, которая пожелала Форуму глубокого и всестороннего обсуждения проблем здравоохранения и быстрее внедрения в практику всех инноваций. Приветствия и пожелания участникам мероприятия прозвучали от Российской академии наук в лице члена Президиума – академика РАН А.И. Арчакова; от Департамента здравоохранения Москвы выступил заместитель руководителя Н.Н. Потекаев, отметивший неоценимый вклад Конгресса в повышение профессионального уровня врачей практического здравоохранения; Президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рощаль пожелал участникам Конгресса здоровья и повышения качества оказания медицинской помощи населению. Приветственный адрес поступил от Министерства образования и науки за подписью заместителя министра Л.М. Огородовой.

Открыл Форум его бессменный Президент академик РАН А.Г. Чучалин. В своем кратком приветствии он подчеркнул важность таких встреч для обсуждения самых острых проблем современного здравоохранения, для обмена опытом, формировании врача нового поколения.

На пленарном заседании был заслушан доклад академика РАН А.Г. Чучалина «Золотые страницы Конгресса «Человек и лекарство»», в котором он с большой теплотой рассказал о достижениях

выдающихся отечественных ученых, ушедших из жизни, которые читали лекции на прошедших Конгрессах. Он отметил, что труды этих ученых не утратили своей актуальности и в настоящее время и во многом оказались пророческими.

С интересом участники Форума заслушали доклад заместителя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека И.В. Брагиной «Актуальные вопросы профилактики инфекционных болезней на современном этапе». В докладе были приведены данные надзора за инфекционными болезнями в Российской Федерации. Отмечено, что активизация «старых» патогенов (лихорадка Эбола, лихорадка Зика, ухудшение эпидемиологической ситуации по кори в Европейском регионе), появление новых высоковирулентных штаммов возбудителей (высокопатогенный штамм гриппа А/Н7N9, ближневосточный штамм коронавируса MERS-Cov, и др.), в условиях глобализации, увеличение численности и плотности населения планеты, миграционных процессов, существенно усложняют эпидемиологическую ситуацию и увеличивают нагрузку на государственную систему здравоохранения всех без исключения стран. Вышесказанное определяет актуальность усиления мониторинга и контроля за инфекционными болезнями, совершенствования имеющихся и разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней

Член-корреспондент РАН С.Д. Варфаломеев, научный руководитель Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, свой доклад «Молекулярная медицина с точки зрения биохимической физики» посвятил фундаментальным исследованиям физики и химии, которые внедряются в диагностику и лечение тяжелых заболеваний.

На Официальной церемонии открытия Конгресса были вручены Премии XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» в трех номинациях. Премии получили компания «Астеллас» – лидер в области антибактериальной терапии; компания «Берингер Ингельхайм» – лидер в области клинической медицины и компания «КРКА» – лидер в области кардиологии и гастроэнтерологии.

Высокий научный и образовательный уровень Конгресса обеспечен участием ведущих отечественных и зарубежных ученых, специалистов высокой квалификации в различных областях медицины. В формировании научной программы принимали участие представители научно-практических медицинских обществ и ассоциаций (34), научно-исследовательских институтов, центров и медицинских и фармацевтических вузов (49), а также фармацевтических компаний (29).

Научная программа Конгресса была весьма насыщенной и разнообразной и включала пленарные доклады (3), актовые лекции (3), конференции (3, в том числе одна с международным участием), клинико-патологоанатомическую конференцию, научные симпозиумы (95), дискуссии (4), Сопещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Терапия», Сопещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Общая врачебная практика», Сопещание Совета по этике Минздрава России, мастер-классы, лекции для практикующих врачей (27), образовательные семинары (12), Школы для практикующих врачей по 11 специальностям, Конкурсы научных работ молодых ученых по 5 специальностям и Конкурс студенческих научных работ, студенческую Олимпиаду по специальности «Терапия». Проведена трансляция 18 симпозиумов в регионы Российской Федерации по актуальным вопросам кардиологии, гастроэнтерологии, неврологии, смежным специальностям, что существенно расширило аудиторию слушателей.

Отличительной особенностью Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» является междисциплинарный подход к обсуждению поставленных задач, основанный на принципах доказательной медицины. В рамках различных научных мероприятий прозвучало более 850 докладов. Обширный круг рассмотренных вопросов позволил специалистам поделиться знаниями, опытом и последними достижениями по наиболее актуальным проблемам здравоохранения.

Широко и всесторонне на лекциях, симпозиумах, дискуссиях, образовательных семинарах и школах освещена одна из актуальных проблем современной медицины – диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Несомненный интерес у практикующих врачей вызвала тема: «Эпидемический сезон 2015/2016 гг.: характеристика вируса гриппа А (H1N1), клинические аспекты, алгоритм лечения». Обсуждались

также особенности течения и терапии гриппа у детей; пневмония, обусловленная вирусом А (H1N1) pdm09, диагностический и лечебный алгоритмы.

Широко представлены новые подходы к диагностике и химиотерапии туберкулеза, в том числе с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Особо подчеркнута роль новейших методов микробиологической диагностики туберкулеза, молекулярно-генетических и ускоренных методов в диагностике лекарственно устойчивых микобактерий туберкулеза. Обращено внимание врачей на особенности клинических проявлений, диагностики и лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.

Серьезное внимание привлекли к себе мероприятия, касающиеся рационального применения антибиотиков практикующими врачами широкого круга специальностей.

Не осталась без внимания и современная законодательная база вакцинопрофилактики. Врачи ознакомлены с нововведениями в Национальный календарь профилактических прививок и с новыми данными о возможности и эффективности вакцинации особых групп пациентов.

Ряд научных мероприятий был посвящен современным подходам к выявлению, диагностике и терапии тревожных и депрессивных расстройств в общемедицинской практике, пограничных психических расстройств, эпилепсии и когнитивных нарушений, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, сосудистых когнитивных нарушений и деменции.

На высоком научном уровне, основываясь на критериях доказательной медицины и современных международных стандартах и рекомендациях, обсуждались вопросы лечения хронической боли в общемедицинской практике при различных соматических заболеваниях, головной боли, скелетно-мышечной боли, боли в спине. Особый интерес вызвал вопрос выбора НПВП с позиций эффективности и безопасности.

Представлена новейшая информация для врачей анестезиологов-реаниматологов о современных достижениях в области применения лекарственных препаратов, инфузионно-трансфузионных сред и респираторной поддержки при поражениях ЦНС и полиорганной недостаточности, о мониторинге реаниматологических больных и лечении острого периода болезни у больных, находящихся в критических состояниях.

Важное место на Конгрессе уделено проблемам гастроэнтерологии. Современные достижения в области диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения рассматривались на симпозиумах, образовательных семинарах и Школах.

Проведены симпозиумы, образовательные семинары и Школа по актуальным проблемам репродуктивного здоровья женщин.

Большой интерес у специалистов вызвал симпозиум, на котором обсуждались современные технологии оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях и техногенных катастрофах. Был представлен протокол мероприятий и объема помощи больным, а также методические рекомендации по медицине катастроф.

На традиционном симпозиуме, посвященном поиску и фундаментальным исследованиям противоопухолевых средств, были представлены новые данные в области молекулярно направленной терапии опухолей.

В Советании Профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия» по проблемам и перспективам развития терапевтической службы Российской Федерации приняли участие главные терапевты и специалисты органов управления здравоохранением из разных субъектов Российской Федерации. Успешно, с широким обсуждением поставленных вопросов прошли дискуссия «Совершенствование государственной политики в области лекарственного обеспечения населения» и Советание Профильной комиссии Минздрава России по специальности «Семейная медицина».

На научных мероприятиях по непрерывному медицинскому образованию рассмотрены организационно-правовые вопросы аккредитации специалистов в медико-биологической и фармацевтической отрасли.

Одно из важных направлений Конгресса – медицинское право и этика. На Заседании Совета по этике Минздрава России представлены на обсуждение принципы проведения этической экспертизы клинических исследований новых лекарственных препаратов в области кардиологии, психиатрии,

онкологии. Впервые была проведена открытая этическая экспертиза на примере типичных ошибок обезличенного досье. Затронуты правовые аспекты терапии болевых синдромов.

Школы для практикующих врачей по различным медицинским специальностям проходили в рамках реализации модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования. Обучение прошли 775 врачей, которые получили Свидетельство на 16 зачетных единиц (кредитов) с индивидуальным кодом подтверждения.

Традиционно в рамках Конгресса проведены Конкурсы научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология», «Внутренние болезни», «Клиническая фармакология», «Провизор», «Стоматология», в которых приняло участие 42 специалиста. В Конкурсе студенческих научных работ участвовало 23 студента из медицинских вузов России, а также Беларуси и Казахстана. Победители и участники Конкурсов награждены Дипломами и подарками.

Впервые в рамках Конгресса была организована студенческая Олимпиада по специальности «Терапия». В Олимпиаде приняло участие 5 команд из медицинских вузов Москвы и Самары. Авторитетное жюри присудило первое место команде студентов Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; второе место поделили команды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. На третьем месте оказалась команда Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России.

Состоялась выставочная экспозиция новейших разработок отечественных и зарубежных фармацевтических Компаний и специализированных изданий, что позволило участникам получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности современных лекарственных средств и особенностей их применения.

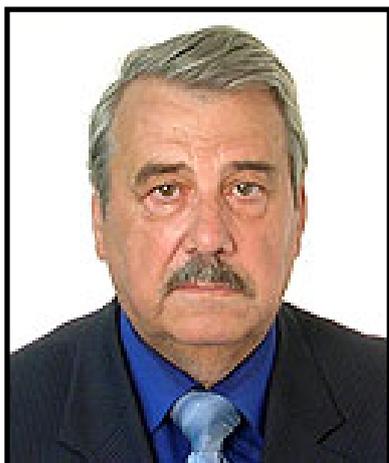
Учитывая большую значимость Конгресса в деле профессионального образования специалистов, работающих в разных областях медицины, принято решение о проведении очередного XXIV Российского национального Конгресса «Человек и лекарство».

В рамках непрерывного образования врачей планируется рассмотреть вопросы по радиобиологии и радиомедицине, будет уделено внимание таким смежным областям, как физика и медицина, химия и медицина; не останутся без внимания актуальные проблемы повышения эффективности и безопасности применения лекарственных средств; стратегии и тактики лечения основных и редких заболеваний человека с позиций доказательной медицины; современное состояние профилактики и терапии инфекционных заболеваний; инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям; актуальные вопросы неврологии и психиатрии; междисциплинарные аспекты эндокринологии, акушерства и гинекологии; новые информационные технологии в медицине

ПАМЯТИ ТОВАРИЩЕЙ

МОРОЗОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ

(1938–2016)



Окончил в 1961 году Рязанский медицинский институт и был оставлен в аспирантуре при кафедре патологической физиологии. В 1965 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние гипофиза на сердечную деятельность». С 1962 года начал работать ассистентом кафедры патологической физиологии, а с 1975 года ассистентом кафедры нормальной физиологии. В 1999 году защитил под руководством Хадарцева А.А. докторскую диссертацию «Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции (Тула 1999 год).

Ученая степень, звание. Доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин.

Основные направления научной деятельности: Адаптация организма к экстремальным воздействиям (криотравма, плацентарная недостаточность, алкоголизм, стрессовые состояния, климактерический синдром, создание новых видов фитоэкдистероидов для технологии лечения плацентарной недостаточности, как фактора улучшающего демографический показатель в России, а также лечение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта) и алкоголизма.

В.Н.Морозов является ученым в области адаптации организма к экстремальным воздействиям, разрабатывал методы лечения отморожений (имеет 3 патента на способы лечения отморожений, 2 патента на способы диагностики отморожений), диагностики и лечения плацентарной недостаточности (имеет 22 патентов на диагностику и лечение плацентарной недостаточности, климактерического синдрома), и один патент на лечение алкоголизма, предложены принципиально новые принципы их лечения, связанные с активацией синтоксических программ адаптации. Выявлены механизмы действия плацентарных белков беременности, которые выделяет плод для защиты от иммунных механизмов матери с включения синтоксических программ адаптации, направленные на сопереживание организма матери и плода. Им обнаружено большая группа веществ (синтоксиров), содержащихся в личинках насекомых (восковой моли, колорадского жука, мух) и растениях – зоо- и фитоэкдистероидов. Применение синтоксиров при плацентарной недостаточности (как гипофункции плаценты, сопровождающейся снижением выработки плацентарных белков) позволило успешно лечить больных с плацентарной недостаточностью, что в конечном результате привело к нормальному течению беременности с вынашиванием плода. Опыт лечения синтоксинами основывается на 2000 женщин, страдавших привычным невынашиванием беременности, с рождением у них нормального ребенка. Применение синтоксиров помогает при лечении климактерического синдрома, быстрое восстановление сердечной деятельности после инфаркта миокарда, язв желудочно-кишечного тракта.

Автор более 450 печатных работ, 17 монографий и 20 учебных и научно-методических пособий, 24 свидетельств и патентов на изобретение, а также 3 открытий.

Под его руководством защищено 3 докторские и 6 кандидатских диссертаций.

Морозов Владимир Николаевич – академик МАН, АМТН, чл.-корр. РАЕН, доктор медицинских наук, профессор. Избран академиком 2 международных и 1 Российской академий: Международная академия наук; Европейская академия естественных наук; Академия фундаментальных наук. Член-корреспондент Академии естественных наук.

*Редакционная коллегия журнала «Вестник новых медицинских технологий»
выражает соболезнование родным и близким Морозова В.Н.*